

**Bedeutung der Verabreichung von Metamizol
im präemptiven Schmerzmanagement
von chirurgischen Eingriffen
am Nabel von Kälbern**

von Magdalena Angela Margareta Behrendt-Wippermann

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

Bedeutung der Verabreichung von Metamizol
im präemptiven Schmerzmanagement
von chirurgischen Eingriffen
am Nabel von Kälbern

von Magdalena Angela Margareta Behrendt-Wippermann

aus Karlsruhe

München 2016

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

Lehrstuhl für Innere Medizin und Chirurgie der Wiederkäuer

Arbeit angefertigt unter der Leitung von:
Univ.-Prof. Dr. Gabriela Knubben-Schweizer

Mitbetreuung durch:
Dr. Moritz Metzner und Dr. Melanie Feist

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Joachim Braun

Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Gabriela Knubben-Schweizer

Korreferent/en: Univ.-Prof. Dr. Mathias Ritzmann
Univ.-Prof. Dr. Dr. Michael H. Erhard
Univ.-Prof. Dr. Heidrun Potschka
Prof. Dr. Johann Maierl

Tag der Promotion: 16. Juli 2016

in memoriam vitulorum mearum experientiarum

INHALTSVERZEICHNIS

I	EINLEITUNG	1
II	LITERATURÜBERSICHT	2
1.	Schmerz bei Nutztieren	2
1.1	Cortisolkonzentration im Blut (CoCB).....	2
1.2	Körpermassenzunahme sowie Futter- und Tränkeaufnahme	4
1.3	Herzfrequenz und Herzfrequenzvarianz.....	5
1.4	Beobachtung des Verhaltens und der Haltung in Ruhe.....	6
1.5	Beobachtung des Verhaltens und der Haltung bei Interaktion.....	8
2.	Anästhesie beim Kalb	9
2.1	Xylazin	9
2.2	Ketamin	10
2.3	Isofluran	10
2.4	Einflussfaktoren während einer Anästhesie	13
3.	Analgesie beim Kalb	14
3.1	Analgesieregime bei schmerzhaften Eingriffen	14
3.2	Nichtsteroidale Entzündungshemmer (NSAIDs)	15
3.2.1	Metamizol.....	16
3.2.1.1	Pharmakodynamik.....	16
3.2.1.2	Unerwünschte Nebenwirkungen	18
3.2.1.3	Pharmakokinetik.....	19
3.2.1.4	Dosierung	20
III	MATERIAL UND METHODEN	22
1.	Allgemeines	22
2.	Versuchstiere	23
2.1	Auswahlkriterien	23
2.2	Herkunft und Verbleib der Tiere	23
2.3	Aufstallung	23
2.4	Verpflegung.....	25
3.	Versuchsaufbau	26
3.1	Doppelblindstudie	26

3.2	Prä- und postoperatives Monitoring der Tiere	26
3.2.1	Scoring der Versuchstiere anhand eines Schmerzbogens	26
3.2.2	Beobachtung des Verhaltens und der Haltung	27
3.2.3	Herzfrequenzlangzeitmessung	29
4.	Versuchsdurchführung.....	30
4.1	Der Tag vor der Operation	30
4.2	Der Tag der Operation.....	31
4.3	Der Tag nach der Operation.....	38
4.4	Der zweite bis neunte Tag nach dem Eingriff.....	38
5.	Statistische Auswertung.....	38
5.1	Grafische Darstellung der Daten.....	38
5.2	Statistische Analyse.....	39
IV	ERGEBNISSE	40
1.	Merkmale der Tiere	40
2.	Entwicklung von Körpermasse und Tränkeaufnahme.....	40
2.1	Entwicklung der Körpermasse	41
2.2	Tränkeaufnahme.....	41
3.	Cortisolkonzentration im Plasma (Co_{Cp})	41
4.	Auswertung der Narkoseprotokolle	44
4.1	Atemfrequenz (AF)	44
4.2	Reflexe	45
4.3	Bulbusstellung und Pupillenweite.....	45
4.4	Endtidale CO ₂ -Konzentration (etCO ₂).....	45
4.5	Isoflurankonzentration	45
4.5.1	Inspiratorische Isoflurankonzentration (inIso).....	45
4.5.2	Endexpiratorische Isoflurankonzentration (etIso)	46
4.5.3	Isoflurankonzentration am Verdampfer (Iso _{Verd})	46
4.6	Blutparameter	46
4.7	Sauerstoffsättigung (pSO ₂).....	47
4.8	Körpertemperatur (KT)	47
4.9	Herzfrequenz (HR).....	48
4.10	Arterieller Blutdruck	50
4.10.1	Mittlerer arterieller Blutdruck (MAD)	50

4.10.2	Systolischer arterieller Blutdruck (SAD)	52
4.10.3	Diastolischer arterieller Blutdruck (DAD).....	54
4.11	Intraoperative Prozedurbewertung	55
4.12	Beurteilung der Aufwachphase	55
5.	Prä- und postoperatives Scoring des Tieres.....	56
5.1	Körper- und Außentemperatur (KT und AT).....	56
5.2	Auswertung des Schmerzbogens.....	57
5.2.1	Werte der visuellen Analogskala (VAS-Werte).....	57
5.2.2	Reaktion der Tiere auf Interaktion mit dem Untersucher und Evaluation des Wundbereichs	59
5.2.3	Reaktion auf den Untersucher	59
5.2.4	Reaktion auf die Palpation der Wunde.....	60
5.2.5	Inflammation des Wundbereiches	61
5.3	Herzfrequenz und Herzfrequenzvarianz.....	61
5.3.1	Herzfrequenz (HR)	62
5.3.2	Herzfrequenzvarianz (HRV)	63
5.3.2.1	Mittlerer Abstand zwischen zwei R-Zacken (meanRR)	63
5.3.2.2	Niederfrequenz/ Hochfrequenz-Ratio (LF/ HF-Ratio).....	64
5.3.2.3	Hochfrequenz (HF)	66
5.3.2.4	Niederfrequenz (LF).....	67
5.3.2.5	Standardabweichung aller RR-Intervalle (SDRR)	68
5.3.2.6	Quadratwurzel aus dem Mittelwert der Summe der Quadrate der Differenzen zwischen benachbarten RR-Intervallen (RMSSD)	70
5.3.2.7	Standardabweichung der Kurzzeitvariabilität geplotteter RR- Intervallabstände (SD1).....	71
5.3.2.8	Standardabweichung der Langzeitvariabilität geplotteter RR- Intervallabstände (SD2).....	73
5.4	Beobachtung des Verhaltens und der Haltung in Ruhe.....	74
5.4.1	Verhalten	75
5.4.1.1	„Aktives Verhalten“	75
5.4.1.2	„Ruhelosigkeit“	76
5.4.1.3	„Fußstampfen“	77
5.4.1.4	„Lockerung von Gliedmaße(n)“	79
5.4.1.5	„Strecken von Gliedmaße(n)“	80

5.4.1.6	„Kopfdrehen“	82
5.4.1.6.1	„Kopf zum Bauch Drehen“	83
5.4.1.6.2	„Kopf zur Brust Drehen“	85
5.4.1.6.3	„Nach-hinten-Schauen“	87
5.4.1.7	„Putzen“	88
5.4.1.8	„Lautäußerung“	90
5.4.1.8.1	„Blöken“	92
5.4.1.8.2	„Zähneknirschen“	93
5.4.1.8.3	„Stöhnen“	94
5.4.1.9	„Schwanzschlagen“	95
5.4.1.10	„Kopfschütteln“	97
5.4.1.11	„Nahrungsaufnahme“	98
5.4.1.11.1	„Wiederkauen“	100
5.4.1.11.2	„Festfutteraufnahme“	101
5.4.2	Haltung	103
5.4.2.1	„normale Haltung“	103
5.4.2.2	„abnormale Haltung“	105
5.4.2.3	„Liegen“	107
5.4.2.3.1	„normale Bauchlage“	108
5.4.2.3.2	„abnormale Bauchlage“	110
5.4.2.3.3	„Seitenlage“	112
5.4.2.3.4	„abnormales Liegen“	114
5.4.2.4	„Stehen“	116
5.4.2.4.1	„normales Stehen“	116
5.4.2.4.2	„abnormales Stehen“	118
V	DISKUSSION	121
1.	Cortisolkonzentration im Plasma (CoCp)	121
2.	Intraoperative Parameter	123
2.1	Herzfrequenz (HR)	123
2.2	Mittlerer arterieller Blutdruck (MAD)	125
2.3	Aufwachphase	127
3.	Prä- und postoperatives Monitoring	127
3.1	Körpermassenzu- und Tränkeaufnahme	127

3.2	Auswertung des Schmerzbogens.....	128
3.2.1	Visuelle Analogskala (VAS).....	129
3.2.2	Reaktion auf den Untersucher	130
3.2.3	Reaktion auf die Palpation der Wunde.....	130
3.2.4	Inflammation des Wundbereiches	131
3.3	Herzfrequenz (HR) und Herzfrequenzvarianz (HRV)	133
3.4	Beobachtungen des Verhaltens und der Haltung	135
3.4.1	„aktives Verhalten“	135
3.4.1.1	„Ruhelosigkeit“	136
3.4.1.2	„Fußstampfen“, „Lockerung von Gliedmaße(n)“ und „Strecken von Gliedmaße(n)“	137
3.4.1.3	„Kopfdrehen“	137
3.4.1.4	Körperpflege („Putzen“ und „Kopf zur Brust Drehen“)	138
3.4.1.5	„Lautäußerung“	139
3.4.1.6	„Kopfschütteln“ und „Schwanzschlagen“	139
3.4.1.7	„Nahrungsaufnahme“	140
3.4.2	Haltung	140
4.	Fazit	141
VI	ZUSAMMENFASSUNG	143
VII	SUMMARY.....	146
VIII	LITERATURVERZEICHNIS	149
IX	ANHANG	173
X	DANKSAGUNG	191

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

„abnormale Bauchlage“ _{max}	Maximum der Frequenz der „abnormalen Bauchlage“
„abnormale Haltung“ _{max}	Maximum der Frequenz der „abnormalen Haltung“
„abnormales Liegen“ _{max}	Maximum der Frequenz des „abnormalen Liegens“
„abnormales Stehen“ _{max}	Maximum der Frequenz des „abnormalen Stehens“
„aktives Verhalten“	Überbegriff für „Ruhelosigkeit“, „Fußstampfen“, „Strecken von Gliedmaße(n)“, „Lockerung von Gliedmaße(n)“, „Kopfdrehen“, „Schwanzschlagen“ und „Kopfschütteln“
„aktives Verhalten“ _{max}	Maximum der Frequenz des „aktiven Verhaltens“
„Blöken“ _{max}	Maximum der Frequenz des „Blökens“
„Festfutteraufnahme“ _{max}	Maximum der Frequenz der „Festfutteraufnahme“
„Fußstampfen“ _{max}	Maximum der Frequenz des „Fußstampfens“
„Kopf zum Bauch Drehen“ _{max}	Maximum der Frequenz des „Kopf zum Bauch Drehens“
„Kopf zur Brust Drehen“ _{max}	Maximum der Frequenz des „Kopf zur Brust Drehens“
„Kopfdrehen“ _{max}	Maximum der Frequenz des „Kopfdrehens“
„Kopfschütteln“ _{max}	Maximum der Frequenz des „Kopfschüttelns“
„Lockerung von Gliedmaße(n)“	Lockerung einer oder mehrerer Gliedmaße(n)
„Lockerung von Gliedmaße(n)“ _{max}	Maximum der Frequenz der „Lockerung von Gliedmaße(n)“
„Nach-hinten-Schauen“	das Tier schaut mit dem Kopf nach hinten
„Nach-hinten-Schauen“ _{max}	Maximum der Frequenz des „Nach-hinten-Schauens“
„Nahrungsaufnahme“	Überbegriff für „Festfutteraufnahme“, „Trinken“, „Salzleckstein lecken“ und „Wiederkauen“
„Nahrungsaufnahme“ _{max}	Maximum der Frequenz der „Nahrungsaufnahme“
„normale Bauchlage“ _{max}	Maximum der Frequenz der „normalen Bauchlage“
„normale Haltung“ _{max}	Maximum der Frequenz der „normalen Haltung“

„normales Liegen“ _{max}	Maximum der Frequenz des „normalen Liegens“
„normales Stehen“ _{max}	Maximum der Frequenz des „normalen Stehens“
„Putzen“	Nase mit der Zunge säubern
„Putzen“ _{max}	Maximum der Frequenz des „Putzens“
„Ruhelosigkeit“ _{max}	Maximum der Frequenz der „Ruhelosigkeit“
„Schwanzschlagen“ _{max}	Maximum der Frequenz des „Schwanzschlagens“
„Seitenlage“ _{max}	Maximum der Frequenz der „Seitenlage“
„Strecken von Gliedmaße(n)“	das Strecken einer oder mehrerer Gliedmaße(n)
„Strecken von Gliedmaße(n)“ _{max}	Maximale Frequenz des „Streckens von Gliedmaße(n)“
„Wiederkauen“ _{max}	Maximum der Frequenz des „Wiederkauens“
_a BE	arterieller Basenexzess
AD	arterieller Blutdruck
AF	Atemfrequenz
_a pH	arterieller pH
AT	Außentemperatur
ATP	Adenosintriphosphat
AU	Anteilnahme an der Umgebung
AUC	„Area under the curve“
B1, ..., B11	Basiswert 1 bis 11
BD	Blutdruck
BLM	binomiales Logit-Modell
bzw.	beziehungsweise
C _(max)	Maximale Plasmakonzentration
C_150	Cortisolkonzentration im Plasma 150 Minuten (2,5 Stunden) nach dem Hautschnitt
C_30	Cortisolkonzentration im Plasma 30 Minuten nach dem Hautschnitt
C_5	Cortisolkonzentration im Plasma fünf Minuten nach dem Hautschnitt
C_510	Cortisolkonzentration im Plasma 510 Minuten (8,5 Stunden) nach dem Hautschnitt
C_60	Cortisolkonzentration im Plasma 60 Minuten nach dem Hautschnitt (= Ende der Anästhesie)
C_B	Basiscortisolkonzentration im Plasma

CB	Cannabinoid-Rezeptor
cGMP	Cyclisches Guanosinmonophosphat
CoC	Cortisolkonzentration
CoC _B	Cortisolkonzentration im Blut
CoC _P	Cortisolkonzentration im Plasma
CoC _{Pmax}	Maximum der Cortisolkonzentration im Plasma
COX	Cyclooxygenase
CSU IACUC	Cleveland State University Institutional Animal Care and Use Committee
D 0	Tag der Operation
D+1	Tag nach der Operation
D+2/ .../ D+7	zwei/ ... sieben Tage nach der Operation
D-1	Tag vor der Operation
DAD _{max}	Maximum des diastolischen arteriellen Blutdrucks
E0	OP-Ende (1. Minute)
EA	erster Aufstehversuch
EK	erstes Kopfhoben
ES	erstes Schlucken
etCO ₂	endtidale CO ₂ -Konzentration
etIso	endtidale Isoflurankonzentration
FT	exakter Test nach Fisher
FZ0	Faßzange setzen (1. Minute)
G	mittlere Erdbeschleunigung
GAM	generalisiertes additives (gemischtes) Modell
ggr.	geringgradig
HCO ³⁻	Hydrogencarbonatgehalt im Blut
Herzfrequenz _{max}	Maximum der Herzfrequenz
HF	Hochfrequenz (HRV)
HF _{max}	Maximum der Hochfrequenz (HRV)
hgr.	hochgradig
HR	Herzfrequenz
HR_B	Basisherzfrequenz
HRV	Herzfrequenzvarianz
HS	Hautschnitt
HS0, ..., HS3	Hautschnitt (1.-4. Minute)
I. E.	Internationale Einheiten
i.m.	intramuskulär

i.v.	intravenös
i_{in} Iso	inspiratorische Isoflurankonzentration
IPPV	„intermittent positive pressure ventilation“ ist eine Form der volumenkontrollierten Beatmung
IQR	Interquartilsabstand
$I_{SO_{Verd}}$	Isoflurankonzentration am Verdampfer
KATP	ATP-abhängiger Kaliumkanal
KG	Kontrollgruppe
KL0	Klemme setzen (1. Minute)
KM	Körpermasse
KM _B	Basiskörpermasse
KT	Körpertemperatur
LF	Niederfrequenz (HRV)
LF/ HF _{max}	Maximum der LF/ HF-Ratio (HRV)
LF/ HF-Ratio	Niederfrequenz/ Hochfrequenz-Ratio (HRV)
LF _{max}	Maximum der Niederfrequenz (HRV)
LM	lineares Modell
LMM	lineares gemischtes Modell
LV0, ..., LV2	Ligatur Nabelvene (1.-3. Minute)
MAC	minimale alveoläre Konzentration
MAD	mittlerer arterieller Blutdruck
MAD _{max}	Maximum des mittleren arteriellen Blutdrucks
MAX	Maximum
ME0, ..., ME4	Manipulation der Eingeweide (1.- 5. Minute)
MEAN	Mittelwert
meanRR	mittlerer Abstand zwischen zwei R- Zacken
meanRR _{max}	maximaler mittlerer Abstand zwischen zwei R-Zacken
MED	Median
MG	Metamizolgruppe
mgr.	mittelgradig
MIN	Minimum
MLM	multipl. lineares Modell
n. HS	nach dem Hautschnitt
n. u.	normal units (HRV)
NH0, ..., NH8	Naht der Haut (1.-9. Minute)

NPF0, ..., NPF11	Naht des Peritoneums und der Faszien (1.-12. Minute)
NRM	Nucleus raphe magnus
NSAID	nichtsteroidaler Entzündungshemmer
NSK0, ..., NSK5	Naht der Subkutis (1.-6. Minute)
p. o.	per os
p _a CO ₂	arterieller Kohlendioxidgehalt
PAG	Periaquäduktales Grau
p _a O ₂	arterieller Sauerstoffgehalt
PEEP	positiver endexpiratorischer Druck
PS0, ..., PS5	Schneiden des Peritoneums (1.-6. Minute)
pSO ₂	Sauerstoffsättigung im Blut
Puls	Pulsfrequenz
Q25	25 %-Quantil
Q75	75 %-Quantil
RMSSD	Quadratwurzel aus dem Mittelwert der Summe der Quadrate der Standardabweichung zwischen benachbarten RR-Intervallen
RMSSD _{max}	Maximum Quadratwurzel aus dem Mittelwert der Summe der Quadrate der Standardabweichung zwischen benachbarten RR-Intervallen
RVM	rostromedulläre Medulla
RZ	Zurückziehen der Zunge
s.c.	subkutan
SAD _{max}	Maximum des systolischen arteriellen Blutdrucks
SB	stabile Brustlage
SD oder ±	Standardabweichung
SD1	Standardabweichung der Kurzzeitvariabilität geplotteter RR-Intervallabstände
SD1 _{max}	Maximum Standardabweichung der Kurzzeitvariabilität geplotteter RR-Intervallabstände
SD2	Standardabweichung der Langzeitvariabilität geplotteter RR-Intervallabstände
SD2 _{max}	Maximum Standardabweichung der Langzeitvariabilität geplotteter RR-Intervallabstände
SDRR	Standardabweichung aller RR-Intervalle

SDRR _{max}	Maximum Standardabweichung aller RR-Intervalle
SST	sicheres Stehen
ST	erster Stand
TRPV	Vanilloidrezeptor
UP0, ..., UP5	präparieren der Unterhaut (1.-6. Minute)
VAS	visuelle Analogskala
VAS-Wert _{max}	maximaler VAS-Wert
WDR	Wide-dynamic-range
WT	Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für gebundene Stichproben
z. B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem

I EINLEITUNG

Nach ERHARDT (2012a) reicht die analgetische Potenz von Xylazin und Ketamin für eine adäquate Schmerzausschaltung im Abdomen bei Operationen nicht aus, und unter den nichtsteroidale Entzündungshemmer (NSAIDs) sei einzig Metamizol für die intraoperative Schmerzausschaltung geeignet. Dieses wirkt sehr gut analgetisch und spasmolytisch (EMEA, 1999, DAUNDERER, 2002, EMEA, 2003, TACKE et al., 2008), antipyretisch (MALVAR et al., 2014), schwach antiphlogistisch (DAUNDERER, 2002, TACKE et al., 2008) und antikonvulsiv (TACKE et al., 2008). Die analgetische Potenz von Metamizol soll der von Opioiden entsprechen können (TACKE et al., 2008, BAUMGARTNER et al., 2011). Nach GRUNDMANN et al. (2006) hilft beim Menschen selbst die einmalige Gabe sehr effektiv gegen frühe postoperative Schmerzen. Der große analgetische Effekt von Metamizol, gerade in der posttraumatischen Phase – bei gleichzeitig guter Verträglichkeit – wurde in der Humanmedizin mehrfach erwiesen (SOLTESZ et al., 2008, KORKMAZ DILMEN et al., 2010). Nur Metamizol hat unter den für das Rind zugelassenen NSAIDs eine Indikation zur präemptiven Analgesie. Es liegen jedoch keine Informationen in der Literatur über die Wirksamkeit von Metamizol bei chirurgischen Eingriffen beim Kalb vor.

Ziel der vorliegenden Studie ist die Überprüfung, ob auch beim Kalb bei schmerzhaften Eingriffen die Gabe von Metamizol zusätzlich zu Meloxicam die Anzeichen einer Nozizeption reduziert. Hierbei wird die Cortisolkonzentration im Plasma (CoC_P), physiologische Parameter (Blutdruck (BD), Herzfrequenz (HR), Herzfrequenzvarianz (HRV)), die Haltung und das Verhalten der Tiere, Äußerungen, die auf Schmerzen hindeuten (allgemein, bei Interaktion mit dem Menschen, bei Palpation der Wunde), die Entzündung im Wundgebiet, sowie die Körpermassenzu- und Tränkeaufnahme evaluiert.

II LITERATURÜBERSICHT

1. Schmerz bei Nutztieren

Schmerzmittel werden bei wirtschaftlich genutzten Tieren häufig zu restriktiv eingesetzt (ROUGHAN und FLECKNELL, 2003, WALKER et al., 2011). Einen Grund hierfür sehen ROUGHAN und FLECKNELL (2003) in der Schwierigkeit Schmerz bei Tieren zu evaluieren; für viele Analgetika herrsche daher ein Mangel an tierspezifischen Studien und klinischen Daten. Die Beurteilung des Gemütszustands von Rindern ist evolutionsbedingt schwierig (WEARY et al., 2009). Menschen und Tiere haben sich nach MOLONY und KENT (1997) unterschiedliche Arten der Schmerzäußerung angeeignet. Nach sensiblen und – auch unter Praxisbedingungen – am Einzeltier anwendbaren Schmerzparametern muss intensiv gesucht werden (MOLONY & KENT, 1997). Es gilt therapierbare Schmerz- und unvermeidbare Stressantworten des Körpers bei schmerzhaften Eingriffen zu unterscheiden (LILES und FLECKNELL, 1993). In der Gesellschaft wächst das Interesse an diesem Forschungsbereich (ANIL et al., 2002), nicht zuletzt weil vermeidbarer Schmerz bei Tieren auch mit erheblichen wirtschaftlichen Einbußen einhergeht (PRUNIER et al., 2012). Nach MOLONY und KENT (1997) kann bei der Schmerzdetektion und -bewertung die Verwendung vieler Parameter nützlich sein. Dabei sollten physiologische Parameter mit Beobachtungen des Verhaltens und der Haltung (LANDA, 2012, PRUNIER et al., 2012) und Körpermassenzunahme und/ oder Futteraufnahme kombiniert werden (MOLONY und KENT, 1997). Bei der Auswertung müssen das speziesspezifische Verhalten und die Umstände bei der Probengewinnung berücksichtigt werden (VON BORELL, 2000). Die Parameter müssen tierartspezifisch evaluiert sein, bevor generelle Rückschlüsse über die Brauchbarkeit von Variablen in der Schmerzdetektion bei Tieren gezogen werden können (MOLONY und KENT, 1997). Zum Beispiel (z. B.) kann bei Fluchttieren wie Kühen – welche bei Schmerz nicht so schnell Verhaltensänderungen zeigen wie Raubtiere – die Messung der HR oder der Cortisolkonzentration im Blut (CoC_B) von höherem Nutzen als bei anderen Spezies (WEARY et al., 2006).

1.1 Cortisolkonzentration im Blut (CoC_B)

Die Aktivität des Hypothalamo-adrenergen Systems lässt sich anhand der CoC_B

messen (MOLONY und KENT, 1997). Die CoC_B kann bei schmerzhaften Eingriffen den Einblick in die Physis des Tieres erheblich verbessern (WEARY et al., 2009). Laut MELLOR et al. (2002) hat diese Entdeckung – gerade bei Nutztieren – die medizinische Forschung enorm bereichert. Die Cortisolkonzentration (CoC) hat sich als Parameter für die Beurteilung eines effektiven Analgesieregimes bei schmerzhaften Eingriffen auch beim Kalb bewährt (MOLONY und KENT, 1997, THÜER et al., 2007, COETZEE, 2011, COETZEE, 2012); und wird gerne mit anderen Parametern wie der Verhaltensbeobachtung kombiniert (MOLONY et al., 1995, STAFFORD et al., 2003, STAFFORD und MELLOR, 2005, STILWELL et al., 2010). Geringgradiger oder anhaltender Schmerz geht jedoch nicht zwangsläufig mit einer Erhöhung der CoC_B einher (STAFFORD und MELLOR, 2005). Bei THÜER et al. (2007) ist bei dem Vergleich verschiedener Kastrationsmethoden die CoC_B der Kälber nur wenige Stunden erhöht, während eine Schmerzreaktion bei Palpation des Wundbereichs über mehrere Wochen anhält. Auch CARAY et al. (2015) beobachten nach der Enthornung von Kälbern im Vergleich zu Kontrolltieren nur über 45 Minuten eine Erhöhung der CoC_B , eine gesteigerte Vokalisation wird dagegen über bis zu sieben Stunden beobachtet. Eine Verringerung der CoC_B in der postoperativen Entzündungsphase interpretiert MCMEEKAN et al. (1998a) als Anzeichen reduzierter entzündungsassoziierter Schmerzen. HEINRICH et al. (2009) deuten dies vorsichtiger als Nachweis von verringertem Disstress der Tiere. Die CoC_B schwankt im Tagesverlauf und aufgrund individueller Variationen (MOLONY und KENT, 1997), des Alters (ROBERTSON et al., 1994, MOLONY und KENT, 1997), Adaptationsvorgängen an Behandlungsprozeduren (MELLOR et al., 2002) und Mannigfaltigkeit der Stressoren, die auf das Hypothalamo-adrenerge System einwirken (MOLONY und KENT, 1997, STILWELL et al., 2012). Eine Messreihe bei der Probengewinnung – sowohl vor, als auch nach einem Eingriff ist für die Interpretation daher nützlich (MOLONY und KENT, 1997, STILWELL et al., 2012). Häufig als Stressantwort interpretiert, kann bei Kälbern bereits der Umgang mit dem Menschen zu einer Erhöhung der CoC_B führen (MELLOR et al., 2002, STILWELL et al., 2012, PAULL et al., 2015). OFFINGER et al. (2012) beobachten nach dem Transport in den Operationssaal eine Verdopplung, durch das anschließende Verbringen in Rückenlage bei Injektions- oder Epiduralanästhesien sogar eine Verdreifachung der CoC_B bei Kälbern. Dies wird als unvermeidbarer und nicht zwingend negativer Operationsstress interpretiert (OFFINGER et al., 2012). Bei HEFTI et al. (2012)

wird durch eine kombinierte Anästhesie ein bis zum Ende der Narkose anhaltender Anstieg der CoC_B induziert, die CoC_B von am Nabel operierten Kälbern und scheinoperierten Tieren unterscheidet sich hingegen nicht. Nach ROBERTSON et al. (1994) kann durch das Scheinkastrieren eine Erhöhung der CoC_B von 10 nmol/l auf über 35 nmol/l ausgelöst werden. Bei MCCARTHY et al. (2015) und PETHERICK et al. (2015) sind die Anstiege der CoC_B bei kastrierten und scheinkastrierten Kälbern initial sogar gleichhoch. Die CoC_B sinkt nach der Scheinkastration jedoch schneller wieder ab (PETHERICK et al., 2015). Auch die Anwendung von Arzneimitteln beeinflusst die CoC_B : STILWELL et al. (2010) verzeichnen eine über 40 nmol/l höhere CoC_P bei Kälbern, welche zusätzlich zu der Anwendung von Lidocain, mit Xylazin scheinenthornt werden. Auch PIELER et al. (2013) beobachten bereits durch die Gabe von Xylazin einen starken Anstieg der CoC_P bei Kälbern. Bei MELLOR et al. (2002), THÜER et al. (2007) und COETZEE (2011) ist die CoC_B direkt abhängig von der analgetischen Abdeckung der Tiere bei leidvollen Prozeduren. Bei MCMEEKAN et al. (1998b), MCMEEKAN et al. (1998a), STAFFORD et al. (2003) wird durch einige ihrer Behandlungsregimes eine Erhöhung des CoC_B bei schmerzhaften Eingriffen sogar vollständig unterdrückt. Diesen direkten Bezug zwischen Schmerz und CoC_B beim Kalb können GRØNDAHL-NIELSEN et al. (1999), GLYNN et al. (2013) und PAULL et al. (2015) nur teilweise und COETZEE et al. (2008) gar nicht bestätigen.

1.2 Körpermassenzunahme sowie Futter- und Tränkeaufnahme

Nach MOLONY und KENT (1997) und WEARY et al. (2006) hilft die Messung von Futter- und Wasseraufnahme sowie Körpermassenzunahme bei der Beurteilung von Schmerz. Bei PETHERICK et al. (2015), COETZEE (2012) und GLYNN et al. (2013) erweist sich die Körpermassenzunahme als sensibler Indikator für Schmerz. HEINRICH et al. (2010) scheitern bei dem Versuch die Tränke- oder Futteraufnahme und MOLONY et al. (1995) und GRØNDAHL-NIELSEN et al. (1999) die Zunahme an Körpermasse, in einen Zusammenhang mit dem Analgesieregime zu bringen. Bei PAULL et al. (2015) wirkt sich die Kastration erst nach drei Wochen auf die Körpermassenzunahme bei Kälbern aus. BATES et al. (2014) beobachten nach der Enthornung unterschiedliche Zunahmen der Körpermasse bei Kälbern mit und ohne Analgesie, eine zusätzliche Anästhesie verbessert sogar die Tränkeaufnahme. Die Stärke der Analgesie –Xylazin allein, oder in Kombination mit Meloxicam– hat hingegen keine Auswirkungen auf diese

Parameter (BATES et al., 2014).

1.3 Herzfrequenz und Herzfrequenzvarianz

Die Sympathikusaktivität kann anhand der HR beurteilt werden (MOLONY und KENT, 1997, SEO et al., 1998). Selbst auf geringgradigen oder anhaltenden (chronischen) Schmerz reagieren Rinder sehr sensibel mit einer Steigerung der HR (STAFFORD und MELLOR, 2005, HEINRICH et al., 2009). Ebenso kann die Messung der HRV als guter physiologischer Stressparameter dienen (HOPSTER und BLOKHUIS, 1994, MOHR et al., 2002). Die HRV-Analyse kann anhand ihres Zeitbereiches, Frequenzbereiches und/ oder geometrisch erfolgen; die Ergebnisse verschiedener Studien widersprechen sich teilweise hinsichtlich der Aussagekraft verschiedener HRV-Parameter (Details: Tabelle IX-1 (Anhang)). Die HRV bezieht die Wirkung des ganzen vegetativen Nervensystems auf das Herz mit ein und liefert so – über die körperliche Aktivität hinaus – umfassende Informationen über den Belastungszustand des Tieres (VON BORELL, 2000). Beispielsweise induziert Fasten bei Bullen widererwarten eine Bradykardie und einen Anstieg der Niederfrequenz (LF) aufgrund einer panseninduzierten reflektorischen Parasympathikusstimulation (CLABOUGH und SWANSON, 1989). In solchen nicht-invasiven Messmethoden wird großes Potential für die zukünftige Analgesieforschung in der Nutztiermedizin gesehen (VON BORELL, 2000, COETZEE, 2011). Bei der Kastration und Enthornung von Kälbern erweist sich sowohl die Erhöhung der HR allein (GRØNDAHL-NIELSEN et al., 1999, HEINRICH et al., 2009, CARAY et al., 2015), als auch in Kombination mit der HRV als geeigneter Indikator für eine Sympathikusaktivierung als Folge von intra- und postoperativen Schmerzen (STEWART et al., 2008, STEWART et al., 2010b, DOCKWEILER et al., 2013). Die Messung der HR bietet daher gerade postoperativ einen Mehrwert für die Schmerzdetektion (HEINRICH et al., 2009). Während sich die HRV nach CLAPP et al. (2014) als nützlicher Parameter bei der Beurteilung von Stress und Schmerz in der Aufzucht von Kälbern bewährt, können LÜRZEL et al. (2015) keine Korrelation zwischen HRV und Handling oder Disstress bei der Kälberhaltung feststellen. Bei der Kombination der Auswertung der HRV mit der CoC_B können nach STEWART et al. (2008) die Empfindungen des Tieres feiner widerspiegelt werden als durch einen dieser Parameter allein. Bei GRØNDAHL-NIELSEN et al. (1999) hält die Erhöhung der HR nach der Enthornung von Kälbern teilweise länger an als die Erhöhung der CoC_B. Gerade bei der prä- und

postoperativen HR-Messung können viele Störfaktoren auftreten, wenn die Tiere nicht in Ruhe und unbeeinflusst sind (MOLONY und KENT, 1997, HANSEN, 2000, VON BORELL, 2000, VON BORELL et al., 2007). Daher soll man die manuelle Auskultation des Herzens vermeiden und auf automatische Messtechniken wie die Langzeit-Elektrokardiographie oder HR-Messgeräte zurückgreifen (HOPSTER und BLOKHUIS, 1994). Um eine Vergleichbarkeit der erhobenen Daten zu gewährleisten, bedarf es möglichst standardisierter Ausgangsbedingungen: Für die Beobachtungsfenster sollen Zeiträume gewählt werden, in denen das Tier lang andauernde Verhaltensmuster zeigt (HANSEN, 2000, MOHR et al., 2002, VON BORELL et al., 2007). Das Alter, das Geschlecht und die Uhrzeit sollten standardisiert und bei der Auswertung mit einbezogen werden (VON BORELL et al., 2007). Schwankungen der Umgebungstemperatur (8 °C bis 29 °C) beeinflussen die HR hingegen nicht (HEINRICH et al., 2009). Wichtig ist die HRV vor und nach der Behandlung zu vergleichen (VON BORELL et al., 2007). Ebenso sollten bei der HRV-Messung – zur Sicherung der Datenqualität und besseren Vergleichbarkeit verschiedener Studien miteinander – die Richtlinien der TASK FORCE (1996) eingehalten werden.

1.4 Beobachtung des Verhaltens und der Haltung in Ruhe

In der Verhaltensbeobachtung sehen PRUNIER et al. (2012) viel Potential für die Früherkennung von Schmerz. Die Untersuchung des Verhaltens hilft gerade bei der Evaluierung von Analgesieregimen (COETZEE, 2011). Obwohl hierfür viele Messtechniken zur Verfügung stehen, mangelt es an praktikablen Bewertungsschlüsseln (ROUGHAN und FLECKNELL, 2003). Die Interpretation des gezeigten Verhaltens ist gerade bei Nutztieren schwierig (WALKER et al., 2011) und häufig subjektiv (COETZEE, 2011). Das Benehmen ändert sich bei Kälbern mit dem Alter (ROBERTSON et al., 1994, STILWELL et al., 2009). Wie ausgeprägt leidbedingte Verhaltensweisen gezeigt werden hängt nach HEINRICH et al. (2010) von der Tageszeit ab: Zwischen den Nachmittagsstunden und der Abendfütterung zeigen Kälber am stärksten schmerzassoziiertes Verhalten, dies nimmt zur Nacht hin wieder ab und ist in den Morgenstunden am geringsten. Bei leidenden Tieren wird Energie gespart, das Komfortverhalten (wie das Spielen mit Artgenossen) nimmt ab, um die – aufgrund der Schwächung des Körpers – potenziell benötigten Reserven nicht unnötig aufzubrauchen (WEARY et al., 2009). Schmerz führt bei Rindern mitunter auch zu ambivalentem Verhalten: Einerseits

schlägt ein Tier nach seiner Wunde, andererseits nimmt – aus Angst davor durch Kopfbewegungen Schmerzen zu provozieren – sein Putzverhalten ab (COMMITTEE ON RECOGNITION AND ALLEVIATION OF PAIN IN LABORATORY ANIMALS, 2009). Es gibt in der Literatur viele Ansätze, das Verhalten von Tieren bei Schmerzen zu kategorisieren (MOLONY und KENT, 1997, WEARY et al., 2006, PRUNIER et al., 2012). Beispielsweise unterteilen MOLONY und KENT (1997) die Schmerzantwort in vier Verhaltensmuster: Anpassungsreaktionen (z. B. Lernen), Schutzreaktionen (z. B. Rückziehreflex), Duldungsverhalten (z. B. Stillstehen) und Hilfsreaktionen (z. B. Lautäußerung). Nach STASIAK et al. (2003) nimmt die Gesamtaktivität eines Tieres schmerzassoziiert häufig ab. Doch die Beobachtungen in vielen Kastrationsstudien beim Kalb sprechen für eine schmerzassoziierte Steigerung von „aktivem Verhalten“ (ROBERTSON et al., 1994, THÜER et al., 2007, PAULL et al., 2015). Bei Kälbern bewährt sich „Ruhelosigkeit“ (ROBERTSON et al., 1994, SYLVESTER et al., 2004, HEINRICH et al., 2010), „Fußstampfen“ (ROBERTSON et al., 1994, COETZEE et al., 2014a), sowie „Kopfschütteln“ und „Ohrwackeln“ (HEINRICH et al., 2010, STILWELL et al., 2012, COETZEE et al., 2014b) als Indikator für Schmerz. „Abnormales Stehen“ und die Steigerung von „aktivem Verhalten“ treten nach ROBERTSON et al. (1994) und THÜER et al. (2007) zeitgleich mit erhöhten CoC_B auf, nach SYLVESTER et al. (1998, 2004) gilt dies auch für „Ohrwackeln“, „Kopfschütteln“ und „Schwanzschlagen“. Nach HEINRICH et al. (2010) ist „Schwanzschlagen“ unspezifisch. Für COETZEE et al. (2014a) gilt es als Indikator für Schmerz. Für COETZEE (2012) und PAULL et al. (2015) ist „abnormales Liegen“ aussagekräftig, ROBERTSON et al. (1994) und STILWELL et al. (2012) sehen in dieser Haltung keine Korrelation mit Schmerz. „Lautäußerungen“ erweisen sich bei COETZEE et al. (2008) als sensibler Parameter, indessen sehen STILWELL et al. (2009, 2010) hierin keinen Mehrwert für die Schmerzforschung beim Kalb. Eine Aussage über den Schmerz eines Tieres ist nach WEARY et al. (2006, 2009) nur möglich, wenn man hierfür sensible und spezifische Verhaltensweisen heranzieht: Die Ergebnisse der untersuchenden Person sollten bei der wiederholten, zeitversetzten Beobachtung eines Tieres – möglichst anhand derselben Videosequenz – ähnlich sein und auch durch sachverständige Dritte reproduziert werden können. Untersucher sollten sich der Gefahr bewusst sein, dass ihr Beurteilungsvermögen durch Empathie dem Tier gegenüber gemindert und die Qualität der erhobenen Daten so gefährdet wird

(MOLONY und KENT, 1997). Die eigenen Emotionen dürfen nicht dazu führen dieselben Gefühle fälschlicherweise auch in das Tier hineinzuzinterpretieren (ANIL et al., 2002). Es ist wichtig das Benehmen des Einzeltieres vor und nach einem Eingriff zu betrachten (WHITE et al., 2008, COETZEE, 2012). Eine interindividuelle Verhaltensanalyse hat – im Gegensatz zum intraindividuellen Vergleich – aufgrund der hohen Variation von physiologisch auftretenden unterschiedlichen Verhaltenstypen bei Einzeltieren keine Aussagekraft (COETZEE, 2012).

1.5 Beobachtung des Verhaltens und der Haltung bei Interaktion

Laut MOLONY und KENT (1997) hilft die Beurteilung der Wundregion bei der Evaluierung von Schmerz. Außerdem empfiehlt das „Cleveland State University Institutional Animal Care and Use Committee“ (CSU IACUC) die Bereitschaft des Tieres zur Interaktion mit dem Menschen mit zu erfassen (STASIAK et al., 2003). In der Kleintiermedizin haben sich, dem entsprechende Schmerzbögen längst etabliert (HOLTON et al., 2001, MORTON et al., 2005, REID et al., 2007, MURRELL et al., 2008). Bei Nutztieren ist die Interpretation des Verhaltens jedoch mitunter schwierig: Beispielsweise reagieren Rinder bei der Palpation schmerzhafter Regionen – immer der Strategie folgend Leiden zu minimieren – auch bei gleichen Schmerzstimuli sehr unterschiedlich, manche Tiere zeigen starke Abwehrbewegungen, andere erstarren (COMMITTEE ON RECOGNITION AND ALLEVIATION OF PAIN IN LABORATORY ANIMALS, 2009). MURDOCH et al. (2013) beobachten beim Schaf nach schmerzhaften Eingriffen kaum gestörtes Verhalten dem Menschen gegenüber. Nach THÜER et al. (2007) erweisen sich sowohl die Reaktion des Kalbes auf die Palpation der Wunde, als auch die Schwellung der Wundregion, als sensitive Parameter in der Schmerzdetektion. Es ist wichtig auch das Auftreten einer Hyperalgesie und/ oder Allodynie außerhalb des Wundgebietes mit zu erfassen (GONZALEZ et al., 2000). Unter Inhalationsanästhesie lässt eine Bewegungslosigkeit der Tiere zwar keine Rückschluss auf eine Antinozizeption zu (ZBINDEN et al., 1994, OFFINGER et al., 2012), sie liefert jedoch wichtige Anhaltspunkte für die Beurteilung der Narkosetiefe (ARRAS et al., 2001, MARTÍN-CANCHO et al., 2003).

2. Anästhesie beim Kalb

2.1 Xylazin

Die Wirkung von Xylazin tritt bei intramuskulärer (i.m.)-Applikation nach 10 bis 15 Minuten auf: Initial kommt es nach der Gabe des α_2 -Agonisten Xylazin – durch die Erregung peripherer postsynaptischer α -Adrenorezeptoren – zu einer Vasokonstriktion und dadurch zu einem Anstieg des BD, sowie – wahrscheinlich durch Erregung des Nervus vagus – zu einer reflektorischen Bradykardie; dieser Zustand hält über 15 Minuten an (LÖSCHER, 2010). Es folgt eine zentrale sowohl prä-, als auch postsynaptische α -Rezeptoren-Stimulation: Im Kreislaufzentrum (Nucleus tractus solitarii) wird so der Sympathikotonus reduziert, dies hat einen Abfall des BD zur Folge, der durch eine zusätzliche periphere präsynaptische Wirkung des Xylazins an α -Adrenorezeptoren, sowie eine – aufgrund der nun dort vorherrschenden Dominanz des Vagotonus – verminderte Erregbarkeit des Herzens unterstützt wird (LÖSCHER, 2010). Die analgetische und sedative Wirkung wird durch die Erregung von α_2 -Rezeptoren in anderen Arealen des zentralen Nervensystems (ZNS) bewirkt (LÖSCHER, 2010). Xylazin wirkt gerade bei Rindern sehr atemdepressiv (Reduzierung der Atemfrequenz (AF) um 50 %) (LÖSCHER, 2010). Die reduzierte AF wird bei Tieren teilweise – bei Hund und Katze vollständig – durch ein vergrößertes Atemzugvolumen kompensiert. Pulmodepressive Eigenschaften anderer Anästhetika werden durch die Gabe von Xylazin verstärkt (ERHARDT, 2012a). Zentrale Thermoregulationsmechanismen werden gehemmt, als Folge kommt es zu einer Hypothermie (PICAVET et al., 2004, ERHARDT, 2012a). Die benötigte Dosis an Inhalationsanästhetika kann durch die Gabe von Xylazin um bis zu 30 % gesenkt werden (ERHARDT, 2012a). Die analgetische Wirkung hält bis zu 20 Minuten an, die sedative Wirkung und der niedrige BD bis zu vier Stunden (LÖSCHER, 2010). Nach PICAVET et al. (2004) löst die Gabe von 0,2 mg/ kg Xylazin i.m. als Prämedikation beim Kalb nach zehn Minuten eine starke kardiopulmonale Depression aus: HR, AF, arterieller BD (AD), Sauerstoffsättigung im Blut ($p\text{SO}_2$), arterieller pH ($p\text{H}_a$), arterieller Basenexzess (${}_a\text{BE}$), Hydrogencarbonatgehalt im Blut (HCO_3^-) und der arterielle Sauerstoffgehalt ($p_a\text{O}_2$) sind erniedrigt, während der arterielle Kohlendioxidgehalt ($p_a\text{CO}_2$) erhöht ist.

2.2 Ketamin

Nach EBERT (2007) bewirkt Ketamin (entsprechend dosiert) ein bis zwei Minuten nach intravenöser (i.v.)-Applikation eine dissoziative Anästhesie; Hauptwirkungsmechanismus ist hierbei die nicht-kompetitive Hemmung der Bindung von Glutamat an NMDA-Rezeptoren im zentralen Nervensystem. Dies äußert sich – durch die Blockade thalamokortikaler Bahnen – in einer 15 bis 45 Minuten anhaltenden Hypnose und länger anhaltenden Analgesie (Halbwertszeit von Ketamin 40 bis 60 Minuten), sowie – durch die Stimulation des limbischen Systems – in einer langanhaltenden Katalepsie (EBERT, 2007). Laut ERHARDT (2012a) wird das Kreislaufzentrum stimuliert, wodurch die HR und der BD infolge der Erhöhung des Sympathikotonus temporär ansteigen. Die Atmung wird kaum beeinflusst (EBERT, 2007, LÖSCHER, 2010); auch wenn die AF initial absinken kann, verändern sich die Blutgase hierdurch nicht (ERHARDT, 2012a). Die Schutzreflexe (wie Schluck- und Lidreflex) bleiben weitgehend erhalten (LÖSCHER, 2010), die Thermoregulationsmechanismen werden gestört, was sowohl eine Hypo- als auch Hyperthermie zur Folge haben kann (ERHARDT, 2012a). Nach LÖSCHER (2010) wird die Ketaminanästhesie durch die simultane Gabe von Xylazin verbessert (unter anderem durch Muskelrelaxation). Laut ERHARDT (2012a) und EBERT (2007) heben sich bei der gleichzeitigen Gabe von Xylazin und Ketamin deren Kreislaufeffekte auf oder sind stark vermindert, nach LÖSCHER (2010) erhöht sich die Atem- und Kreislaufdepression durch diese Kombination.

Die Schmerzausschaltung im Abdomen ist bei einem solchen Anästhesieprotokoll nach ERHARDT (2012a) und LÖSCHER (2010) unzureichend für chirurgische Eingriffe. Bei Kälbern sinkt nach der Gabe von Xylazin und Ketamin der AD deutlich ab (RINGS und MUIR, 1982, KERR et al., 2007, OFFINGER et al., 2012), die HR bleibt – in Sternallage – nach RINGS und MUIR (1982) unverändert, laut KERR et al. (2007) und OFFINGER et al. (2012) sinkt sie bei simultan in Rückenlage gebrachten Kälbern ab. Die AF steigt an (RINGS und MUIR, 1982, OFFINGER et al., 2012) und der P_aO_2 sinkt ab (RINGS und MUIR, 1982).

2.3 Isofluran

Die Inhalationsanästhesie ist der Goldstandard bei Kälbern (OFFINGER et al., 2012). Isofluran wirkt stark muskelrelaxierend und hypnotisch und kaum bis nicht analgetisch (PASCOE, 2000, ERHARDT, 2012a). Beim Schwein kann trotz hoher

Dosierungen nach SPADAVECCHIA et al. (2012) eine Sensibilisierung des Gehirns bei wiederholten noxischen Stimuli nicht verhindert werden. Beim Menschen lässt sich – auch durch hohe Isoflurankonzentrationen – ein Anstieg der HR und des BDs auf noxische Stimuli nicht beeinflussen, während die motorische Antwort unterdrückt wird (ZBINDEN et al., 1994). Isofluran hemmt dosisabhängig pulmonale Kompensationsmechanismen (ERHARDT, 2012a). Die Anpassungsfähigkeit des Körpers an die momentane Stoffwechselsituation über die Atmung wird grundlegend gestört: Isofluran unterdrückt die – über Chemorezeptoren vermittelte – Stimulierung des Atemzentrums aufgrund von Veränderungen der Blutgase durch einen hohen $p_a\text{CO}_2$ (zentral) teilweise und einen niedrigen $p_a\text{O}_2$ (peripher) nahezu vollständig (HIRSHMAN et al., 1977, KNILL et al., 1983). MUTOH et al. (1997) und ONMAZ et al. (2009) sehen als Folge eine dosisabhängige Reduktion der AF bei Hund und Schaf; bei konstantem Tidalvolumen erhöht dies den $p_a\text{CO}_2$ und senkt den pH_a (MUTOH et al., 1997). Auch bei Wiederkäuern bildet sich eine – über die gesamte Isoflurananästhesie anhaltende – akute, nicht kompensierte respiratorische Azidose aus, jedoch steigt bei Kälbern nach OFFINGER et al. (2012) initial die AF an und bleibt dann konstant erhöht. Bei Ziegen nimmt sie laut HIKASA et al. (2002) sogar kontinuierlich über die gesamte Narkosedauer (drei Stunden) weiter zu. Bei Kaninchen können BARTER und EPSTEIN (2013) eine Abhängigkeit zwischen der verabreichten Isoflurankonzentration und pH_a -Absenkung nachweisen. Die Stärke der Atemdepression durch Isofluran hängt beim Kaninchen somit von der Dosis ab (ERHARDT, 2012a). Isofluran wirkt schon niedrig dosiert – bei Konzentrationen im minimalen alveolären Konzentrations (MAC) -Bereich – vasodilatierend, wodurch es zu einem BD-Abfall und daraufhin zu einer Tachykardie kommt (ERHARDT, 2012a). Bei spontanatmenden Kälbern verändert sich die HR laut SELLERS et al. (2013) bei einer kombinierten Anästhesie (Ketamin zur Einleitung) während einer Isoflurannarkose nicht, nach HEFTI et al. (2012) bleibt sie auch während einer reinen Isoflurananästhesie unverändert. MUTOH et al. (1997) registrieren hingegen einen HR-Anstieg unter reiner Inhalationsnarkose bei Hunden, dasselbe beobachten ONMAZ et al. (2009) bei Schafen und HIKASA et al. (2002) bei Ziegen während einer kombinierten Injektions- und Inhalationsanästhesie. Nach ZBINDEN et al. (1994) erhöht sich die HR und sinkt der BD mit steigender Isoflurankonzentration; dies habe jedoch keinen Einfluss auf das Ausmaß der BD-Erhöhung und der – weniger stetig

auftretenden – HR-Erhöhung bei einem noxischen Stimulus. Unter einer Isoflurannarkose sinkt der mittlere arterielle BD (MAD) bei spontanatmenden Tieren zunächst deutlich ab (MUTOH et al., 1997, HIKASA et al., 2002, OFFINGER et al., 2012, BARTER und EPSTEIN, 2013), wie stark dieser BD-Abfall ist, hängt mit der Höhe der Isoflurankonzentration zusammen (MUTOH et al., 1997, BARTER und EPSTEIN, 2013). Nach OFFINGER et al. (2012) erreicht der AD beim Kalb zum Zeitpunkt des Hautschnittes (HS) wieder sein Ausgangsniveau, bleibt nun konstant (45 Minuten) und steigt danach an. Der p_{aO_2} erreicht bei Inhalationsanästhesien aufgrund der Zuführung von hochprozentigem Sauerstoff in der Regel Werte weit über 400 mmHg (KERR et al., 2007, OFFINGER et al., 2012, VETTORATO et al., 2012). KERR et al. (2007) zufolge kann der p_{aCO_2} und pH_a bei Kälbern unter Isoflurananästhesie durch eine mechanische Beatmung – mittels „intermittent positive-pressure ventilation“ (IPPV) – im physiologischen Bereich gehalten werden, die HR ändert sich während einer solchen Anästhesieform kaum, während der MAD initial absinkt und anhaltend (über 45 Minuten) erniedrigt bleibt. Auch BARTER und EPSTEIN (2013) berichten über eine – positiv mit der Isoflurankonzentration korrelierende – signifikante Reduktion des AD künstlich beatmeter Kaninchen bei gleichbleibender HR. Bei Wiederkäuern sinkt die Körpertemperatur (KT) unter Inhalationsanästhesie ab (ONMAZ et al., 2009, OFFINGER et al., 2012). Nach CARROLL und HARTSFIELD (1996) ist für Isofluran der MAC 1,5 % bei kleinen Wiederkäuern und nach CANTALAPIEDRA et al. (2000) 1,14 % bei adulten Kühen. Als Richtwert für die Aufrechterhaltung einer Isoflurannarkose bei Operationen von Lämmern multiplizieren VETTORATO et al. (2012) den MAC mit 1,2 %, HIKASA et al. (2002) verwenden bei Ziegen eine endtidale Isoflurankonzentration (e_t Iso) von 1,4 %, KERR et al. (2007) bei Kälbern eine e_t Iso von 1,6 %, VESAL et al. (2011) und ARAÚJO et al. (2014) – da mittels Injektionsanästhesie eingeleitet wird – eine e_t Iso von 1,2 % bzw. 1,3 %, um die Phase der chirurgischen Toleranz zu erreichen. OFFINGER et al. (2012) stellen hierfür die Isoflurankonzentration am Verdampfer ($_{verd}$ Iso) – nach Einleitung mit 0,1 mg/kg Xylazin und 2 mg/kg Ketamin – zwischen 1,5 % und 2,0 % ein (OFFINGER et al., 2012). Während sich nach BARTER und EPSTEIN (2013) der BD von Kaninchen bei einer einfachen bis eineinhalbfachen MAC durch einen noxischen Stimulus erhöht, ist bei Verdoppelung der MAC keine Antwort sichtbar. Die Tiefe der Anästhesie wird bei Hunden nach MUTOH et al. (1997) in

Abhängigkeit von dem verwendeten Multiplikator der MAC eingestuft, die eineinhalbfache Konzentration an Narkosegas liefert eine moderate, die einfache eine leichte und die zweifache eine starke Narkose.

2.4 Einflussfaktoren während einer Anästhesie

Bei Bauchhöhlenoperationen werden die Druckverhältnisse im Körper verändert, dies beeinflusst das Herz- und Kreislaufsystem: Nach OFFINGER et al. (2012) bedingt das Verbringen in Rückenlage bei Kälbern eine Kompression der Vena cava durch die Eingeweide und führt so zu einer reduzierten venösen Vorlast. Diese Lagerung allein hat nach MEYER et al. (2010) jedoch keinen Effekt auf den BD, die HR und die Blutgaskonzentrationen bei Kälbern, die AF steigt hingegen – durch erhöhte Atelektase oder stressbedingt – signifikant an. Auch durch eine mechanische Beatmung mittels IPPV wird der Kreislauf – aufgrund der umgekehrten Druckverhältnisse – negativ beeinflusst, dies kann nach SHAWLEY und MANDSAGER (1990) unter anderem einen Abfall des AD bedingen. Eine engmaschige Überwachung der Anästhesie und eine genaue Einstellung der IPPV sind daher von besonderer Bedeutung (TRANQUILLI WJ, 2007). Auch intraoperative Veränderungen des Säure-Basen-Haushalts können anhaltende Effekte auf viele Körperfunktionen haben: Der p_aO_2 ist bei Inhalationsanästhesien aufgrund der Zuführung von hochprozentigem Sauerstoff häufig sehr hoch (MUTOH et al., 1997) und erreicht in Tierstudien häufig Werte weit über 400 mmHg (KERR et al., 2007; OFFINGER et al., 2012; VETTORATO et al., 2012). Dies hat bei Klein- und Heimtieren jedoch keine negativen Auswirkungen auf den Körper (ERHARDT, 2012b). Beim Menschen sind beim Einsatz von hohen Sauerstoffkonzentrationen hingegen unerwünschte Nebenwirkungen, wie Neurotoxizität (Paul-Bert-Effekt), Alveolitis (Lorrain-Smith-Effekt) und die Frühgeborenen-Retinopathie beschrieben (MEIER und HABLER, 2011). Außerdem ist in der Humanmedizin nachgewiesen, dass eine Hyperkapnie die cerebelläre Autoregulation beeinträchtigt (MCCULLOCH et al., 2000, KAISER et al., 2005). Nach KAISER et al. (2005) kann dies – durch den erhöhten cerebellären Blutfluss – zu Gehirnschädigungen führen. POTKIN und SWENSON (1992) demonstrieren anhand eines Fallbeispiels beim Menschen, dass bei ausreichender Oxygenierung und Gewebepfusion jedoch keine Langzeitmorbidity durch eine massive und mehrere Stunden anhaltende Azidose (p_aCO_2 dauerhaft über 150 mmHg, Spitzenwert über 300 mmHg) auftreten muss. Bei Schweinen wird

durch eine akute respiratorische Azidose die gastroduodenale Motilität gehemmt, dies kann nach TOURNADRE et al. (2000) in der perioperativen Phase zu Gastroparesen, Emesis, Ileus und verzögerten Magenentleerungen beisteuern. In anderen Spezies wird zumindest eine hyperkapnieinduzierte, massive Beeinflussung des Blutkreislaufes beschrieben: ATKINSON et al. (1990) stellen bei der Katze eine Erweiterung der Kapillaren im Gehirn aufgrund ansteigender $p_a\text{CO}_2$ fest. Die bei einer respiratorischen Azidose im Blut auftretende Absenkung des arteriellen pH ($p\text{H}$) und Erhöhung des $p_a\text{CO}_2$ bei Kälbern findet sich laut BERCHTOLD et al. (2005) in schwächerer Form ebenso in der Cerebrospinalflüssigkeit wieder, dies führt – über eine Erhöhung des Sympathikotonus – zu einem Anstieg der HR und des $a\text{mBD}$. Eine milde ($p_a\text{CO}_2$ bei ca. 60 mmHg) bis moderate ($p_a\text{CO}_2$ bei ca. 83 mmHg) Hyperkapnie während einer Inhalationsanästhesie mit Isofluran führt nach KHANNA et al. (1995) bei Pferden zu einer Bradykardie und einem Anstieg des $a\text{mBD}$, erst bei einer starken Hyperkapnie ($p_a\text{CO}_2$ bei ca. 110 mmHg) steigt die HR ebenfalls an; die CoC_B bleibt unverändert. Neben dem Einfluss der Anästhesie auf das Herz-/ Kreislaufsystem und den Säure-Basen-Haushalt, hat auch die Hemmung von zentralen Autoregulationsmechanismen sichtbare Folgen: Intraoperativ sinkt aufgrund der gestörten Wärmesteuerung die KT ab, zusätzlich tritt bei Bauchhöhlenoperationen ein erhöhter Wärmeverlust über die Operationswunde auf. Nach OFFINGER et al. (2012) ist der unvermeidbare operationsbedingte Wärmeverlust aber nicht von klinischer Relevanz, wenn die KT nicht unter 36,7 °C sinkt. Eine perioperative Hypothermie begünstigt jedoch Wundinfektionen beim Menschen (FLORES-MALDONADO et al., 2001, PIETSCH et al., 2007, HORN und TOROSSIAN, 2010), verlängert die Wirkdauer von Anästhetika und kann zu Herzkreislaufstörungen führen (HORN und TOROSSIAN, 2010).

3. Analgesie beim Kalb

3.1 Analgesieregime bei schmerzhaften Eingriffen

Laut KISSIN (2000) verhindert oder reduziert eine präemptive Analgesie den pathologischen Schmerz, welcher sich von dem physiologischen Schmerz durch seine überschießende Intensität und Ausbreitung (Allodynie, Hyperalgesie und Hyperpathie) unterscheidet. Die Definition einer präemptiven Analgesie variiert laut KISSIN (2000) in verschiedenen Schmerzstudien und wird (1) als

Schmerzmittelgabe vor einem Eingriff (2) als Verhinderung einer zentralen Sensibilisierung bedingt durch ein Trauma oder (3) als Verhinderung einer zentralen Sensibilisierung bedingt durch ein Trauma sowie die postoperative Entzündungsphase verstanden. Nach KISSIN (2000) ist nur die letztgenannte Definition (3) sinnvoll, da präemptiv im Sinne von präventiv zu verstehen ist und die inflammatorische Phase eine große Rolle bei der Schmerzentstehung spielt. MØINICHE et al. (2002), GRAPE und TRAMÈR (2007) definieren präemptiv als Schmerzmittelgabe vor dem Eingriff, sehen hierin aber keine Vorteile gegenüber der Verabreichung des Analgetikums intra- oder postoperativ und auch keinen weiteren Forschungsbedarf. KISSIN (2000) zufolge muss eine hinreichende präemptive Analgesie zwei Ansprüche erfüllen: Zum einen sollte das Schmerzmittel die initiale nozizeptive Antwort auf eine Noxe nachweislich (z. B. CoC_B) reduzieren, zum anderen sollte eine Analgesie auch während der postoperativen Entzündungsphase (12–48 Stunden postoperativ, je nach Eingriff) anhalten. Nach GRAPE und TRAMÈR (2007) ist die multimodale Schmerztherapie – welche Medikamente aufgrund ihres unterschiedlichen Effekts auf die Nozizeption kombiniert – sehr erfolgversprechend bei der Optimierung der Analgesie; dabei spiele es kaum eine Rolle ob die Analgetikagabe prä-, intra- oder postoperativ erfolgt. Nach MØINICHE et al. (2002) sollten zukünftig breit gefächerte, multimodale (protektive) Schmerztherapien mit weniger umfangreichen, konventionellen Analgesieprotokollen verglichen werden.

3.2 Nichtsteroidale Entzündungshemmer (NSAIDs)

Aufgrund der langen Wirkdauer und einfachen Applikationsform wird an der Klinik für Wiederkäuer der LMU München standardmäßig Meloxicam als einziges Analgetikum bei Bauchhöhlenoperationen von Kälbern eingesetzt. Jedoch ist laut ERHARDT (2012a) Metamizol neben den sedativen Analgetika und dissoziativen Anästhetika – als einziges NSAID – ein adäquates Schmerzmittel bei schmerzhaften Eingriffen unter Anästhesien. Obwohl eine Meloxicamgabe nach COETZEE (2012) positive Langzeiteffekte auf Physiologie, Verhalten und Leistung eines enthornten Kalbes hat, kann damit der akute Disstress des Kalbes nicht vollkommen verhindert werden. Die physiologische Stressantwort wird reduziert, ist jedoch anhand erhöhter HR und CoC_B noch über 24 Stunden lang nach dem Eingriff messbar (HEINRICH et al., 2009). Die MAC wird durch die Gabe von Meloxicam nicht beeinflusst (SANTOS et al., 2004, TURNER et al., 2006).

3.2.1 Metamizol

3.2.1.1 Pharmakodynamik

Das Pyrazolon-Derivat Metamizol hat eine sehr gute analgetische, spasmolytische (EMEA, 1999, DAUNDERER, 2002, EMEA, 2003, TACKE et al., 2008), antipyretische (MALVAR et al., 2014), schwach antiphlogistische (DAUNDERER, 2002, TACKE et al., 2008) und antikonvulsive Wirkung (TACKE et al., 2008). Die analgetische Potenz kann der von Opioiden entsprechen (TACKE et al., 2008, BAUMGARTNER et al., 2011), ohne anästhetische Wirkungen, noch – bei langsamer i.v.-Gabe – kardiopulmonale Nebenwirkungen aufzuweisen (EMEA, 1999, 2003, TACKE et al., 2008, BAUMGARTNER et al., 2009). Nach REES et al. (2001) hilft gegen mittel- bis hochgradige postoperative Schmerzen selbst die einmalige Gabe sehr effektiv. Eine posttraumatische Analgesie durch Metamizol – bei gleichzeitig guter Verträglichkeit – ist sowohl für Erwachsene (GRUNDMANN et al., 2006, SENER et al., 2008, SOLTESZ et al., 2008, KORKMAZ DILMEN et al., 2010), als auch für Kinder erwiesen (SENER et al., 2013). Deshalb wird Metamizol in der Humanmedizin oft anderen NSAIDs bei der postoperativen Schmerztherapie vorgezogen (SARAY et al., 2001, GRUNDMANN et al., 2006), oder bei einer unzureichenden Analgesie gerne mit ihnen kombiniert (TACKE et al., 2008). Metamizol beeinflusst die Prostaglandinsynthese (EMEA, 1999, DAUNDERER, 2002, EMEA, 2003, TACKE et al., 2008). Schon LORENZETTI und FERREIRA (1985) können jedoch eine darüber hinausgehende, direkte Blockade von hyperalgesierenden Prozessen nachweisen. Eine dem Morphin ähnliche, zentrale Wirkung – wenn auch in abgeschwächter Form – ist sowohl bei Metamizol, als auch bei anderen NSAIDs, wie Paracetamol, erkennbar (LORENZETTI und FERREIRA, 1985, CARLSSON et al., 1988). Der antinozizeptive Effekt ist, CARLSSON et al. (1986) zufolge, einer Stimulation inhibitorischer Prozesse bei der Impulsweiterleitung im ZNS und anderen Gebieten des nozizeptiven Systems zuzuschreiben. Nach COHEN et al. (1998) stimmt beim Menschen die Konzentrations-Zeit-Kurve der lipophilen – die Blut-Hirn-Schranke passierenden – aktiven Metamizolmetabolite im ZNS und Plasma mit der analgetischen Potenz überein, was als ein indirekter Beweis der zentral analgetischen Wirkung angesehen wird. TORTORICI und VANEGAS (1994) weisen nach, dass die On- und Off-Zellen der rostroventralen Medulla (RVM) im Gehirn bei der direkten Wirkung von Metamizol auf das periaquäduktale

Grau (PAG) beteiligt sind. Dies wurde jüngst von MAIONE et al. (2015) bestätigt. Durch die Stimulation des PAG werden absteigende Bahnen aktiviert, welche die Erregbarkeit der sekundären Neurone im Rückenmark hemmen und somit deren Aktivierung bei noxischen Reizen unterdrückt (VANEGAS et al., 1997). Metamizol inhibiert die Nozizeption über „wide-dynamic-range“-Neurone (WDR-Neurone) – neben hoch- auch niederschweligen Rezeptoren nachgeschaltete zweite Neurone – im Rückenmark (VANEGAS et al., 1997, VAZQUEZ et al., 2005). Bei bestehender Hyperalgesie durch eine Entzündung wird der analgetische Effekt von Metamizol laut MAZARIO und HERRERO (1999) noch verstärkt: Das sogenannte „Wind-up“-Phänomen, also die Sensibilisierung der – den hochschweligen nozizeptiven Afferenzen (A δ -/ C-Fasern) nachgeschalteten – sekundären Neurone (Nozizeptiv-spezifische Neurone und WDR-Neurone) im Rückenmark kann, sowohl peripher als auch zentral induziert, durch Metamizol dosisabhängig reduziert werden. Eine Inhibition von Glutamat – an der Rezeptorbindung, der post- und präsynaptischen Freisetzung und/ oder deren Wirkung im Rückenmark – scheint nach BEIRITH et al. (1998) ebenfalls möglich. Die Aktivierung endogener Opioid-Kreisläufe entlang der absteigenden Schmerzbahnen (PAG, Nucleus raphe magnus (NRM) und Rückenmark) ist nachgewiesen (HERNÁNDEZ und VANEGAS, 2001, VAZQUEZ et al., 2005, HERNÁNDEZ-DELGADILLO und CRUZ, 2006). Der antinozizeptive Effekt von Metamizol kann durch Naloxongabe auf verschiedenen Ebenen dieser Leitungsbahnen abgeschwächt werden (HERNÁNDEZ und VANEGAS, 2001, VAZQUEZ et al., 2005). Sowohl nach einmaliger, als auch mehrfacher Administration von Metamizol in Kombination mit Morphin potenziert und verlängert sich der analgetische Effekt des Opioids nachweislich (HERNÁNDEZ-DELGADILLO et al., 2002, CLEMM, 2008). Eine opioidinduzierte Reduktion der MAC von Narkosegasen kann durch die Gabe von Metamizol nicht verstärkt werden (BENITO et al., 2010). Nach ROGOSCH et al. (2012) hemmen zwei neu entdeckte, aktive Metamizolmetabolite (arachidonoyl Amide) die Cyclooxygenase (COX)-1 und COX-2 und binden an Cannabinoid-Rezeptoren (CB), den CB₁ und CB₂. Nach CRUNFLI (2015) und MAIONE et al. (2015) kann durch die Hemmung des CB₁ und Vanilloidrezeptors 1 (TRPV1) der zentrale nozizeptive Effekt des Metamizols aufgehoben werden, was für ein Mitwirken des Endocannabinoid- und Endovanilloidsystems an der analgetischen Potenz spricht. Eine Inhibition der COX-3 – ein Cyclooxygenase-Isomer, das im ZNS vorkommen

soll – wird ebenfalls als Angriffspunkt diskutiert (LEES et al., 2004), nach CAMPOS et al. (1999) könnte jedoch auch die COX-2 Inhibition für den zentralen antinozizeptiven Effekt eine entscheidende Rolle spielen. PIERRE et al. (2007) vermuten, dass Metamizolmetabolite die COX-Aktivität reduzieren indem Radikale abgefangen werden, welche die katalytische Aktivität der COX initialisieren, oder durch die Reduktion des Oxidationsstatus der COX. Nach ORTIZ et al. (2003) beruht die periphere Wirkung – neben der Inhibition der Prostaglandinsynthese – auf einer Aktivierung von kalziumaktivierten Kaliumkanälen der primär afferenten Neurone. DOS SANTOS et al. (2014) beweisen, dass an dem antihyperalgesierenden Effekt von Metamizol CB₁ sowie eine Cyclisches Guanosinmonophosphat (cGMP)-Aktivierung und Öffnungen von Adenosintriphosphat (ATP) abhängigen Kaliumkanälen (K_{ATP}) an den Nozizeptoren im peripherem Nervengewebe beteiligt ist. Über weitere analgetische Wirkmechanismen, wie die Beteiligung des Serotonin- Noradrenalin-Systems (GENCER et al., 2015) oder des Nociceptin/ Orphanin FQ – Rezeptors (NOP) (ERTIN et al., 2014), wird spekuliert.

3.2.1.2 Unerwünschte Nebenwirkungen

Nach der Review von DERRY (2010) traten in den 15 humanmedizinischen Studien, in welchen die einmalige Gabe von Metamizol untersucht wurde, keine ernsthaften Nebenwirkungen auf. Nach REES et al. (2001) werden beim Menschen als häufigste Nebenwirkungen bei einmaliger Metamizolgabe Müdigkeit, Magenbeschwerden und Übelkeit beschrieben. In der Tiermedizin gilt Metamizol – auch in Bezug auf den Gastrointestinaltrakt – als sehr gut verträglich (TACKE et al., 2008). Es ist nicht genotoxisch, die Gabe erhöht weder das Risiko von Magengeschwüren (EMEA, 1999, 2003) noch treten (auch hochdosiert) Darmmotilitätseinschränkungen auf (DAUNDERER, 2002). Bei geschätzt mehr als 1,5 Millionen verkauften Dosierungen für die Anwendung bei Rindern wurde der EMEA (1999, 2003) zufolge keine einzige Nebenwirkung gemeldet. Auch wenn eine Überdosierung nach EBERT (2007) zu massivem Stuhl-Abfall oder Krämpfen, bis hin zu komatösen Zuständen führt, weist Metamizol laut EMEA (1999, 2003) eine geringe Toxizität auf (ZNS-Störungen wie Sedation und Konvulsionen werden bei Tieren erst ab einer Dosierung von 1.000–4.000 mg/ kg KM beobachtet). In der Veterinärmedizin ist in der Literatur kein Fall von Agranulozytose beschrieben, die Inzidenz in der Humanmedizin liegt hierfür unter 0,008 % (TACKE et al., 2008).

Metamizol kann bei Kühen i.m. oder i.v. verabreicht werden (SHPIGEL et al., 1996, EMEA, 1999, 2003). Auch PYÖRÄLÄ et al. (1999) sehen aufgrund vergleichsweise geringer Gewebereaktionen bei Kühen keine direkte Kontraindikation für die i.m.-Applikation von Metamizol, sie sollen allerdings schmerzhaft auf die intramuskuläre Injektion reagieren.

3.2.1.3 Pharmakokinetik

Es sind vier Hauptmetaboliten von Metamizol nachgewiesen, zum einen 4-Methylaminoantipyrin (4-MAA) und 4-Aminoantipyrin (4-AA) mit signifikant analgetischer, antipyretischer und antiinflammatorischer Aktivität, zum anderen 4-Acetylaminoantipyrin (4-AAA) und 4-Formylaminoantipyrin (4-FAA), welche nahezu inaktiv sind. 4-MAA besitzt bei Ratten eine 50-fach stärkere und 4-AA eine etwas geringere Wirkung als Inhibitor der Cyclooxygenaseaktivität, als die Ursprungssubstanz (EMEA, 1999, 2003). Nach VOLZ und KELLNER (1980) sollen mindestens drei weitere Metabolite vorkommen. ROGOSCH et al. (2012) entdeckten zwei neue, aktive Metamizolmetabolite: Arachidonoyl-4-Methylaminoantipyrin und Arachidonoyl-4-Aminoantipyrin. Metamizol wird im Körper rasch, ohne die Beteiligung von Enzymen, zu 4-MAA hydrolysiert. Dieser primäre, aktive Metabolit wird in der Leber zum einen zu dem ebenfalls pharmakologisch wirksamen Metaboliten 4-AA demethyliert und dann zu 4-AAA acetyliert, oder direkt zu dem inaktiven Metaboliten 4-FAA oxidiert (LEVY et al., 1984, DOMÍNGUEZ-RAMÍREZ, 2012). Nach ROGOSCH et al. (2012) kann in vivo darüber hinaus aus 4-MAA Arachidonoyl-4-Methylaminoantipyrin gebildet werden, und aus 4-AA Arachidonoyl-4-Aminoantipyrin. Nach EMEA (1999) geschieht die initiale Hydrolyse von Metamizol bei oraler Gabe noch während der Resorptionsphase bereits in der Darmmukosa, bei intravenöser Applikation leicht verzögert im Plasma; basierend auf der „Area under the curve“ (AUC) beträgt die orale Bioverfügbarkeit von Metamizol 80 bis 100 %. Beim Menschen werden 90 % der Metabolite – davon 50 % 4-AAA, 25 % 4-FAA, 15 % 4-AA und 10 % 4-MAA – unverändert renal eliminiert (EMEA, 1999) und nach CHRIST et al. (1973) unter 10 % der Ursprungsmenge an radioaktiv markiertem Metamizol über den Darm ausgeschieden. Laut EMEA (1999, 2003) und NIKOLOVA (2012) liegt das relative Verteilungsvolumen von Metamizol und 4-MAA bei 0,7 Liter/ kg KM bzw. 0,6 Liter/ kg KM, was somit einer Verteilung im gesamten Körperwasser entspricht. Die Plasmaproteinbindung von NSAIDs ist häufig hoch (>99 %), wie

AARONS et al. (1983) dies für Ibuprofen und WILLIS et al. (1980) für Diclofenac beschreiben. Nach KOCH-WESER und SELLERS (1976) ist eine Wirkungssteigerung – aufgrund der Konkurrenz an der Bindungsstelle des Albumins – nur bei der Kombination mehrerer, stark bindender Pharmaka zu erwarten, welche ein geringes Verteilungsvolumen und eine geringe therapeutische Breite aufweisen. Im Gegensatz zu anderen NSAIDs haben die aktiven Metabolite von Metamizol – 4-MAA mit 57,6 % und 4-AA mit 47,9 % (EMEA, 1999) – eine geringe Plasmaproteinbindung (ZYLBER-KATZ et al., 1985, EMEA, 1999, 2003). Beim Menschen beträgt die Eliminationshalbwertszeit von 4-MAA 1,3 bis 3,7 Stunden und die von 4-AA 2,4 bis 8,1 Stunden (LEVY et al., 1984, VLAHOV et al., 1990, ZYLBER-KATZ et al., 1992, DOMÍNGUEZ-RAMÍREZ, 2012). Laut LEVY et al. (1984) und ZYLBER-KATZ et al. (1992) gibt es Personen, bei denen schnell und jene, bei denen langsam acetyliert wird, dies führt zu Schwankungen – ersichtlich aus dem Verhältnis von 4-AAA zu 4-AA – in der Abbaugeschwindigkeit von 4-AA. Die Dauer bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration ($C_{(max)}$) von 4-MAA und 4-AA, sowie deren Höhe ist speziesspezifisch verschieden (LEVY et al., 1984; VLAHOV et al., 1990; EMEA, 2003; DOMÍNGUEZ-RAMÍREZ et al., 2012). Alle vier Hauptmetaboliten sind fettlöslich und überschreiten somit die Blut-Hirnschranke (COHEN et al., 1998).

3.2.1.4 Dosierung

Für eine Administration beim Rind wird eine Dosierung von 10 bis 20 g/ Tier i.m. (BERGER, 1976) oder 20 bis 40 mg/ kg KM i.v. (EMEA, 1999, 2003) empfohlen. Aufgrund der geringen Wirkdauer bei Tieren wird für eine ausreichend anhaltende Analgesie eine wiederholte Gabe von Metamizol alle 6 bis 8 Stunden empfohlen (TACKE et al., 2008). Es liegen keine Angaben über eine maximale Behandlungsdauer vor (EMEA, 1999, 2003). Kühe werden begleitend zu einer antimikrobiellen Mastitistherapie einmal täglich mit 30 bis 40 mg Metamizol/ kg KM (20 g/ Tier) i.m. behandelt (SHPIGEL et al., 1996). Dies verbessert die Rekonvaleszenz signifikant im Vergleich zu Tieren ohne Analgesieregime; über die Therapiedauer von zwei bis drei Tagen treten keine Nebenwirkungen, Toxizität oder Arzneimittelschäden auf (SHPIGEL et al., 1996). Nach EMEA (1999) liegt bei Nagern die ED_{50} für den analgetischen Effekt – ermittelt anhand des Essigsäure-Krümmungstests („acetic acid writhing test“) – für Metamizol bei 90 mg/ kg KM, für 4-MAA bei 99 mg/ kg KM und für 4-AA bei 104 mg/ kg KM. Für den

antiinflammatorischen Effekt – untersucht mittels eines Tests für die Umkehrung einer Hefe-induzierten motorischen Beeinträchtigung („test for reversal of yeast-induced motor impairment“) – ist die ED₅₀ für Metamizol 129 mg/ kg KM, für 4-AA 62 mg/ kg KM und für 4-MAA 490 mg/ kg KM (EMEA, 1999). In beiden Verfahren wurden 4-FAA und 4-AAA als inaktive Metabolite bestätigt (EMEA, 1999). Für einen zentral-analgetischen Effekt bei Ratten – gemessen an der inhibitorischen Potenz an den Thalamus-Neuronen bei der elektrischen Stimulation nozizeptiver Afferenzen – liegt die ED₅₀ bei 120 mg Metamizol/ kg KM i.v. (CARLSSON et al., 1988). Bei ovariohysterektomierten Hündinnen können IMAGAWA et al. (2011) eine ausreichende Analgesie durch die postoperative Gabe von 25 mg Metamizol/ kg KM i.v. erreichen. Bei Ratten tritt nach MORENO-ROCHA et al. (2012) auch bei der mehrtägigen Gabe keine Toleranz gegenüber Metamizol auf, laut HERNÁNDEZ-DELGADILLO et al. (2003) entwickelt sich diese bei Ratten erst nach langen Behandlungsdauern (am 10. Tag, 2x täglich i.v.-appliziert).

III MATERIAL UND METHODEN

1. Allgemeines

Zur Optimierung des Versuchsablaufs, insbesondere der IPPV, fanden ab Juli 2013 Vorversuche an insgesamt drei Tieren statt. Der Hauptversuch mit 26 Tieren in zwei Gruppen à 13 Tieren (N=26, n=13) erstreckte sich von Ende August 2013 bis Mitte Juli 2014. Bei einem Absinken der Außentemperatur (AT) unter den Gefrierpunkt (Ende Oktober 2013 bis Mitte März 2014) wurde die Durchführung der Versuche unterbrochen.

Ein Versuch erstreckte sich insgesamt über neun Tage: Ein intensives prä-, intra-, und postoperatives Monitoring der Tiere (siehe Anhang: Abbildung IX-1) fand einen Tag vor der Operation (D-1), am Tag der Operation (D 0) und einen Tag nach der Operation (D+1) statt. An D-1 bis zum siebten Tag (D+7) nach der Operation wurden die Tageskörpermasse und die Tränkeaufnahmen dokumentiert.

Während des Umgangs mit den Versuchstieren wurden stets Einmal-Untersuchungs-Handschuhe („Gentle Skin® sensitive“, Meditrade, Kiefersfelden) getragen. Die Tiere bekamen als antimikrobielle Therapie am D-1 bis 4 Tage nach der OP (D+4) täglich um 12:30 Uhr, im Anschluss an das Scoring der Tiere, 20.000 internationale Einheiten (I. E.)/ kg Körpermasse (KM) Penicillin (PROCAIN-PENICILLIN-G®, WDT, Garbsen, Deutschland) s.c. verabreicht. Alle Tiere wurden von einer Oberärztin oder einem Oberarzt der Klinik für Wiederkäuer operiert. Das prä- und postoperative Scoring der Tiere, die morgendliche Allgemeinuntersuchung und die Verabreichung von Medikamenten an den Tagen D-1 bis D+1, das Legen des Jugularvenenkatheters, die Anästhesie, die Blutentnahmen, sowie das Anlegen der Messtechnik für die Herzfrequenzlangzeitmessung führte die Doktorandin selbst durch. Alle weiteren Tätigkeiten wie die Dokumentation im Narkoseprotokoll und der intraoperativen Prozedurbewertung, die Beurteilung der Aufwachphase, die intraoperative Blutgasanalyse, die morgendliche Untersuchung und tägliche Medikation an den Tagen D+2 bis D+7 sowie die Dokumentation der Tageskörpermasse und Tränkeaufnahme unterlagen ihrer Aufsicht und wurden von ihr selbst erledigt, oder von ihr in diese Aufgaben eingewiesene Personen.

2. Versuchstiere

Das Versuchsprojekt wurde von der Ethikkommission der Regierung von Oberbayern unter der Aktenzeichennummer 55.2-1-54-2532-12-13 genehmigt. Die Anzahl der Versuchstiere wurde aufgrund einer Stichprobenplanung in Anlehnung an die Studie von HEFTI et al. (2012) festgelegt.

2.1 Auswahlkriterien

Die Auswahl der Versuchstiere erfolgte nach einer ausführlichen tierärztlichen Eingangsuntersuchung durch die Doktorandin. Inklusionskriterien waren ein einfacher, operationswürdiger Nabelbruch mit ansonsten klinisch unauffälligen Befunden und ein ungestörtes Allgemeinbefinden des Tieres. Außerdem mussten sie mindestens vier Wochen und durften höchstens drei Monate alt sein. Als Exklusionskriterium galt ein reduziertes Allgemeinbefinden, das zusätzliche Leiden an einer Erkrankung wie Diarrhö oder Pneumonie, sowie der Erhalt einer analgetischen oder antiphlogistischen Therapie innerhalb der letzten 48 Stunden vor Versuchsbeginn. Auf Rasse und Geschlecht wurde keine Rücksicht genommen. Abbruchkriterium während des Versuchs war eine massive Verschlechterung des Allgemeinbefindens der Tiere (Score von 5 nach festgelegten Abbruchkriterien (Tabelle IX-2)) oder eine Störung im zeitlichen Ablauf des Versuchs.

2.2 Herkunft und Verbleib der Tiere

Alle Kälber stammten aus landwirtschaftlichen Nutztierbetrieben in Bayern. Die Tiere wurden von der Klinik auf Kälbermärkten der Umgebung (Kempten, Miesbach) zugekauft. Drei Braunvieh- und 20 Fleckviehbullenkälber, sowie drei weibliche Fleckviehkälber im Alter von 28 Tagen bis 65 Tagen wurden im Hauptversuch untersucht.

2.3 Aufstallung

Alle Kälber hatten zu jeder Zeit Hör-, Geruchs- und Sichtkontakt zu Artgenossen. Die Versuchstiere waren von den regulären Klinikpatienten durch räumliche und hygienische Maßnahmen streng isoliert. Die Boxen wurden vor jeder Neueinstellung gründlich gereinigt und desinfiziert. Während des gesamten Aufenthalts an der Klinik erfolgte täglich eine tierärztliche Allgemeinuntersuchung der Versuchstiere. Die Tiere wurden bei Ankunft an der Klinik und während des Versuches täglich auf einer stationären Waage (TEXAS TRADING® GmbH, Windach, Deutschland) gewogen. Dies erfolgte an D-1 nach dem Scoring um

7:30 Uhr und am D 0 um 09:05 Uhr (auf dem Weg in den Operationsraum) durch die Doktorandin und an den folgenden Tagen um 11:00 Uhr durch die Tierpfleger.

Die Kälber wurden zunächst in Großraumiglus in Gruppen von zwei bis fünf Tieren oder in Einzelboxen im Außenbereich der Klinik gehalten. Alle Tiere erhielten als metaphylaktische antiparasitäre und insektizide Therapie einmalig 15 mg/ kg KM Toltrazuril (Baycox[®] Bovis, 50 mg/ ml Suspension zum Eingeben, BAYER Health Care, Deutschland) p. o. bzw. 75 mg Deltamethrin (BUTOX[®] PROTECT, 7,5 mg/ ml, pour on Suspension, Intervet Deutschland GmbH, Unterschleißheim, MSD Animal Health, Deutschland) direkt auf den Nacken aufgetragen.

Am Tag vor Versuchsbeginn wurden die Tiere in standardisierte Haltungsbedingungen umgestellt (Abbildung III-1). Im Außenbereich der Klinik standen hierfür auf einem separierten Gelände zwei Einzelboxen (KÄLBERIGLU-MASTER plus mit Umzäunung, Art. Nr. 130066, WAHL[®] GmbH, Dietmannsried, Deutschland) bereit, die ausschließlich für die Durchführung der Tierversuche dienten. Zwei Sonnensegel (LUX Gewebeplane Grün 2 m x 3 m, Art. Nr. 4190583, LUX-TOOLS, OBI, Deutschland) wurden mittels Gurten und Seilen über die Patientenboxen an benachbarte Bäume gespannt und schützten die Tiere im Auslauf vor Regen und direkter Sonneneinstrahlung. Sowohl eine Infrarotüberwachungskamera (SN:BI 07208, ABUS[®], Security Tech Germany, Deutschland) mit Recorder (4-Kanal-Digital-Festplattenrecorder BSV434, Artikel-Nr.: 68-10 60 62, ELV, Deutschland), als auch eine hochauflösende Actionkamera (HERO3 Black Edition Outdoor Cover, Modellnummer CHDHX-301, Gopro, USA) waren für eine kontinuierliche Videoaufzeichnung zwischen 12:00 Uhr und 24:00 Uhr fest installiert. Der Personenverkehr in der Nähe des Geländes wurde auf ein Mindestmaß beschränkt. Während der Aufnahmezeiten von auszuwertenden Videosequenzen – zwischen 12:30 Uhr und 18:30 Uhr, sowie zwischen 19:00 Uhr und 23:00 Uhr – war das Betreten der Einzäunungen untersagt. Fremdeinflüsse wurden so minimiert und die größtmögliche Ungestörtheit der Tiere gewährleistet.



Abbildung III-1: Versuchsgelände, Versuchskalb (linke Box) befindet sich in „Seitenlage“ Zwei Tage postoperativ – nach Abschluss der Verhaltensbeobachtung – wurden die operierten Kälber außerhalb des Versuchsgeländes gehalten. Um Wundkomplikationen durch den Kontakt mit Artgenossen zu vermeiden, wurden die Tiere bis zum Ziehen der Fäden – 10 Tage postoperativ – in Einzelboxen gehalten.

2.4 Verpflegung

Die Tiere erhielten dreimal täglich (07:00 Uhr, 12:00 Uhr, 18:30 Uhr) auf 43 °C angewärmte frische Vollmilch. Die tägliche Tränkeration der Tiere wurde bis zum Versuchsbeginn kontinuierlich auf 15 % der Körpermasse gesteigert, sie betrug jedoch maximal 3,5 Liter Vollmilch pro Milchmahlzeit. Allen Tieren stand ad libitum eine totale Mischration bestehend aus 50 % Maissilage, 25 % Kälberkorn und 25 % Kälbermüsli sowie ein Mineralleckstein zur Verfügung, Stroheinstreu und Wasser wurden zweimal täglich erneuert. Die Beurteilung und Dokumentation der Tränkeaufnahme erfolgte durch die Tierpfleger nach den Leitlinien der Klinik (Tabelle IX 4). Am Tag vor der Operation (7:00 Uhr), sowie am Operationstag (7:00 Uhr und 12:00 Uhr) waren die Tiere von der Tränke und von der Festfuttermahlzeit abgesetzt, hatten jedoch freien Zugang zu Wasser. Die Abendtränke erfolgte dann wieder entsprechend ihrer Tageskörpermasse.

3. Versuchsaufbau

3.1 Doppelblindstudie

Die Studie war doppelt verblindet. Vor dem Start der Versuche wurden 26 identische Briefumschläge mit äußerlich identischen, aufklappbaren Kärtchen bestückt, die auf der Innenseite mit der jeweiligen Zugehörigkeit zur Gruppe (Kontrolle oder Metamizol) beschriftet waren. Die Briefumschläge wurden gemischt. Am jeweiligen Operationstag zog dann eine unabhängige dritte Person einen der Briefumschläge aus dem Stapel und bereitete eine Spritze mit dem entsprechenden Reagenz (sterile isotonische Kochsalzlösung oder Metamizol) basierend auf der Körpermasse des Tieres am D-1 vor. Anschließend wurde der aufgezogene Inhalt durch das Bekleben der Spritze mit undurchsichtigem Klebeband für Umstehende unkenntlich gemacht. Die Verabreichung erfolgte durch dieselbe Person. Die an der Datenerhebung Beteiligten hatten bis zum Ende ihres Mitwirkens am Versuch – die Doktorandin also bis zum Abschluss aller Videoauswertungen – keine Informationen über die Gruppenzuteilung. Wenn Versuchstiere aus der Studie ausschieden, wurde das entsprechende, abgedeckte Kärtchen in einen neuen Briefumschlag gesteckt und dieser unter den noch vorhandenen Stapel gemischt.

3.2 Prä- und postoperatives Monitoring der Tiere

3.2.1 Scoring der Versuchstiere anhand eines Schmerzbogens

Um 7:30 Uhr, 12:30 Uhr, 15:30 Uhr und 18:30 Uhr am D-1 und D 0, sowie um 7:30 Uhr, 12:30 Uhr und 15:30 Uhr am D+1 beurteilte die Doktorandin das Schmerzempfinden der Kälber anhand eines Schmerzbogens (Tabelle IX-5). Zuerst erfolgte eine Einschätzung des allgemeinen Schmerzes des Tieres anhand einer visuellen Analogskala (VAS). Anschließend wurde sowohl die Reaktion des Tieres auf die Anwesenheit der Doktorandin sowie die Palpation der Nabelregion, als auch die Schwellung und Rötung des Operationsbereichs anhand einer numerischen Schmerzskala beurteilt. Zeitgleich wurden die Rektaltemperatur des Versuchstieres und die AT erfasst. Der Schmerzbogen wurde in Anlehnung an die Empfehlungen des Institutional Animal Care and Use Committee (CSU IACUC) der Colorado State University für das Scoring von Großtieren bei orthopädischen Eingriffen (STASIAK et al., 2003) und die von MURDOCH et al. (2013) beim Schaf und von THÜER et al. (2007) beim Kalb verwendeten Schmerzskalen entwickelt. Das

Erstarren oder Ausschlagen des Tieres bei gleichzeitig hochgradigem (hgr.) Aufziehen des Bauches und hgr. Muskelzuckung wurden gleichstark gewertet.

3.2.2 Beobachtung des Verhaltens und der Haltung

Am D-1 und D 0 erfolgten von 13:00 Uhr bis 14:00 Uhr und von 16:00 Uhr bis 17:00 Uhr, sowie am D+1 zwischen 13:00 Uhr und 14:00 Uhr die Videoaufzeichnungen für die videogestützte Verhaltensbeobachtung der Tiere ohne zusätzliche Messtechnik. Am D-1 und D 0 zwischen 14:30 Uhr und 15:30 Uhr, 17:30 Uhr und 18:30 Uhr und 19:00 Uhr und 23:00 Uhr, ebenso am D+1 zwischen 14:30 Uhr und 15:30 Uhr fanden dann die Aufzeichnung des Verhaltens der Kälber während des Tragens des Brustgurtes für die zeitgleiche Messung der HR und der HRV statt. Die Auswertung der Videoaufnahmen wurde, erst nach Abschluss aller Versuche, von der Doktorandin durchgeführt. Hierfür trainierte sie stetig seit November 2013 und ausschließlich dann im Juli 2014 und August 2014 ihr Beobachtungsvermögen. Das Erfassen des Verhaltens des Tieres erfolgte kontinuierlich, die Körperhaltung hingegen wurde in einem Zwei-Minuten-Takt dokumentiert. Ein Beobachtungsfenster umfasste eine Stunde. Basierend auf den Beobachtungen des Verhaltens und der Haltung von Kälbern bei Kastrationen von MOLONY et al. (1995) und auf den Beobachtungskriterien von HEINRICH et al. (2010) bei der Enthornung von Kälbern wurde ein Bogen zur Dokumentation der unterschiedenen Verhaltens- und Haltungsweisen entwickelt (siehe Tabelle III-1).

Tabelle III-1: Bogen zur Dokumentation der unterschiedenen Verhaltens- und Haltungsweisen

Verhalten (Aktion/ Stunde)	
Ruhelosigkeit	Das teilweise oder völlige Aufstehen und Hinlegen des Tieres wurde jeweils als eine eigenständige Aktion gewertet.
Fußstampfen	Als eine Aktion galt, wenn (1) während des Stehens ein Vorder- oder Hinterbein angehoben und kraftvoll auf den Boden aufgesetzt wurde, oder (2) eine Gliedmaße während des Stehens oder Liegens außwärts getreten wurde.
Lockerung	Als eine Aktion wurde gewertet, wenn (1) eine Vorder- oder Hintergliedmaße, inbegriffen die Schulter und das Becken, weniger kraftvoll als beim Fußstampfen oder -treten bewegt wurde, oder (2) der ganze Körper verlagert oder gelockert wurde, ohne dass sich das Tier aus der Ruhelage bewegte. (Inklusive das Ausstrecken oder Einklappen der Gliedmaße im Liegen, wenn diese dabei vom Boden abgehoben wurde.)
Kopfdrehen	Als eine Aktion wurde gewertet: (1) Kopfbewegung über die Schulter hinaus zum Bauch, inbegriffen Putzen, Wunde lecken. (2) Kopfbewegung über die Schulter hinaus zur Brust, inbegriffen Putzen. (3) Kopfbewegung nicht über die Schulter hinweg aber mit Blick hin zur Brust/ zum Bauch.
Schwanzschlagen	Die einmalige oder ununterbrochene Abfolge mehrerer Schwanzbewegung(en) von einer zur anderen Seite wurde als eine Aktion gewertet.
Strecken	Jede Streckung, vorwärts bei den Vordergliedmaßen und rückwärts bei den Hintergliedmaßen in Bezug auf den Körper, wurde als eine Aktion gewertet. Ausgeschlossen wurden Dehnungen in Verbindung mit Harnabsatz. Wenn die Streckung unter Anheben des Beines erfolgte, war dies eine Kombination von Aktionen (Lockerung und Strecken).
Putzen	Als eine Aktion galt die einmalige oder die Abfolge mehrerer Säuberung(en) der Nase mit der Zunge.
Lautäußerung	Jeweils als eine Aktion wurde gewertet: 1. Blöken 2. Knirschen mit den Zähnen sowie laute, reibende Kaugeräusche 3. Stöhnen
Kopf schütteln	Das Kopfschütteln und/ oder Ohrwackeln, einzeln in einer ununterbrochenen Abfolge, wurde als eine Aktion gewertet.
Körperhaltung (30 mal/ Stunde)	
normale Bauchlage	Brust-/ oder Bauchlage mit allen Gliedmaßen unter dem Körper versammelt, Kopf angehoben oder gesenkt.
abnormale Bauchlage	Brust-/ oder Bauchlage mit mindestens einer, teilweise oder völlig, gestreckten Hintergliedmaße.
Seitenlage	Seitenlage mit einer Schulter und einem Teil des Beckens auf dem Boden und einer oder mehren ausgestreckten Gliedmaßen.
normles Stehen	Stehen, Spielen oder Gehen ohne offensichtliche Abnormalität.
abnormales Stehen	Stehen oder Gehen mit offensichtlich gestörtem Gang für über 10s-Perioden 1. Schwanken (S2) 2. Fußstampfen (FS) 2. Trippeln (Tripp) 4. Starre (SS): Starre Haltung, wobei sich nur der Kopf gelegentlich bewegt.
Nahrungsaufnahme	1. Fressen von Heu, Stroh, Kraftfutter 2. Schlecken am Salzleckstein 3. Trinken am Wassereimer
Wiederkauen	Wiederkauen während dem Liegen oder Stehen

3.2.3 Herzfrequenzlangzeitmessung

Für die Messung der HR und der HRV wurde dem Tier ein Brustgurt (Polar Soft Strap, elastischer Elektrodengurt für Menschen, Größe S-XXL, POLAR®, Polar Electro Oy, Kempele, Finnland) angelegt. Zunächst wurde dieser in einen Eimer mit warmem Wasser eingetaucht. Die linke Brustseite des Kalbes wurde ebenfalls dorsal bis zur Höhe der Schulterblätter und ventral bis zum Sternum mit warmem Wasser benetzt. Anschließend wurde reichlich Gel (Ultraschallgel oder Gleitgel, je Viskosität aufgrund der schwankenden AT) sowohl auf den Gurt, als auch auf die Kontaktfläche an der Brust des Tieres aufgetragen. Daraufhin wurde der Gurt angelegt, an die Thoraxgröße des Tieres angepasst und richtig positioniert (Abbildung III-2). Das eine Ende der Elektroden befand sich nun auf Höhe der Herzbasis, das andere Ende auf Höhe des Schulterblattes. Das Anlegen des Gurtes erfolgte jeweils 30 Minuten vor Messbeginn. Die Messung erfolgte mittels einer Pulsuhr (Equine RS800CX Science, POLAR®, Polar Electro Oy, Kempele, Finnland). Die Daten wurden im Anschluss per Infrarot (Polar IrDA USB Adapter, POLAR®, Polar Electro Oy, Kempele, Finnland) an einen Computer gesendet, auf welchem die notwendige Trainingssoftware (Polar proTrainer 5 Software, POLAR®, Polar Electro Oy, Kempele, Finnland) installiert war.



Abbildung III-2: Anlegen des Brustgurtes für die Herzfrequenzlangzeitmessung

Die HRV-Analyse erfolgte mit Hilfe einer speziellen Software (Kubios HRV®, Version 2.2, Biosignal Analysis and Medical Imaging Group, Kuopio, Finnland). In Anlehnung an frühere Studien an Pferden (SCHMIDT et al. 2010a, 2010b, 2010c, 2010d, ERBER et al. 2012, 2013, ILLE et al. 2014, NAGEL et al. 2014)

aber auch an Kälbern (PIELER et al. 2013), wurde zur Erkennung von Artefakten bei der Kubios-Software die Einstellung 0,3 gewählt. Somit wurden RR-Intervalle, welche sich um mehr als 30 % vom vorangegangenen RR-Intervall unterschieden, als Artefakt bewertet und automatisch von der Kubios-Software korrigiert, indem die fehlerhaften RR-Intervalle zuerst entfernt und anschließend durch Interpolation der vorangegangenen und folgenden RR-Intervalle ersetzt wurden (TARVAINEN et al., 2014). Entsprechend bisheriger Studien (SCHMIDT et al. 2010a., 2010b, 2010c, 2010d, ERBER et al. 2012, 2013, DOCKWEILER et al. 2013, PIELER et al. 2013, ILLE et al. 2014, NAGEL et al. 2014) wurde für die Trendbereinigung die Kubios-Software-Einstellung „smooth priors“ verwendet und als „smoothness parameter“ 500 ms eingestellt. In Anlehnung an Studien am Kalb von MOHR et al. (2002), DOCKWEILER et al. (2013), STEWART et al. (2008), (2010a), (2010b), wurden für die Frequenzbereichsanalyse die Frequenzbänder (Niederfrequenz (LF)-Bereich 0,04–0,30 und Hochfrequenz (HF)-Bereich 0,31–0,80) an die AF der Kälber entsprechend ihres Alters angepasst. Für das „fast Fourier transformation spectrum“ (FFT-Spektrum) mit der Welch-Periodogramm-Methode wurde, wie von DOCKWEILER et al. (2013) bereits erprobt, als „Spectrum Estimation Options“ eine Interpolationsrate von 4 Hz, 256 Punkte/ HZ in der Frequenzdomäne, sowie das „Window width“ auf 256 s und ein „Window overlap“ von 50 % eingestellt. Nach den Empfehlungen der TASK FORCE (1996) wurden für die Analyse immer Fünf-Minuten-Sequenzen ausgewertet. Der Artefaktanteil von der Untersuchungsfrequenz durfte 5 % nicht überschreiten.

4. Versuchsdurchführung

4.1 Der Tag vor der Operation

Nach dem Scoring des Kalbes um 7:30 Uhr und der täglichen, ausführlichen, tierärztlichen Allgemeinuntersuchung, wurde das Tier gewogen und im Anschluss in seiner Box mit Xylazin (XYLAZIN 2 % Bernburg[®], Injektionslösung, Serumwerk Bernburg, Deutschland) in einer Dosierung von 0,2 mg/ kg KM i.m. sediert. Nach dem Scheren des Halses mit einer kabellosen Schermaschine (professionelle Akku Tierhaarschneidemaschine, Moser[®] ARCO AnimalLine, Wahl GmbH, Unterkirnach, Deutschland) wurde die haarlose Partie unter Verwendung von Mullkompressen (10 x 10 cm, unsteril, Fuhmann[®], Much, Deutschland) mit Chlorhexidin gereinigt (HiBiSCRUB[®], Chlorhexidine gluconate

4 % w/ v, Antimicrobial Skin Cleanser, Regent Medical, Irlam, Manchester, UK) und anschließend mit Ethanol desinfiziert. Es erfolgte eine Lokalanästhesie mit 1 – 2 ml Procain (Procasel-2 %, Injektionslösung, Selectavet, Weyarn-Holzolling, Deutschland) s.c.. Nun wurde ein Jugularvenenkatheter (VasoVet[®], 14 G x 4“, 4269226, B. Braun Melsungen AG, Deutschland) gelegt und der richtige Sitz durch das Spülen mit 5 ml steriler isotonischer Kochsalzlösung überprüft. Die Fixation des Katheters am Tier erfolgte mit 3 Einzelheften mit nicht resorbierbarem Nahtmaterial (Dagrofil[®], USP 3, B. Braun Melsungen AG, Deutschland). Vor und nach jeder Blutentnahme oder der Verabreichung von Medikamenten über den Jugularvenenkatheter wurde dieser erneut mit isotonischer Kochsalzlösung gespült, seine richtige Lage und die Halsregion auf Reizlosigkeit hin überprüft. Abschließend wurden sowohl die Innen- und Außenflächen der Ohren, als auch die palmare Metakarpalregion beider Vordergliedmaßen als Vorbereitung für die intraoperativ stattfindende invasive BD-Messung geschoren.

Am Nachmittag erfolgte das Scoring und die Videoaufzeichnung mit und ohne HR-Langzeitmessung nach bereits erläuterten Schema (Einzelheiten siehe III.3.2, III.3.2.2, III.3.2.3).

4.2 Der Tag der Operation

Um 7:30 Uhr erhielt das Kalb nach dem Scoring 0,5 mg/ kg KM Meloxicam (Metacam[®], Injektionslösung, Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Deutschland) i.v. verabreicht.

Um 8:45 Uhr, 8:52 Uhr und kurz vor 9:00 Uhr erfolgten die Blutprobenentnahmen für die Basiswertbestimmung der CoC_P. Hierfür wurden nach dem Spülen des Katheters die ersten 2 ml gewonnenen Blutes verworfen. Unter Verwendung einer neuen Spritze wurde dann die Blutprobe entnommen und sofort in ein EDTA-Röhrchen (2 ml, 1,5 mg EDTA/ ml Blut, SARSTEDT[®] Aktiengesellschaft & Co, Nürnberg, Deutschland) umgefüllt und langsam einige Male geschwenkt, der Katheter erneut mit Kochsalzlösung gespült und das Probenröhrchen bis zur Aufbereitung im hauseigenen Labor auf Eis gelagert. Weitere Blutentnahmen für die Bestimmung des CoC_P erfolgten 5, 30, 60, 150 und 510 Minuten nach HS (n. HS) (Tabelle III-2).

Tabelle III-2: Messzeitpunkte der Cortisolkonzentration im Plasma

Bezeichnung	Abkürzung	Zeitraum
Cortisol Basiskonzentration 60 Minuten vor HS	C_B	präoperativ
Cortisol fünf Minuten nach HS (Unterhaut präparieren 1. Minute)	C_5	intraoperativ
Cortisol 30 Minuten nach HS (Naht Peritoneum und Faszie 6. Minute)	C_30	intraoperativ
Cortisol 60 Minuten nach HS (OP-Ende)	C_60	intraoperativ
Cortisol 150 Minuten (2,5 Stunden) nach HS	C_150	postoperativ
Cortisol 510 Minuten (8,5 Stunden) nach HS	C_510	postoperativ

Hautschnitt (HS), Cortisolkonzentration im Plasma (Cortisol)

Alle so gewonnenen Blutproben wurden innerhalb von zwei Stunden bei 4 °C mit 1600 mittlerer Erdbeschleunigung (G) für 15 Minuten zentrifugiert und das Plasma anschließend in geeigneten Gefäßen (Eppendorf-Reaktionsgefäßen mit Deckel 1,5 ml, Zefa® Laborservice GmbH, Harthausen, Deutschland) bis zur Analyse im hauseigenen Labor bei -70 °C gelagert. Eine schematische Darstellung der Blutentnahmezeitpunkte relativ zum HS ist in Abbildung III-3 zu sehen.

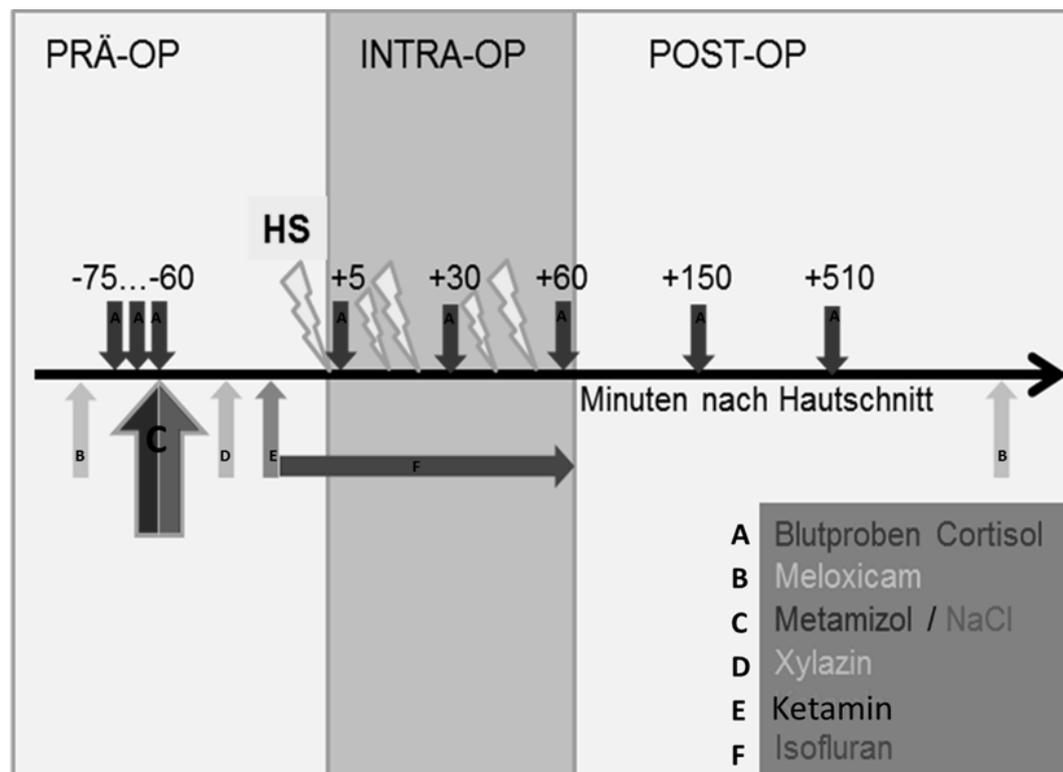


Abbildung III-3: Blutentnahmezeitpunkte für die Bestimmung der Cortisolkonzentration im Plasma bezogen auf den Hautschnitt (in Minuten), Setzen noxischer Reize wird durch Blitze symbolisiert

Die Bestimmung der CoC_P erfolgte mittels Electro-Chemo-Luminiszenz (Elecsys® 2010, Roche Deutschland Holding GmbH, Grenzach, Deutschland) unter

Verwendung eines entsprechenden Spezialreagens (Elecsys Reagenz[®], Roche Deutschland Holding GmbH, Grenzach, Deutschland) nach Anleitung des Herstellers. Die Bestimmung fand innerhalb eines Jahres nach Blutprobengewinnung im batch statt.

Um exakt 9:00 Uhr, eine Stunde vor HS, erfolgte die Verabreichung von 40 mg/ kg KM Metamizol (METAMIZOL WDT[®], Injektionslösung, WDT, Garbsen, Deutschland) i.v. oder des entsprechenden Volumens an steriler isotonischer Kochsalzlösung durch eine unabhängige dritte Person. Nach dem Anlegen des Brustgurtes für die intraoperative HR-Messung mittels POLAR[®]-System, wurde das Versuchstier gewogen und in den standardisierten Operationssaal gebracht.

Eine Übersicht der Bezeichnungen bei der Dokumentation im Narkoseprotokoll, sowie deren zeitlicher Bezug ist in Tabelle III-3 dargestellt (Details: Tabelle IX-12 und Tabelle IX-13 (Anhang)). Die AF und die Reflexe wurden ab fünf Minuten vor Ketamingabe dokumentiert (Basiswert (B) 1). Die Bulbusstellung, die endtidale CO₂-Konzentration (etCO₂) sowie die Isoflurankonzentrationen wurden ab einer Minute nach Ketamingabe aufgezeichnet (B2). Die Dokumentation der KT fand ab fünf Minuten vor HS statt (B9). Intraoperativ wurden diese Parameter alle sechs Minuten aufgezeichnet (HS1, Unterhaut präparieren (UP) 3, Schneiden des Peritoneums (PS) 3, Manipulation Eingeweide (ME) 0, Naht Peritoneum und Faszie (NPF) 1, NPF7, Naht der Subkutis (NSK) 1 und Naht der Haut (NH) 7). Die KT wurde darüber hinaus bis Ende (E) 0, die AF und die etCO₂ bis E5 dokumentiert. Die HR, pSO₂, der Puls und der AD wurden spätestens ab fünf Minuten vor HS und bis zum Ende der Operation minütlich aufgezeichnet (B9 bis E0).

Tabelle III-3: Übersicht der intraoperativen Phasen mit Abkürzungen

Bezeichnung	Abkürzung	Minuten zu HS	Uhrzeit
Basiswert 1 bis 11	B1, ..., B11	-35 bis -3	09:25
Klemme setzen	KL0	-2	09:58
Faßzange setzen	FZ0	-1	09:59
Hautschnitt	HS0, ..., HS3	0	10:00
Unterhaut präparieren	UP0, ..., UP5	+4	10:04
Peritoneum schneiden	PS0, ..., PS5	+10	10:10
Ligatur Nabelvene	LV0, ..., LV2	+16	10:16
Manipulation Eingeweide	ME0, ..., ME4	+19	10:19
Naht Peritoneum + Faszien	NPF0, ..., NPF11	+24	10:24
Naht Subkutis	NSK0, ..., NSK5	+36	10:36
Naht Haut	NH0, ..., NH8	+42	10:42
OP-Ende 0. Minute	E0	+51	10:51
OP-Ende 5. Minute	E5	+56	10:56
OP-Ende 10. Minute	E10	+61	11:01

9:10 Uhr: Das Kalb wurde mit 0,2 mg/ kg KM Xylazin i.m. sediert und kam in Brustlage zum Liegen.

9:25 Uhr: Die AF, die HR, die Pulsfrequenz (Puls) und das Vorhandsein von Reflexen (Lidreflex, Zwischenklauenreflex, Cornealreflex) wurden erstmals dokumentiert.

9:30 Uhr: Die Anästhesie wurde mit 2 mg/ kg KM Ketamin (URSOTAMIN[®], 100 mg/ ml, Injektionslösung, Serumwerk Bernburg AG, Bernburg, Deutschland) i.v. eingeleitet. Die Intubation des Tieres erfolgte nach der Umlagerung auf den Operationstisch in Rückenlage unter Sichtkontrolle. Das mit 4 % Isofluran (Isofluran CP[®], 1 ml/ ml, cp-pharma, Burgdorf, Deutschland) am Isofluran-Verdampfer (Iso_{verd}) und mit einem Sauerstoff-Flow von 20 ml/ kg KM/ Minute vorgeflutete Narkosegerät (Inhalationsnarkosegerät Sulla808, Dräger[®], Deutschland) wurde nun an das Kalb angeschlossen und die Iso_{verd} auf 2 % mit einem Sauerstoff-Flow von 10 ml/ kg KM/ Minute, mindestens jedoch 1000 ml/ Minute, eingestellt. Es erfolgte umgehend eine kontrollierte Beatmung mittels IPPV. Ein positiver endexpiratorischer Druck (PEEP) (5 mbar), das Tidalvolumen (10 ml/ kg KM), der maximale inspiratorische Druck (≤ 25 mbar) und das Inspiration- zu Expirationverhältnis (1:2) wurden eingestellt. Die AF wurde so angepasst, dass die endtidale CO₂-Konzentration ($e_t\text{CO}_2$) innerhalb der

physiologischen Grenzen von 35 mmHg bis 45 mmHg lag. Die etIso sollte mindestens 1.2 % und maximal 1.6 % betragen. Die BD-Messung erfolgte invasiv mittels BD-Messschlauch (80 cm, MX563P1, medex[®], Schmiths Medical International Ltd., Lancashire, UK), auf Herzhöhe des Kalbes angebrachtem, wiederverwendbarem Druckwandler (MX960P1, medex[®], Schmiths Medical International Ltd., Lancashire, UK), Dreiwegehahn und Spülsystem (MX960SCF, medex[®], Schmiths Medical International Ltd., Lancashire, UK) bei 25 Tieren über die Arteria digitalis palmaris communis und bei einem Kalb über die Arteria auricularis caudalis. Vor und nach jeder Blutprobe für die Blutgasbestimmung mittels Blutgasröhrchen (Monovette[®], 2 ml LH, SARSTEDT[®] Aktiengesellschaft & Co, Nürnberg, Deutschland), sowie bei Bedarf, mindestens jedoch jede halbe Stunde, wurde der arterielle Zugang mit 5 – 10 ml steriler isotonischer Kochsalzlösung gespült. Beim Auftreten einer Hypothermie (<38,5 °C) wärmten zwei unter dem Thorax und Abdomen installierten Heizmatten das Kalb. Hielt die Untertemperatur bis zum Ende der Anästhesie an, wurde bis zum Wiedererlangen einer physiologischen KT die externe Wärmezufuhr über Wärmelampen in der Box fortgeführt.

Der Start der einzelnen Operationsschritte, das Nahtmaterial und die Nahttechnik wurden standardisiert (Tabelle III-4). Die Länge der initial durchgeführten Inzisionen der Haut, der Faszien und des Peritoneums wurden auf einen standardisierten 17 cm langen Wundverschluss hin ausgerichtet.

Tabelle III-4: Standardisiertes Operationsprotokoll

Operationsschritt	Uhrzeit
Klemmen setzen	9:58 Uhr
Nabelfaßzange setzen	9:59 Uhr
Hautschnitt	10:00 Uhr
Unterhaut präparieren	10:04 Uhr
Eröffnung Peritoneum und Umschneidung des Nabels	10:10 Uhr
Ligatur der Vena umbilicalis Nahtmaterial: resorbierbarer Faden (Safil® USP 6, B. Braun Melsungen AG, Deutschland)	10:16 Uhr
Kontrolle und Manipulation der Eingeweide	10:19 Uhr
Naht des Peritoneums und der Faszien Nahtmaterial: resorbierbarer Faden (Safil® USP 6, B. Braun Melsungen AG, Deutschland) Nahttechnik: Matratzennaht und Kirschner Naht	10:24 Uhr
Subkutannaht Nahtmaterial: resorbierbarer Faden (Safil® USP 6, B. Braun Melsungen AG, Deutschland) Nahttechnik: fortlaufend unter Einbeziehung des Wundkamms	10:36 Uhr
Hautnaht Nahtmaterial: nicht resorbierbares Nahtmaterial (Silkam® USP 6, B. Braun Melsungen AG, Deutschland) Nahttechnik: U-Hefte	10:42 Uhr
OP-Ende	10:51 Uhr
Ende der Anästhesie	11:00 Uhr

Nach jedem Operationsschritt erfolgte von dem/ der Assistenten/ in, dem/ der Operateur/ in und der Anästhesistin (Doktorandin) – in dieser Reihenfolge – die Beurteilung der Reaktion des Tieres auf den jeweiligen Eingriff (Tabelle III-5) in Anlehnung an das Schema von OFFINGER et al. (2012). Allerdings wurde in diesem Versuch ein NRS-Bewertungsschlüssel angewendet: Wenn während der Operation eine sichtbare Reaktion des Tieres auftrat, musste der Operateur 15 Sekunden innehalten. Danach wurde die Operation fortgeführt. Bei wiederholter Reaktion des Tieres, auch an einer anderen Lokalisation, sollte 1 mg/ kg KM Ketamin i.v. verabreicht werden und die Isoflurananästhesie anschließend vertieft werden. (Dieses Ereignis trat jedoch während des gesamten Versuchsablaufs nie auf.)

Tabelle III-5: Intraoperative Prozedurbewertung

Operationsschritt	Anästhesist	Operateur	Assistent
Klemmen setzen			
Hautschnitt			
Unterhaut präparieren			
Eröffnung Peritoneum + Umschneidung Nabel			
Manipulation Eingeweide + Ligatur Nabelvene			
Naht Peritoneum + Muskeln			
Naht Unterhaut			
Naht Haut			
Schlüssel	Anästhesist	Operateur/ Assistent	
0	keine Reaktion des Tieres		
1	geringgradige ungerichtete Bewegung der Gliedmaße	Muskelzuckung	im Operationsfeld
2	gerichtete Abwehrbewegung und/ oder Meidungsverhalten, beispielsweise gezieltes Schlagen einer Gliedmaße oder Winden des Körpers		

Die HR, der AD, der Puls sowie die pSO₂ wurden ab 9:55 Uhr im Minutentakt dokumentiert. Die AF, der Corneal-, Zwischenklauen- und Lidreflex, die etCO₂, die inspiratorische Isoflurankonzentration (inIso), die endexpiratorische Isoflurankonzentration (etIso), die IsoVerd, die Bulbusstellung und die rektale KT wurden alle sechs Minuten überprüft und dokumentiert.

Die Beurteilung der postoperativen Phase wurde in Anlehnung an den postoperativen Beurteilungsbogen von OTTO et al. (2000) (Tabelle III-6) durchgeführt.

Tabelle III-6: Postoperatives Monitoring

Kriterium	Minuten nach Anästhesie-Ende
erstes Schlucken	
Zurückziehen der Zunge	
erstes Kopfheben	
Wiedereinnahme einer stabilen Brustlage	
erste Aufstehversuche	
erstes Stehen	
sicherer Stand	
Anteilnahme an der Umgebung	

Am Nachmittag erfolgte, wie am D-1, das Scoring und die Videoaufzeichnung mit und ohne HR-Langzeitmessung. Zusätzlich fanden weitere Blutentnahmen für die

Bestimmung der Cortisolkonzentration im Plasma statt.

4.3 Der Tag nach der Operation

Um 7:30 Uhr erhielten die Tiere erneut nach dem Scoring 0,5 mg/ kg KM Meloxicam i.v. verabreicht. Am Nachmittag erfolgte bis 15:30 Uhr das Scoring der Kälber und die Videoaufzeichnung mit und ohne HR-Langzeitmessung.

4.4 Der zweite bis neunte Tag nach dem Eingriff

Eine erneute Gabe von Meloxicam erfolgte nach Ermessen des behandelnden Tierarztes. Die Fäden der Hautnaht wurden 10 Tage postoperativ, unter Sedation des Kalbes mit 0,1 mg/ kg KM Xylazin i.m., gezogen.

5. Statistische Auswertung

Alle Daten wurden mittels Excel (Microsoft Office Home and Student 2010[®], <http://www.microsoft.com/>, Seattle, USA) und R (The R Foundation for Statistical Computing[®], Version 3.1.2 für Windows, <http://www.r-project.org/>, Wien, Österreich) ausgewertet.

5.1 Grafische Darstellung der Daten

Die grafische Darstellung der Daten erfolgte anhand von Box-and-Whisker-Plots, „Receiver Operating Characteristic“ (ROC) –Kurven, Verlaufskurven sowie Balkendiagrammen.

Für die Darstellung mittels Box-and-Whisker-Plots wird der Datensatz in vier Quantile aufgeteilt, die jeweils 25 % der Gesamtdaten enthalten. Die obere Grenze des 50 %-Quantils (= zweites Quantil) liefert den Median der gesamten Daten. Die Länge der Box entspricht dem Interquartilsabstand (IQR). Whiskers zeigen die oberen bzw. unteren 25 % des gesamten Datensatzes an, sowie deren Minimum (MIN) bzw. Maximum (MAX). Werte die um mehr als das 1,5 –fache vom IQR abweichen, werden als Ausreißer betrachtet und entsprechend gekennzeichnet. In ROC-Kurven wird die Sensitivität (Richtig-Positiv-Rate) eines Klassifikators gegen dessen 1-Spezifität (Falsch-Positiv-Rate) aufgezeichnet. Zusätzlich wird die „Area under the curve“ (AUC) als Qualitätsmaß berechnet, sie kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen. Bei einem idealen Klassifikator steigt die ROC-Kurve zu Beginn senkrecht an. Dies spricht für eine hohe Richtig-Positiv-Rate bei geringer Falsch-Positiv-Rate, die AUC ist entsprechend nahe 1. Verläuft

die ROC-Kurve hingegen diagonal, so spricht dies für einen Zufallsprozess. Die AUC ist nahe 0,5.

5.2 Statistische Analyse

Das Signifikanzniveau α wurde auf kleiner-gleich 0,05 festgelegt. Die angewandten Modelle sind stabil gegen fehlende Daten von Individuen zu einzelnen Messzeitpunkten, somit wurde die statistische Auswertung hierdurch nicht beeinträchtigt. Aufgrund des relativ kleinen Stichprobenumfangs mit 26 Tieren in zwei Gruppen à 13 Tieren ($N = 26$, $n = 13$) konnte nicht von einer Normalverteilung der Daten ausgegangen werden. Entsprechend wird im Folgenden der Median (MED), das 25 %-Quantil (Q25) und 75 %-Quantil (Q75), sowie das Minimum (MIN) und Maximum (MAX) der Daten angegeben. Als nichtparametrischer Test erfolgte der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für gebundene Stichproben (WT). Die relativen Häufigkeitsverteilungen zweier Merkmale a und b wurden mit dem exakten Test nach Fisher (FT) auf ihre Unabhängigkeit hin getestet. Um den Effekt einer oder mehrerer Einflussgrößen auf eine Zielgröße bei metrischen Merkmalen zu untersuchen, wurden folgende Modelle angewendet: Ging man von einem linearen Zusammenhang zwischen Ziel- und Einflussgrößen aus, wurden einfache lineare Modelle (LM), multiple lineare Modelle (MLM) sowie lineare gemischte Modelle (LMM) verwendet. Wurde angenommen, dass ein Teil der Einflussgrößen linear und ein anderer Teil über eine komplexere funktionale Form auf die Zielvariable wirkt, wurde ein generalisiertes additives (gemischtes) Modell (GAM) angewendet. Für kategoriale Einflussgrößen wurde ein binomiales Logit-Modell (BLM) verwendet. Eine Übersicht der statistischen Modelle und Formeln (LM: Formel IX-1, MLM: Formel IX-2, LMM: Formel IX-3, GAM: Formel IX-4 und BLM: Formel IX-5) ist in Tabelle IX-6 (Anhang) dargestellt.

IV ERGEBNISSE

1. Merkmale der Tiere

Die Unterschiede in Alter, Rasse, Geschlecht und Basiskörpermasse (KM_B) der Tiere der Metamizolgruppe (MG) (n = 13) und der Kontrollgruppe (KG) (n = 13) sind nicht signifikant von Null verschieden (WT) (Tabelle IV-1). Die KM_B stellt den Mittelwert der Körpermasse eines Tieres an D-1 und D 0 dar.

Tabelle IV-1: Merkmale der Versuchskälber

Gruppe	Alter (in Tagen)					Basiskörpermasse (in kg)					Rasse und Geschlecht			
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX	MIN	Q25	MED	Q75	MAX	BV		FV	
											männlich	weiblich	männlich	weiblich
KG	34	40	41	47	57	62,5	76,1	83,6	87,3	90,3	2	0	9	2
MG	41	44	49	53	63	75,0	82,6	88,9	94,4	105,8	1	0	11	1

Kontrollgruppe (KG), Metamizolgruppe (MG), Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75), Braunvieh (BV), Fleckvieh (FV)

In beiden Gruppen ist der Anteil an weiblichen Tieren und Kälbern unterschiedlicher Rasse klein, daher wird der Einfluss dieser Merkmale als gering eingeschätzt und bei der weiteren statistischen Analyse nicht gesondert berücksichtigt.

2. Entwicklung von Körpermasse und Tränkeaufnahme

Bei jeweils einem Tier aus MG und KG wurden die täglichen Tränkerationen fehlerhaft durchgeführt: Sie entsprachen weniger als 15 % der Körpermasse der Tiere ohne dass das Höchstvolumen von 3,5 Litern pro Milchmahlzeit erreicht war. Daher werden diese beiden Tiere bei der Auswertung von Körpermasse und Tränkeaufnahme nicht berücksichtigt (N = 24).

2.1 Entwicklung der Körpermasse

In Tabelle IX-9 (Anhang) sind die Tageskörpermassen der KG und MG dargestellt. Beide Gruppen unterscheiden sich nicht in der Entwicklung der Körpermasse: Die Zugehörigkeit zur MG hat weder an den einzelnen Messtagen (MLM), noch den gesamten Messverlauf betrachtend (LMM) einen von Null signifikant verschiedenen Effekt auf die Tageskörpermasse (Details: Tabelle IX-7 (Anhang)).

2.2 Tränkeaufnahme

Die Tränkeaufnahmen (jeweils um 07:00 Uhr, 12:00 Uhr, 18:30 Uhr an D-1 bis D+7) werden pro Einzeltier und Tag zusammengefasst (Abbildung IV 1): Für jedes Kalb wird täglich der Mittelwert aus den Bewertungsschlüsseln (Tabelle IX 4 (Anhang)) der drei Tränkeaufnahmen berechnet. Beide Gruppen unterscheiden sich nicht in der Aufnahme der Tränke im Beobachtungszeitraum: Einzig an D+4 trinkt ein Tier der KG am Abend nicht. Dieses Kalb verzeichnet ansonsten stets eine gute Tränkeaufnahme. Der Unterschied zwischen KG und MG in der relativen Häufigkeit von mäßigen Tagestränkeaufnahmen ist nicht signifikant von Null verschiedenen (FT).

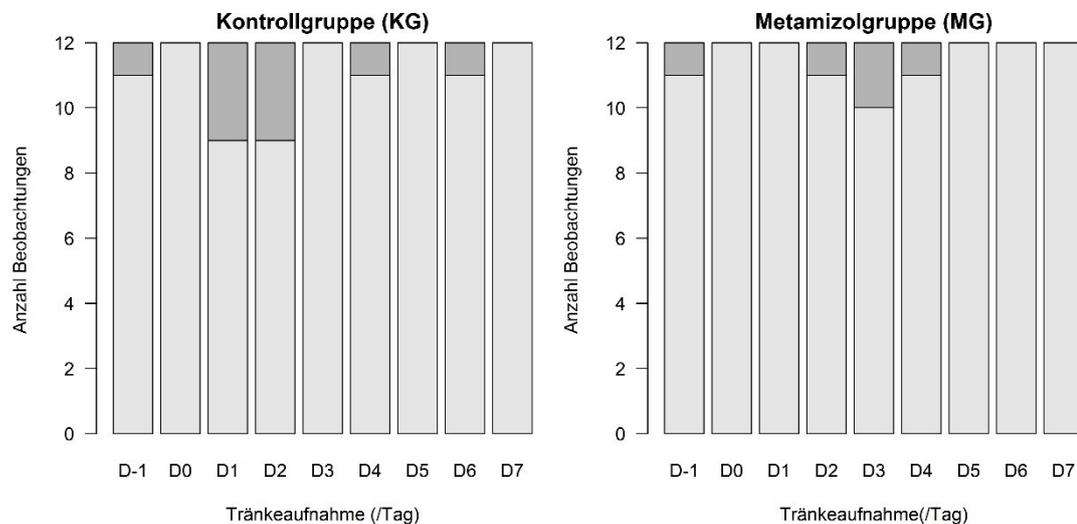


Abbildung IV-1: Tränkeaufnahme der 13 Tiere der KG und MG über ein neuntägiges Beobachtungsfenster, gute Tränkeaufnahme (hellgrau), mäßige Tränkeaufnahme (mittelgrau), Tag (D)

3. Cortisolkonzentration im Plasma (CoC_P)

Bei der Auswertung der CoC_P stellen C_B, C_5, C_30, C_60, C_150 und C_510 die Abkürzungen der sechs Messzeitpunkte dar, wobei die Zahlen den zeitlichen Abstand zum Hautschnitt in Minuten angeben (Tabelle III-2).

Nach den ROC-Kurven und der AUC (Abbildung IV-2 und Tabelle IV-2) ist die

Metamizolgruppenzugehörigkeit zum Zeitpunkt C_30 und C_150 ein guter Klassifikator für die Höhe der Cortisolkonzentration im Plasma.

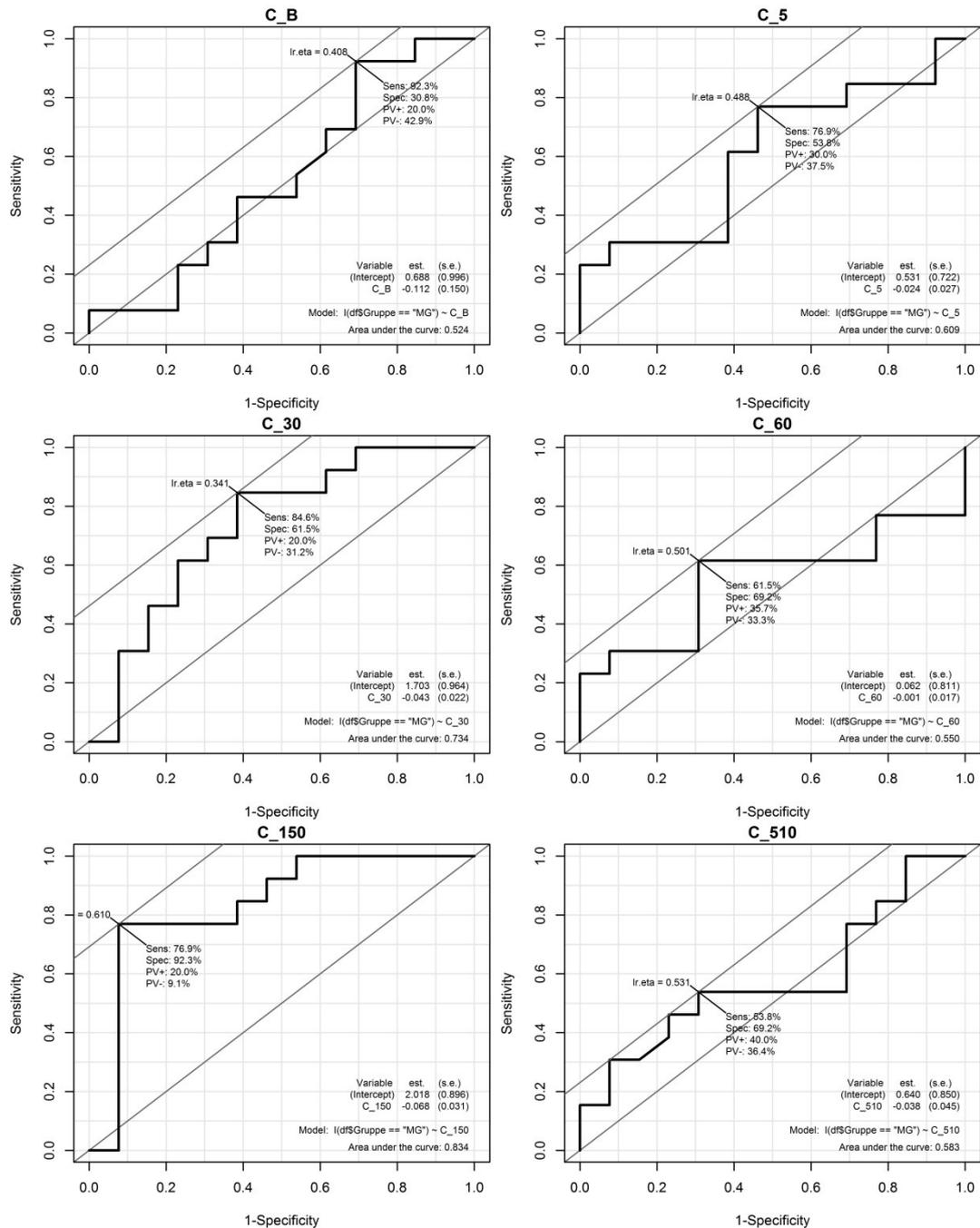
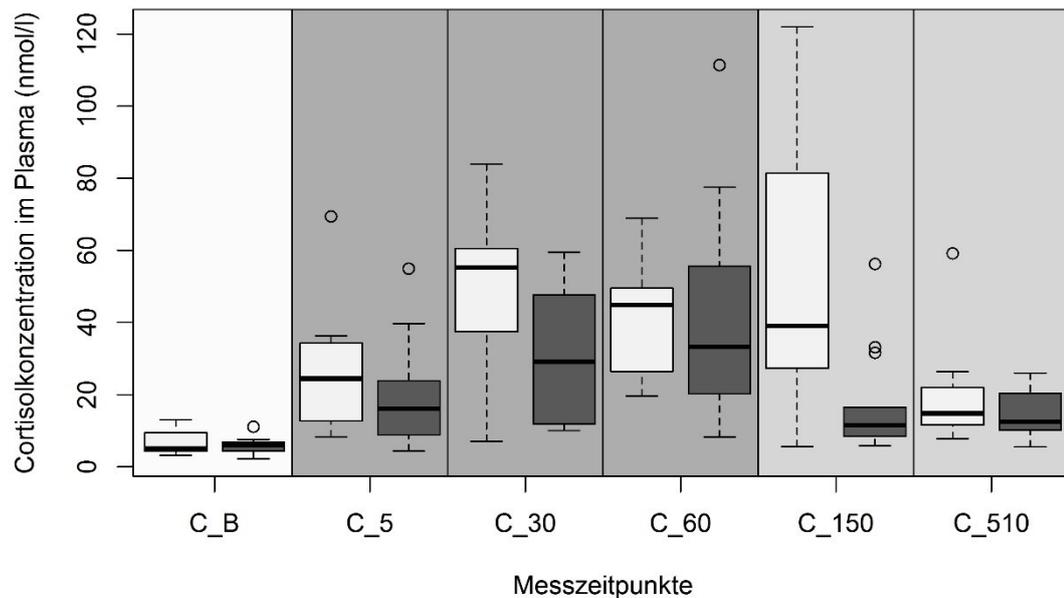


Abbildung IV-2: ROC-Kurven für die Höhe der Cortisolkonzentration im Plasma, die Sensitivität und 1-Spezifität der Zugehörigkeit zur Metamizolgruppe als Klassifikator der Cortisolkonzentration zu den jeweiligen Messzeitpunkten

Tabelle IV-2: „Area under the Curve“ (AUC) der Cortisolkonzentration im Plasma

Messzeitpunkt	C_B	C_5	C_30	C_60	C_150	C_510
AUC	0,52	0,61	0,73	0,55	0,83	0,58

Die Häufigkeitsverteilung der CoC_P in den beiden Versuchsgruppen zu den sechs Messzeitpunkten ist in Abbildung IV-3 und Abbildung IV-4 visualisiert.

**Abbildung IV-3: Cortisolkonzentrationen im Plasma der Kontrollgruppe (hell) und Metamizolgruppe (dunkel) zu den sechs Messzeitpunkten**

Die CoC_P ist 30 Minuten n. HS (MLM), 150 n. HS (MLM) und den gesamten intra- und postoperativen Verlauf betrachtend (LMM) in der MG geringer als in der KG: Die Zugehörigkeit zur MG hat zum Zeitpunkt C_30 ($-15,16 \pm 7,50$ nmol/l bei fixem C_B, $p = 0,05$), C_150 ($-37,84 \pm 11,23$ nmol/l bei fixem C_B, $p < 0,01$) und im Verlauf ($-11,87 \pm 5,09$ nmol/l bei fixem C_B) einen signifikant von Null verschiedenen Effekt auf die Höhe der CoC_P (Tabelle IX-7 und Tabelle IX-11 (Anhang)).

Weiterhin ist der Unterschied im Zeitpunkt des Erreichens der maximalen CoC_P (CoC_{Pmax}) zwischen MG und KG signifikant von Null verschieden (FT, $p = 0,03$): Während 12 der 13 Tiere in der MG (92,31 %) ihre CoC_{Pmax} intraoperativ (bis C_60) erreichen, tritt diese bei 7 von 13 Tieren der KG (53,85 %) erst postoperativ (C_150) auf. Beide Gruppen unterscheiden sich außerdem in der Höhe der CoC_{Pmax} (Tabelle IV-3).

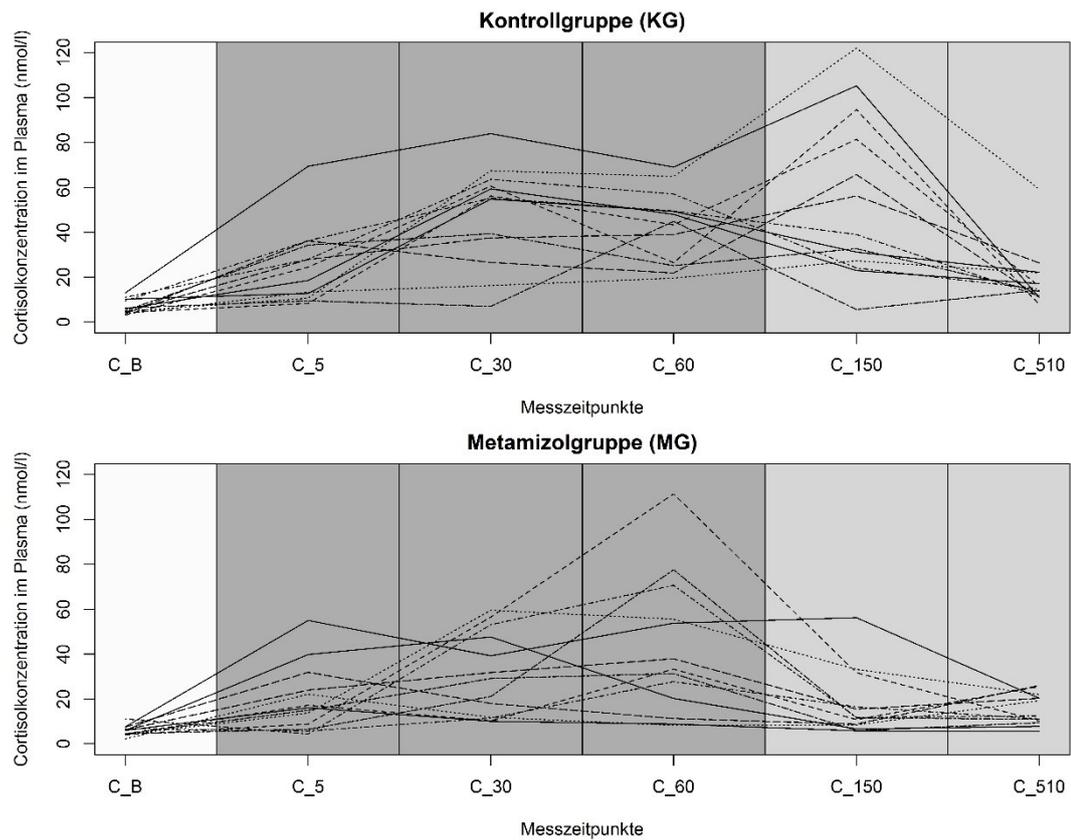


Abbildung IV-4: Verlauf der Cortisolkonzentration im Plasma der Einzeltiere

Tabelle IV-3: Maximale Cortisolkonzentration im Plasma (in nmol/l)

Kontrollgruppe					Metamizolgruppe				
MIN	Q25	MED	Q75	MAX	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
27,32	54,81	59,30	81,43	105,30	16,07	31,30	37,88	59,55	77,54

Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75)

4. Auswertung der Narkoseprotokolle

Bei einem Versuchskalb der MG wurde der Cuff des Tubus zu Beginn der Operation (HS1 bis UP3) undicht, zum Zeitpunkt UP5 erfolgte daher ein Tubusaustausch.

4.1 Atemfrequenz (AF)

Die AF wurde gesteuert. Der Unterschied zwischen KG und MG in der Höhe der AF ist zu keinem Messzeitpunkt signifikant von Null verschieden (WT). Im Mittel beträgt die AF in der MG 20 ± 6 Atemzüge/Minute und in der KG 20 ± 8 Atemzüge/Minute.

4.2 Reflexe

Bei einem Tier der MG fehlen die Aufzeichnungen über das Vorhandensein des Cornealreflexes vollständig, die für die Dokumentation des Narkoseprotokolls eingewiesene Person hatte diesen Parameter übersehen. Bei den übrigen Tieren ist der Cornealreflex zu allen Messzeitpunkten auslösbar. Sowohl in der KG als auch der MG ist der Lidreflex bei allen Tieren fünf Minuten vor der Ketamingabe (B1) vorhanden. In der ersten Minute des Hautschnitts (HS1) ist der Reflex nur noch bei einem Kalb der KG schwach auslösbar. Sieben Minuten nach dem HS (UP3) ist der Lidreflex bei allen Tieren erloschen und bleibt dies bis zum Ende der Operation (NH7). Zum Zeitpunkt B1 ist bei 12 Tieren der KG und 11 Tieren der MG der Zwischenklauenreflex auslösbar. An den weiteren Messzeitpunkten ist der Zwischenklauenreflex bei allen Tieren erloschen.

4.3 Bulbusstellung und Pupillenweite

Sieben Minuten nach der Ketamingabe (B3) hat jeweils ein Tier der KG und der MG den Bulbus ventral rotiert, bei den übrigen Tieren ist dieser zentral gestellt bei enger Pupille. In der ersten Minute des Hautschnitts (HS1) ist letztgenannter Zustand bei allen Tieren verzeichnet. Bei allen weiteren intraoperativen Aufzeichnungen weist der Großteil der Tiere der KG und MG einen zentral stehenden Bulbus mit enger Pupille auf. Als einzige Ausnahme hiervon tritt zum Zeitpunkt NPF1 und NH7 in der KG ein Kalb mit ventral rotiertem Bulbus und zum Messzeitpunkt B9 und NH1 in der MG ein Tier mit ventro-zentral stehendem Bulbus auf.

4.4 Endtidale CO₂-Konzentration (etCO₂)

Die Zugehörigkeit zur MG hat weder an den einzelnen Messzeitpunkten (LM), noch den gesamten Messverlauf betrachtend (LMM) einen von Null signifikant verschiedenen Effekt auf die Höhe der etCO₂ (Details: Tabelle IX-7 (Anhang)). Die KG hat im Mittelwert unter Anästhesie eine etCO₂ von 45 ± 2 mmHg, die MG von 44 ± 1 mmHg (Tabelle IX-15 (Anhang)).

4.5 Isoflurankonzentration

4.5.1 Inspiratorische Isoflurankonzentration (*in*Iso)

Während der Verabreichung von Isofluran beträgt die *in*Iso in KG und MG im Mittelwert $1,7 \pm 0,1$ % (Tabelle IX-16 (Anhang)). Zwischen den Gruppen ist der

Unterschied in der Höhe der $_{in}Iso$ einzig zum Zeitpunkt NPF7 signifikant von Null verschieden (WT, $p = 0,02$, Tabelle IV-4).

Tabelle IV-4: Inspiratorische Isoflurankonzentration zum Zeitpunkt NPF7 (in %)

Kontrollgruppe					Metamizolgruppe				
MIN	Q25	MED	Q75	MAX	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
1,4	1,5	1,6	1,6	1,7	1,5	1,6	1,7	1,7	1,8

Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75), Siebte Minute Naht Peritoneum + Faszie (NPF7)

4.5.2 Endexpiratorische Isoflurankonzentration ($_{et}Iso$)

Die $_{et}Iso$ beträgt während der Verabreichung von Isofluran im Mittelwert in der KG $1,4 \pm 0,1$ % und in der MG $1,4 \pm 0,0$ % (Tabelle IX-17 (Anhang)). Zwischen den Gruppen ist der Unterschied in der Höhe der $_{et}Iso$ einzig sieben Minuten nach Ketamingabe (B3) signifikant von Null verschieden (WT, $p < 0,01$, Tabelle IV-5).

Tabelle IV-5: Endexpiratorische Isoflurankonzentration zum Zeitpunkt B3 (in %)

Kontrollgruppe					Metamizolgruppe				
MIN	Q25	MED	Q75	MAX	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
0,9	1,0	1,2	1,3	1,4	1,2	1,3	1,5	1,6	1,7

Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75), Basiswert 3 (B3)

4.5.3 Isoflurankonzentration am Verdampfer ($_{IsoVerd}$)

Während der Verabreichung von Isofluran beträgt die $_{IsoVerd}$ in der KG im Mittelwert $2,1 \pm 0,6$ % und in der MG $2,1 \pm 0,5$ % (Tabelle IX-18 (Anhang)). Einzig zum Zeitpunkt NPF1 ist der Unterschied zwischen den Gruppen in der Höhe der $_{IsoVerd}$ signifikant von Null verschieden (WT, $p < 0,01$, Tabelle IV-6).

Tabelle IV-6: Isoflurankonzentration am Verdampfer zum Zeitpunkt NPF1 (in %)

Kontrollgruppe					Metamizolgruppe				
MIN	Q25	MED	Q75	MAX	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
1,4	1,6	1,6	1,8	2,0	1,6	1,8	1,8	2,0	2,2

Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75, erste Minute Naht Peritoneum + Faszie (NPF1))

4.6 Blutparameter

Die Unterschiede zwischen KG und MG bei den intraoperativ dreimal gemessenen Blutparametern (fünf Minuten vor HS, sowie 23 und 51 n. HS (OP-Ende)) sind

nicht signifikant von Null verschieden (WT) (Tabelle IV-7).

Tabelle IV-7: Ergebnisse der intraoperativ durchgeführten Blutgasanalysen, der Bestimmung von Elektrolyten und der Glucosekonzentration im Plasma

Parameter	KG		MG	
	MEAN	SD	MEAN	SD
HCO ₃ ⁻ (mmol/ l)	25,3	2,0	25,4	2,1
aBE (mmol/ l)	-0,1	1,8	-0,2	1,9
a _p H	7,35	0	7,36	0
pSO ₂ (%)	98	6	100	0
p _a CO ₂ (mmHg)	48	8	47	6
p _a O ₂ (mmHg)	429	107	409	97
Natrium (mmol/ l)	135	2	135	3
Hämatokrit (%)	30	6	27	4
Kalium (mmol/ l)	4,2	0,2	4,1	0,4
Calcium (mmol/ l)	1,26	0,05	1,25	0,06
Chlorid (mmol/ l)	103	2	101	15
Anionenlücke (meq/ L)	11	3	10	2
Glucose (mmol/ l)	11	3	12	3

Kontrollgruppe (KG), Metamizolgruppe (MG), Mittelwert (MEAN), Standardabweichung (SD), Hydrogencarbonat (HCO₃⁻), arterieller Basenexzess (aBE), arterieller pH (a_pH), Sauerstoffsättigung im Blut (pSO₂), arterieller Kohlendioxidgehalt (p_aCO₂), arterieller Sauerstoffgehalt (p_aO₂)

4.7 Sauerstoffsättigung (pSO₂)

Zu allen Messzeitpunkten ist die pSO₂ in KG und MG im Median über 95 % (Tabelle IX-19 und Tabelle IX-20 (Anhang)). Der Effekt der Zugehörigkeit zur MG auf die relative Häufigkeit von Messungen unter 95 % bei den Einzeltieren ist zu keinem Messzeitpunkt signifikant von Null verschiedenen (BLM, Details: Tabelle IX-7 (Anhang)).

4.8 Körpertemperatur (KT)

Als Basiskörpertemperatur (KT_B) dient die gemessene KT am D 0 um 7:30 Uhr. Die KT (Abbildung IX-2 (Anhang)) beträgt intraoperativ in der MG im Mittelwert 38,5 ± 1 °C und in der KG 38,2 ± 0,2 °C. Der Effekt der Zugehörigkeit zur MG auf die Höhe der KT ist weder zu den einzelnen Messzeitpunkten (MLM), noch über den gesamten intraoperativen Verlauf (LMM), signifikant von Null verschiedenen (Details: Tabelle IX-7 (Anhang)).

4.9 Herzfrequenz (HR)

Die HR (Abbildung IV-5) beträgt während des Eingriffes (erste Minute Klemmen setzen (KL0) bis E0) in der MG im Mittelwert 79 ± 3 Schläge/ Minute und in der KG 72 ± 3 Schläge/ Minute. Die KG hat im Mittelwert eine Basisherzfrequenz (B9 bis B11) von 80 ± 1 Schläge/ Minute, die MG von 86 ± 1 Schläge/ Minute.

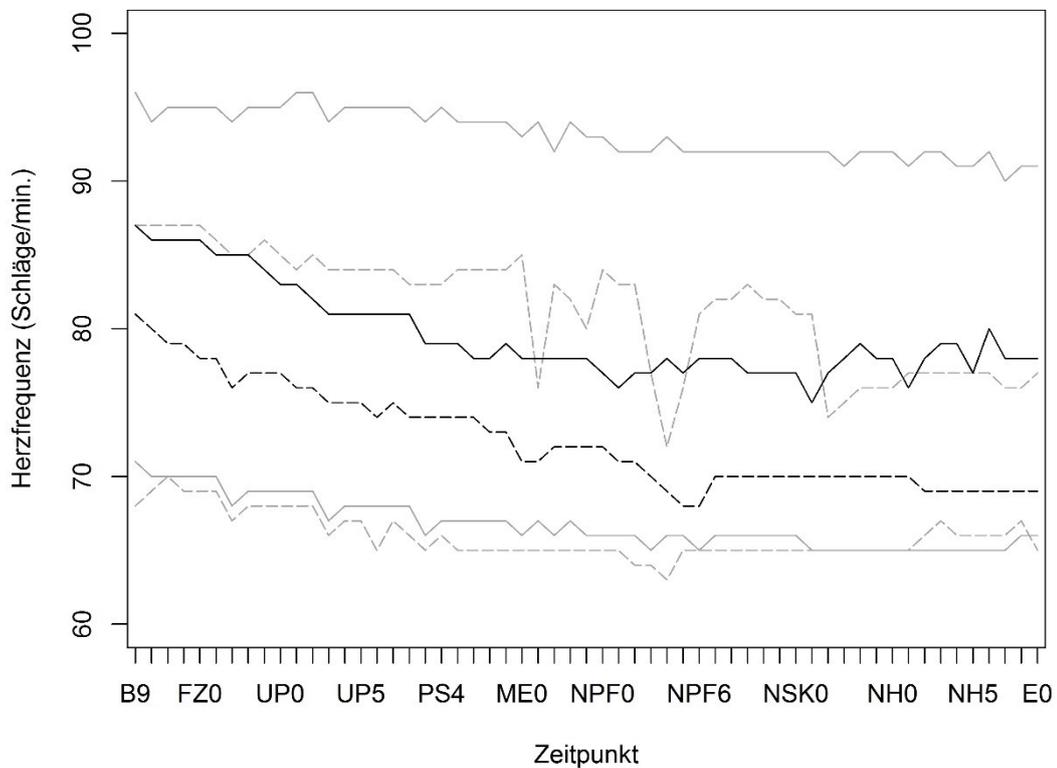


Abbildung IV-5: Intraoperative Herzfrequenz, Kontrollgruppe (gestrichelte Linien) und Metamizolgruppe (durchgezogene Linien), Mediane (schwarz) und obere bzw. untere 25 %- bzw. 75 %-Quantile (grau)

Ein Vergleich der Gruppen bezüglich der Entwicklung der Höhe der HR im Mittel über die Zeit (GAM) kann nur anhand der Grafik erfolgen (Abbildung IV-6, Details: Tabelle IX-7 (Anhang)). Ab der Phase NPF ist ein Unterschied zwischen beiden Gruppen erkennbar: Die HR bleibt in der MG stetig auf einem Niveau, in der KG steigt sie bis zum Ende der Operation kontinuierlich an.

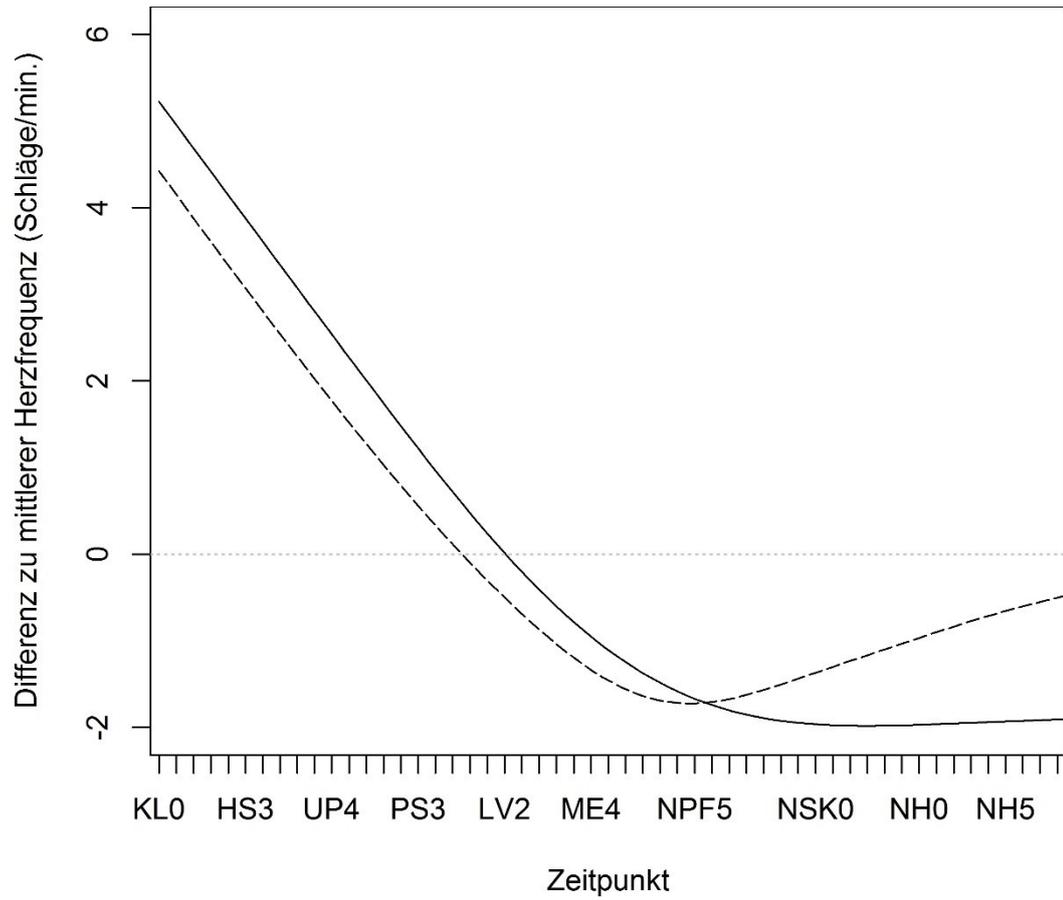


Abbildung IV-6: Herzfrequenz im Verlauf der Zeit in Relation zum intraoperativen Mittel, dargestellt anhand eines generalisierten additiven Modells, Kontrollgruppe (gestrichelte Linie) und Metamizolgruppe (durchgezogene Linie)

4.10 Arterieller Blutdruck

4.10.1 Mittlerer arterieller Blutdruck (MAD)

Der MAD (Abbildung IV-7) beträgt während des Eingriffes (KL0 bis E0) in der MG im Mittelwert 63 ± 8 mmHg und in der KG 69 ± 9 mmHg. Die KG hat im Mittelwert einen Basis-MAD (B9 bis B11) von 46 ± 4 mmHg, die MG von 40 ± 2 mmHg. Erst ab der zehnten Minute n. HS (Phase PS) liegt der MAD in beiden Gruppen im Mittelwert stabil über 60 mmHg.

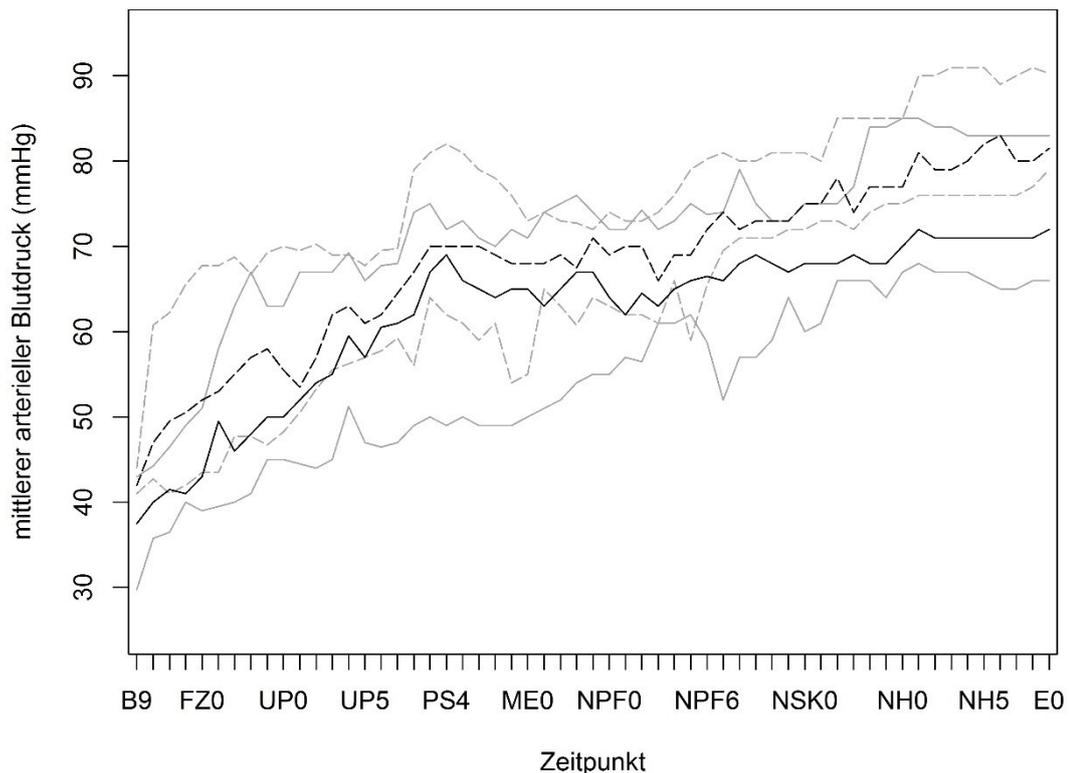


Abbildung IV-7: Mittlerer arterieller Blutdruck intraoperativ, Mediane (schwarz) sowie 25 %- bzw. 75 %-Quantile (grau) der Kontrollgruppe (gestrichelte Linien) und Metamizolgruppe (durchgezogene Linien)

Im Vergleich der Gruppen bezüglich der Entwicklung der Höhe des MADs im Mittel über die Zeit (GAM) anhand der Grafik ist kein Unterschied zwischen beiden Gruppen sichtbar (Abbildung IV-8, Details: Tabelle IX-7 (Anhang)). Vor der Phase NPF ist der MAD in beiden Gruppen unterdurchschnittlich, ab diesem Zeitraum liegt er über dem intraoperativen Mittel.

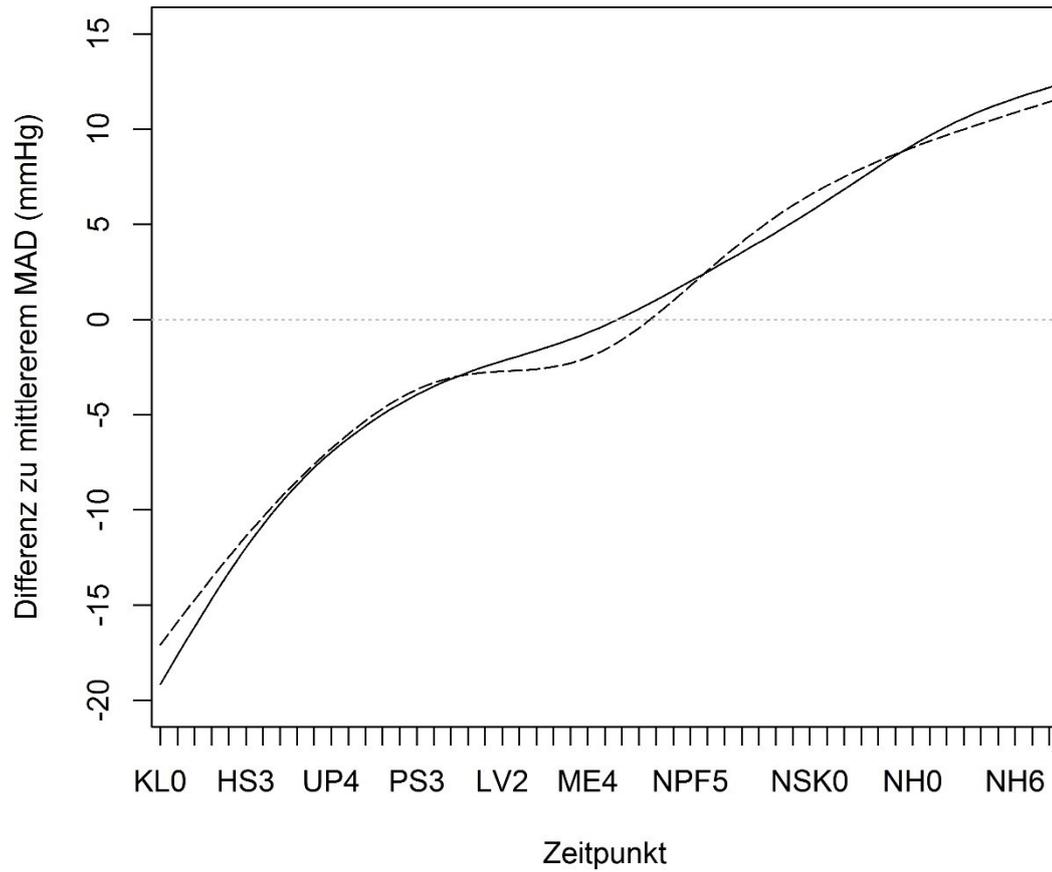


Abbildung IV-8: Mittlerer arterieller Blutdruck (MAD) im Verlauf der Zeit in Relation zum intraoperativen Mittel, dargestellt anhand eines generalisierten additiven Modells, Kontrollgruppe (gestrichelte Linie) und Metamizolgruppe (durchgezogene Linie)

4.10.2 Systolischer arterieller Blutdruck (SAD)

Der systolische arterielle BD (SAD) (Abbildung IV-9) beträgt während des Eingriffes (KL bis E0) in der MG im Mittelwert 93 ± 3 mmHg und in der KG 94 ± 5 mmHg. Die KG hat im Mittelwert einen Basis-SAD (B9 bis B11) von 79 ± 6 mmHg, die MG von 84 ± 3 mmHg.

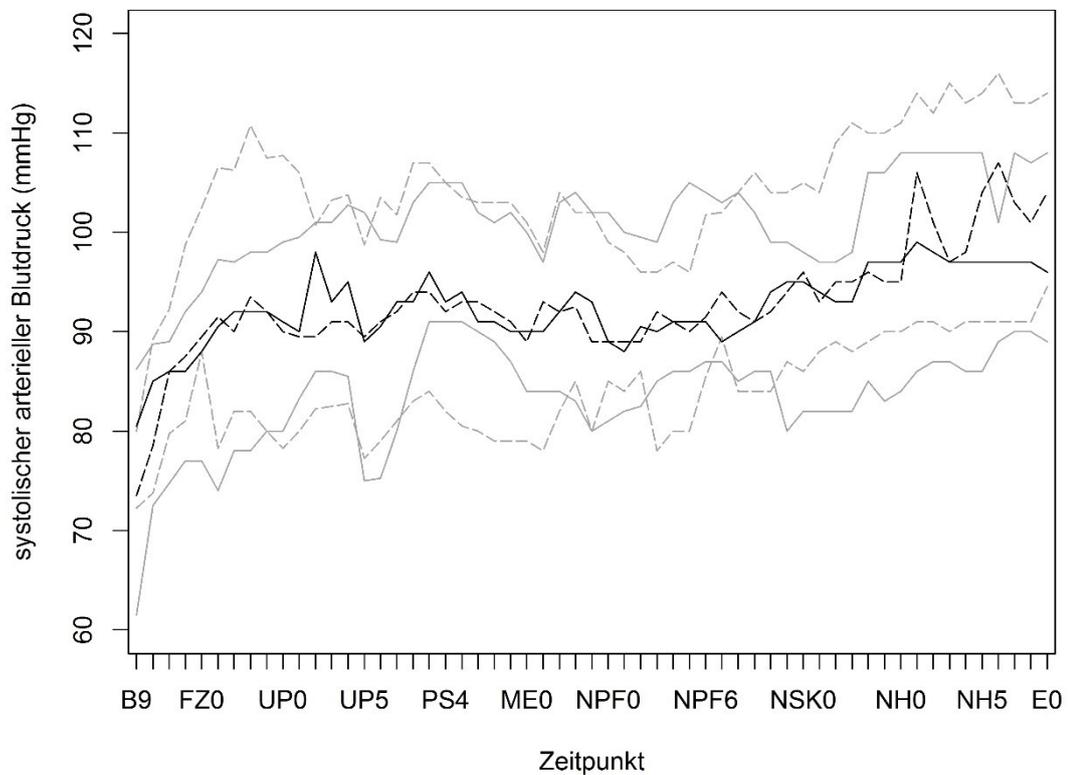


Abbildung IV-9: Systolischer arterieller Blutdruck intraoperativ, Mediane (schwarz) sowie 25 %- bzw. 75 %-Quantile (grau) der Kontrollgruppe (gestrichelte Linien) und Metamizolgruppe (durchgezogene Linien)

Entsprechend der Auswertung des MADs, ist im Vergleich der Gruppen bezüglich der Entwicklung der Höhe des SADs im Mittel über die Zeit (GAM) anhand der Grafik ebenfalls kaum ein Unterschied zwischen beiden Gruppen feststellbar (Abbildung IV-10, Details: Tabelle IX-7 (Anhang)), jedoch ist bis zur Phase PS der SAD in der MG sichtbar niedriger als in der KG.

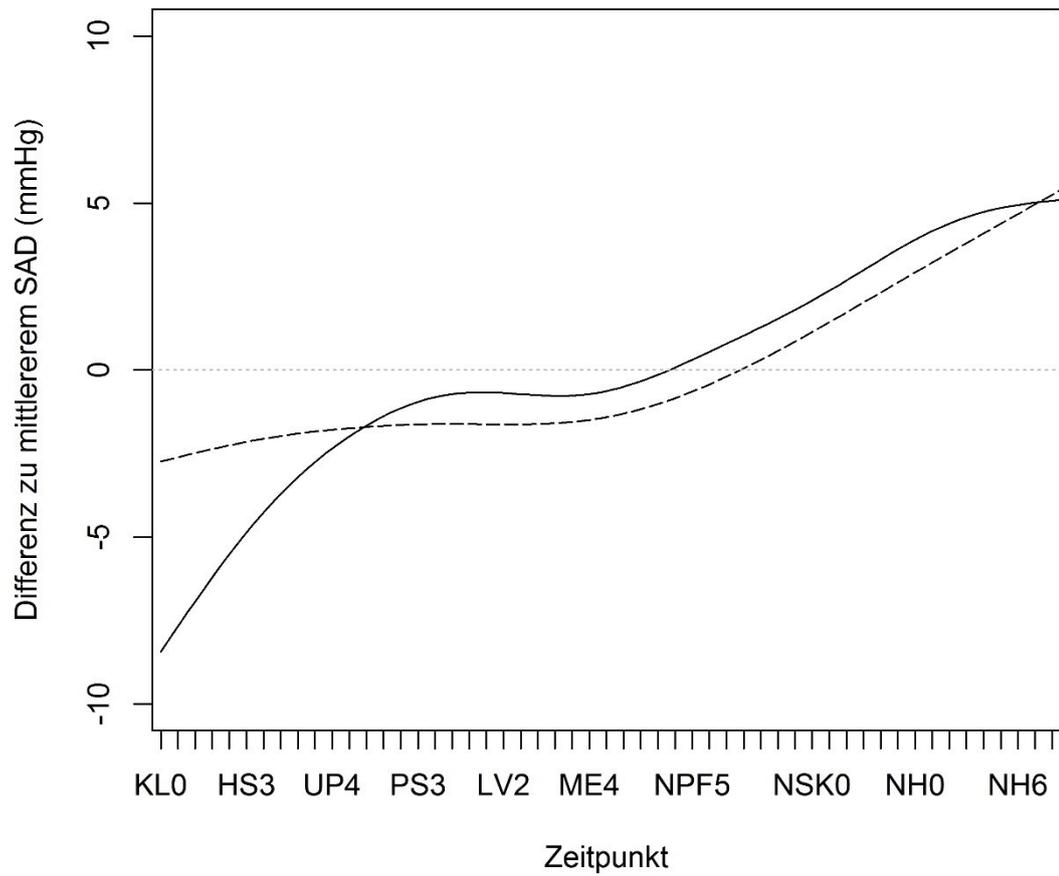


Abbildung IV-10: Systolischer arterieller Blutdruck (SAD) im Verlauf der Zeit in Relation zum intraoperativen Mittel, dargestellt anhand eines generalisierten additiven Modells, Kontrollgruppe (gestrichelte Linie) und Metamizolgruppe (durchgezogene Linie)

4.10.3 Diastolischer arterieller Blutdruck (DAD)

Der diastolische arterielle BD (DAD) (Abbildung IV-11) beträgt während des Eingriffes (KL bis E0) in der MG im Mittelwert 50 ± 9 mmHg und in der KG 55 ± 9 mmHg. Die KG hat im Mittelwert einen Basis-DAD (B9 bis B11) von 31 ± 4 mmHg, die MG von 24 ± 1 mmHg.

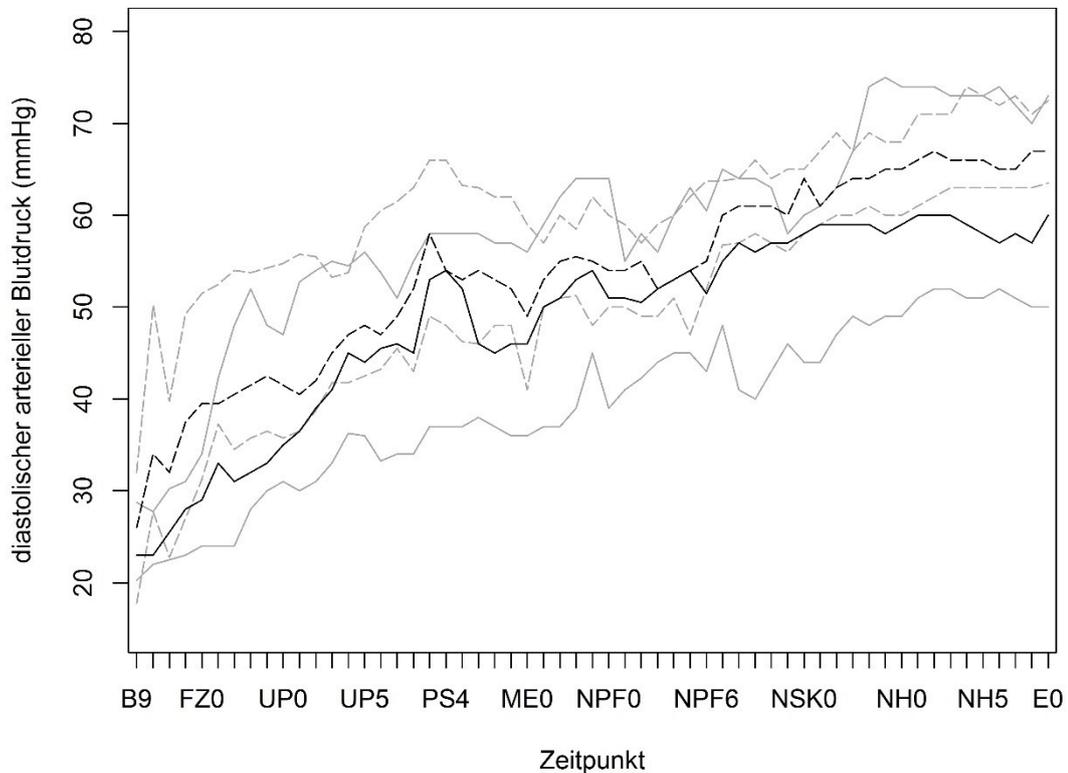


Abbildung IV-11: Diastolischer arterieller Blutdruck intraoperativ, Mediane (schwarz) sowie 25 %- bzw. 75 %-Quantile (grau) der Kontrollgruppe (gestrichelte Linien) und Metamizolgruppe (durchgezogene Linien)

Entsprechend der Auswertung des MADs, ist im Vergleich der Gruppen bezüglich der Entwicklung der Höhe des DADs im Mittel über die Zeit (GAM) anhand der Grafik kein Unterschied zwischen KG und MG feststellbar (Abbildung IV-12, Details: Tabelle IX-7 (Anhang)).

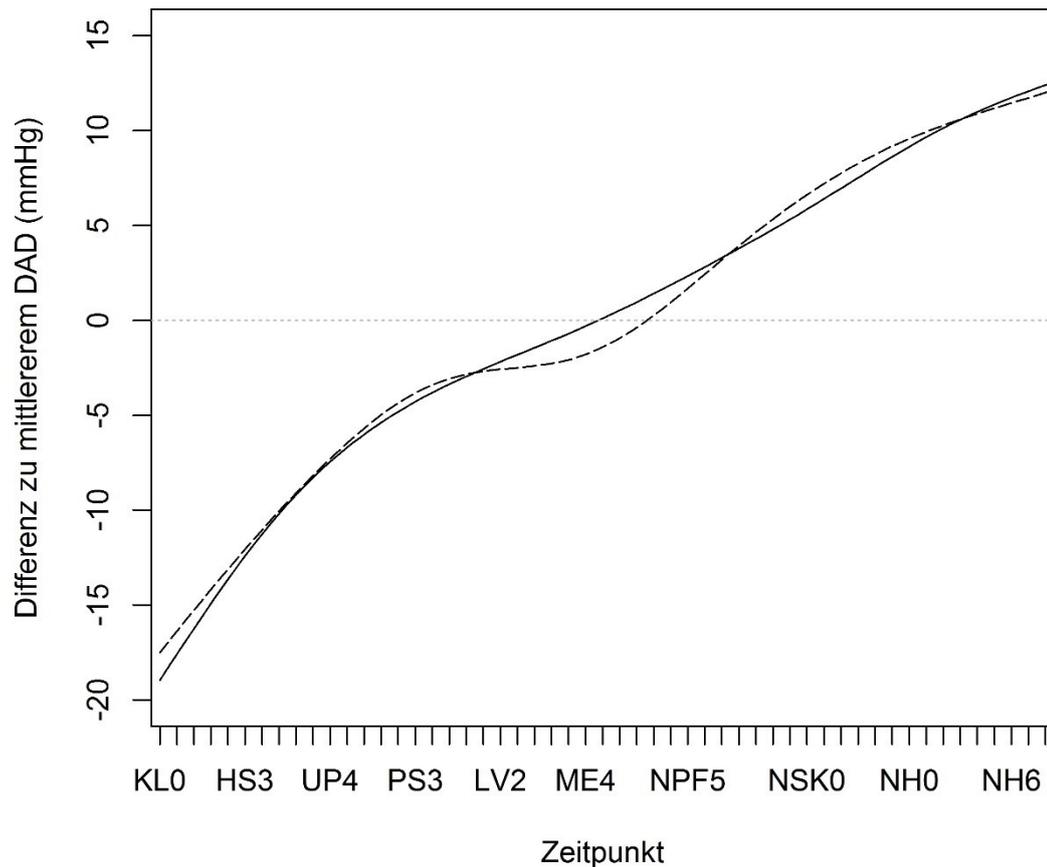


Abbildung IV-12: Diastolischer arterieller Blutdruck (DAD) im Verlauf der Zeit in Relation zum intraoperativen Mittel, dargestellt anhand eines generalisierten additiven Modells, Kontrollgruppe (gestrichelte Linie) und Metamizolgruppe (durchgezogene Linie)

4.11 Intraoperative Prozedurbewertung

Während der Operation wurde nur einmal, in der Phase PS, die Reaktion eines Tieres der KG auf Manipulation in Form von leichten Muskelzuckungen im Operationsfeld ohne weitere Bewegungen des Tieres vom Operateur und dessen Assistenten registriert (Stärke 1 von maximal 2). Die bei der Umschneidung des Nabels aufgetretene Muskelzuckung war örtlich begrenzt und nur lokal reproduzierbar.

4.12 Beurteilung der Aufwachphase

Erstes Schlucken (ES), Rückziehen der Zunge (RZ), erstes Kopfhoben (EK), stabile Brustlage (SB), erster Aufstehversuch (EA), erster Stand (ST), sicheres Stehen (SST) und Anteilnahme an der Umgebung (AU) der Versuchstiere wurden aufgezeichnet (Abbildung IV-13). Die Datenerhebung erfolgte von vielen verschiedenen Studenten der Tiermedizin und daher sehr subjektiv. Die Aufzeichnung über die ES fehlt bei einem Tier der MG, die von dem RZ bei einem

Tier der KG und drei Tieren der MG, jene für das EK bei einem Tier der MG, die über die SB bei drei Tieren der KG und zwei Tieren der MG. Die Information über den EA fehlt jeweils bei einem Tier beider Gruppen, die des ST bei fünf Tieren der KG und vier Tieren der MG, jene über das SST von sieben Tieren der KG und 10 Tieren der MG und die von der AU bei fünf Tieren der KG und sechs Tieren der MG.

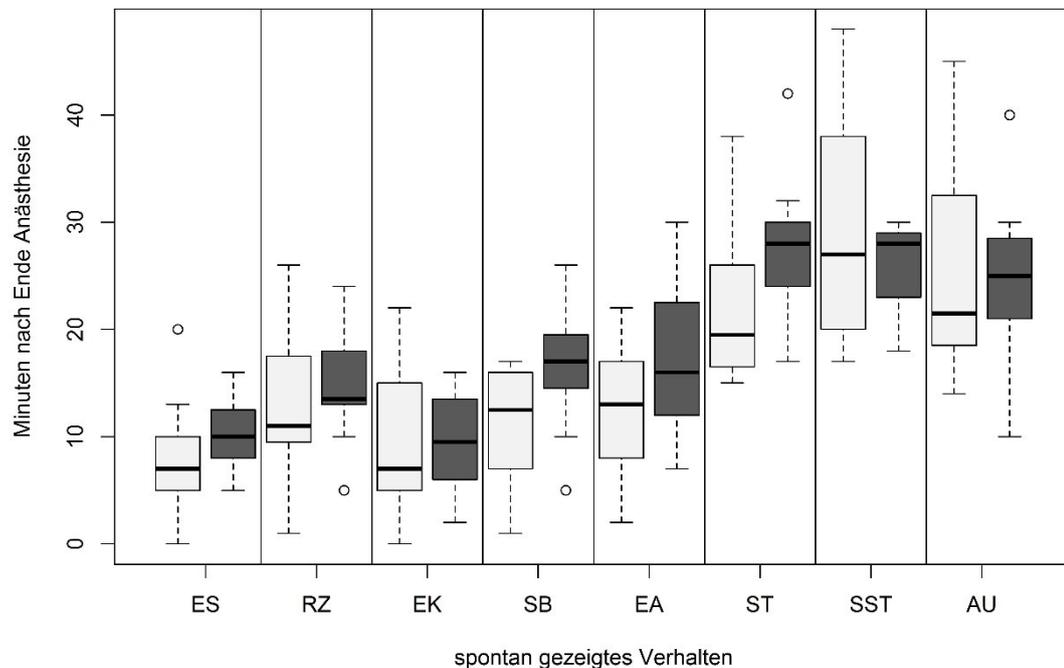


Abbildung IV-13: Aufwachphase, Zeitpunkt des spezifischen, spontan gezeigten Verhaltens in der der Kontrollgruppe (hell) und Metamizolgruppe (dunkel), Erstes Schlucken (ES), Rückziehen der Zunge (RZ), erstes Kopfheben (EK), stabile Brustlage (SB), erster Aufstehversuch (EA), erster Stand (ST), sicheres Stehen (SST) und Anteilnahme an der Umgebung (AU)

Einzig in der Dauer bis zum Zeitpunkt SB ist der Unterschied zwischen KG und MG signifikant von Null verschieden (WT, $p = 0,04$, Tabelle IV-8).

Tabelle IV-8: Zeitraum bis zur Einnahme einer stabilen Brustlage (in Minuten)

Kontrollgruppe					Metamizolgruppe				
MIN	Q25	MED	Q75	MAX	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
1	7	13	16	17	10	15	17	20	26

Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75)

5. Prä- und postoperatives Scoring des Tieres

5.1 Körper- und Außentemperatur (KT und AT)

Betrachtet man den Effekt der Zugehörigkeit zur MG auf die Höhe der KT (Abbildung IV-14) oder sowohl zu den einzelnen Tageszeiten (MLM), als auch

über den gesamten postoperativen Verlauf (LMM), so ist dieser nicht signifikant von Null verschieden (Details: Tabelle IX-7 (Anhang)). Auch die AT unterscheidet sich nicht signifikant von Null zwischen KG und MG (MLM, LMM, Abbildung IV-15).

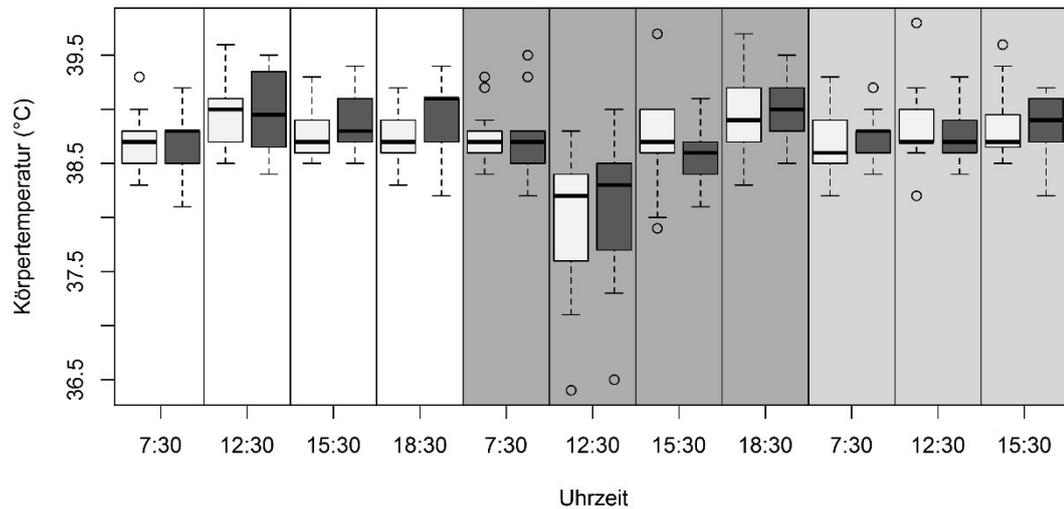


Abbildung IV-14: Körpertemperatur, Kontrollgruppe (hell) und Metamizolgruppe (dunkel) am Tag vor der Operation (weiß), Tag der Operation (mittelgrau) und Tag nach der Operation (hellgrau) hinterlegt

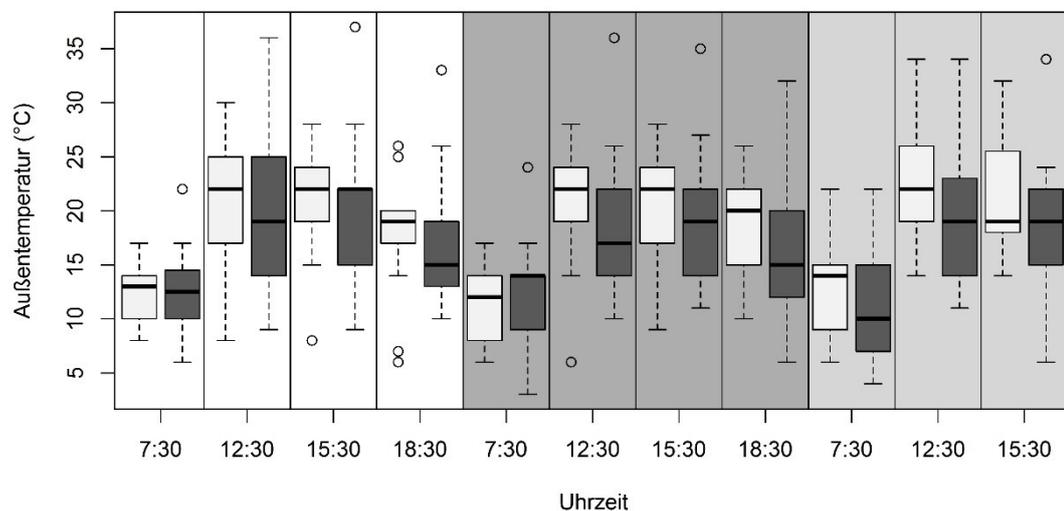


Abbildung IV-15: Außentemperatur, Kontrollgruppe (hell) und Metamizolgruppe (dunkel) am Tag vor der Operation (weiß), Tag der Operation (mittelgrau) und Tag nach der Operation (hellgrau) hinterlegt

5.2 Auswertung des Schmerzbogens

5.2.1 Werte der visuellen Analogskala (VAS-Werte)

Präoperativ (D-1 7:30 Uhr bis D 0 7:30) weisen alle Tiere stets einen Wert von 0 auf der VAS auf (0 keine Schmerzen, 10 stärkste Schmerzen). Postoperativ ist der

VAS-Wert im Median sowohl zu allen Messzeitpunkten, als auch in der maximal erreichten Höhe (VAS-Wert_{max}) in der MG geringer als in der KG (Tabelle IV-9 und Tabelle IV-10).

Tabelle IV-9: Visuelle Analogskala-Werte (0=keine, 10=stärkste Schmerzen)

Zeitpunkt	Kontrollgruppe					Metamizolgruppe				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
D 0 12:30 Uhr	0,7	1,6	2,2	5,2	7,8	0,2	1,5	2,1	3,5	4,6
D 0 15:30 Uhr	1,3	2,9	3,3	4,2	4,9	0,7	1,9	3,0	3,6	4,7
D 0 18:30 Uhr	1,2	1,9	2,7	3,9	5,9	0,6	1,0	2,2	2,6	4,8
D+1 7:30 Uhr	0,4	1,8	2,3	3,0	3,0	0,2	0,7	1,6	2,7	3,5
D+1 12:30 Uhr	0,8	1,5	2,7	3,7	6,2	0,1	0,7	1,7	2,6	4,5
D+1 15:30 Uhr	0,8	1,6	3,4	4,4	5,5	0,1	0,8	1,3	2,3	3,6

Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75), Tag der Operation (D 0), Tag nach der Operation (D+1)

Im Zeitpunkt des Auftretens des VAS-Wert_{max} ist der Unterschied zwischen KG und MG nicht signifikant von Null verschieden (FT): 69 % der KG und 77 % der MG haben ihren VAS-Wert_{max} im Laufe des Tages an D 0.

Tabelle IV-10: Maximale Werte auf der visuellen Analogskala

Kontrollgruppe					Metamizolgruppe				
MIN	Q25	MED	Q75	MAX	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
2,3	3,2	4,9	5,9	6,8	1,25	2,4	3,4	4,1	4,6

Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75)

Die MG hat nach dem Eingriff niedrigere VAS-Werte als die KG: Die Zugehörigkeit zur MG hat einen signifikant von Null verschiedenen Effekt auf die Höhe der VAS-Werte im postoperativen Verlauf (GAM, $-0,41 \pm 0,16$, $p = 0,01$, Abbildung IV-16, Details: Tabelle IX-7 (Anhang)).

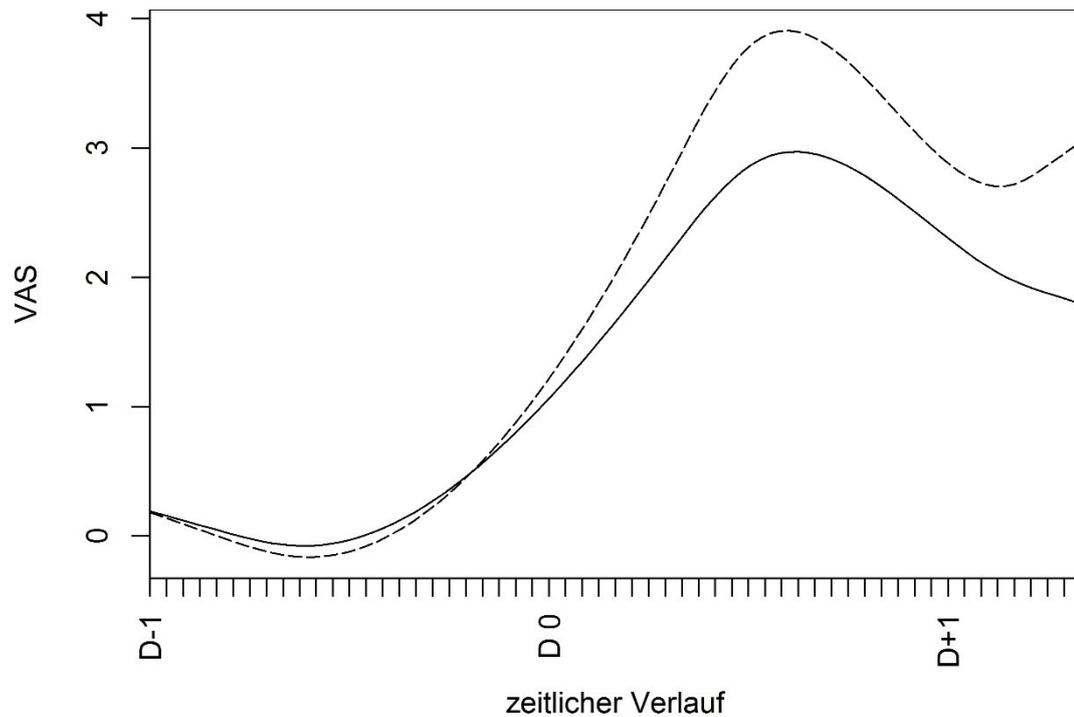


Abbildung IV-16: Schätzung des Kurvenverlaufs der visuellen Analogskala-Werte anhand eines generalisierten additiven Modells, Kontrollgruppe (gestrichelte Linie) und Metamizolgruppe (durchgezogene Linie)

5.2.2 Reaktion der Tiere auf Interaktion mit dem Untersucher und Evaluation des Wundbereichs

Die Ergebnisse der statistischen Analyse der relativen Häufigkeiten von Reaktion der Tiere auf Interaktion mit dem Untersucher und die Evaluation des Wundbereichs (FT) sind in Tabelle IV-11 zusammengefasst.

Tabelle IV-11: Relative Häufigkeiten beim postoperativen Scoring der Tiere

Gruppe	Reaktion auf Untersucher					Reaktion auf Palpation				Inflammation im Wundgebiet		
	0	1	2	3	4	0	1	2	3	0	1	2
KG	0,71	0,20*	0,04	0,04	0,01	0,11*	0,22	0,20	0,47*	0,05*	0,71	0,24
MG	0,56	0,35*	0,09	0,00	0,00	0,24*	0,33	0,13	0,29*	0,19*	0,64	0,17

Metamizolgruppe (MG), Kontrollgruppe (KG), 0 (keine), gering- (1), mittel- (2), hoch- (3), höchstgradig (4) (gestörte) Reaktion bzw. Inflammation, *signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen

5.2.3 Reaktion auf den Untersucher

Bei drei Tieren der KG wurde am D+1 die Reaktion auf den Untersucher nicht aufgezeichnet (Abbildung IV-17).

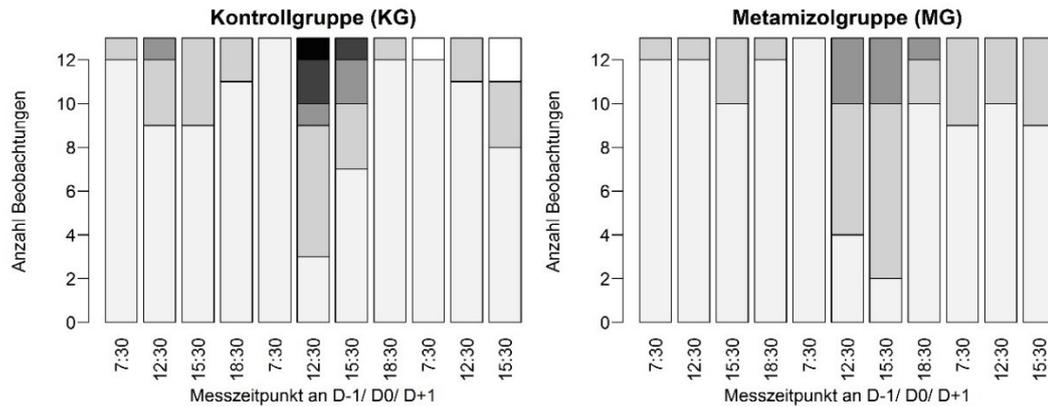


Abbildung IV-17: Reaktion auf Untersucher, keine (hellgrau), geringgradig (hellmittelgrau), mittelgradig (mittelgrau), hochgradig (dunkelgrau) und höchstgradig (schwarz) gestörte Reaktion des Tieres, fehlende Daten (weiß), Tag (D)

Präoperativ ist der Unterschied im Verhalten der Tiere gegenüber dem Untersucher zwischen beiden Gruppen nicht signifikant von Null verschieden (FT). Postoperativ (Tabelle IV-11) ist einzig der Unterschied in der relativen Häufigkeit von geringgradig (ggr.) gestörtem Verhalten der Tiere gegenüber dem Untersucher signifikant von Null verschieden (FT, $p = 0,05$, Tabelle IV-11): Die relative Häufigkeit liegt hierfür in der KG bei 0,20 und in der MG bei 0,35.

5.2.4 Reaktion auf die Palpation der Wunde

An D+1 wurde bei zwei Tieren der KG die Reaktion auf Palpation nicht aufgezeichnet (Abbildung IV-18).

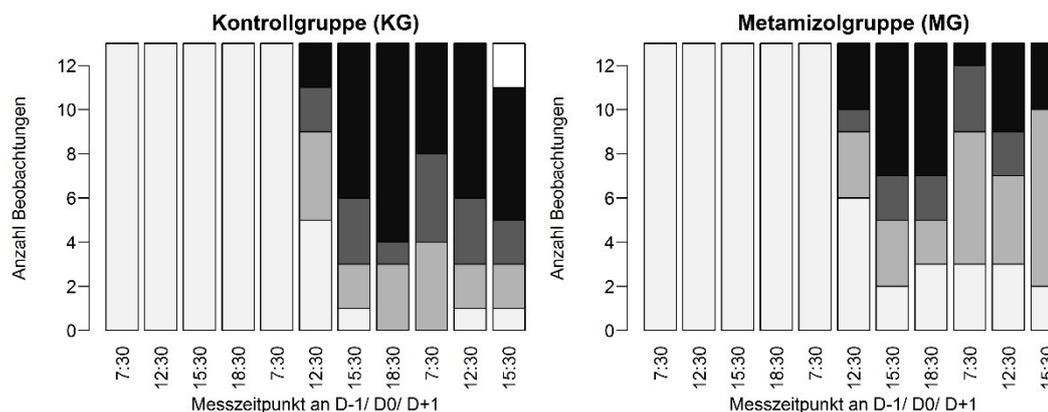


Abbildung IV-18: Reaktion auf Palpation des Wundgebietes, keine (hellgrau), geringgradige (mittelgrau), mittelgradige (dunkelgrau) und hochgradige (schwarz) Reaktion des Tieres, fehlende Daten (weiß), Tag (D)

Präoperativ verhalten sich alle Tiere ungestört bei Palpation des Nabels. Postoperativ sind die Unterschiede in der relativen Häufigkeit keiner oder aber hochgradiger Abwehrreaktionen bei Palpation der Wunde zwischen beiden Gruppen signifikant von Null verschieden (FT: $p = 0,03$ und $p = 0,03$, Tabelle IV-11): Die relative Häufigkeit für das Ausbleiben von Abwehrreaktionen bei

Palpation der Wunde liegt in der KG bei 0,11 und in der MG bei 0,24. Hingegen beträgt sie für hochgradige Abwehrreaktionen in der KG 0,47 und in der MG 0,29.

5.2.5 Inflammation des Wundbereiches

Am D+1 wurde bei zwei Tieren der KG die Inflammation des Wundbereiches nicht dokumentiert (Abbildung IV-19).

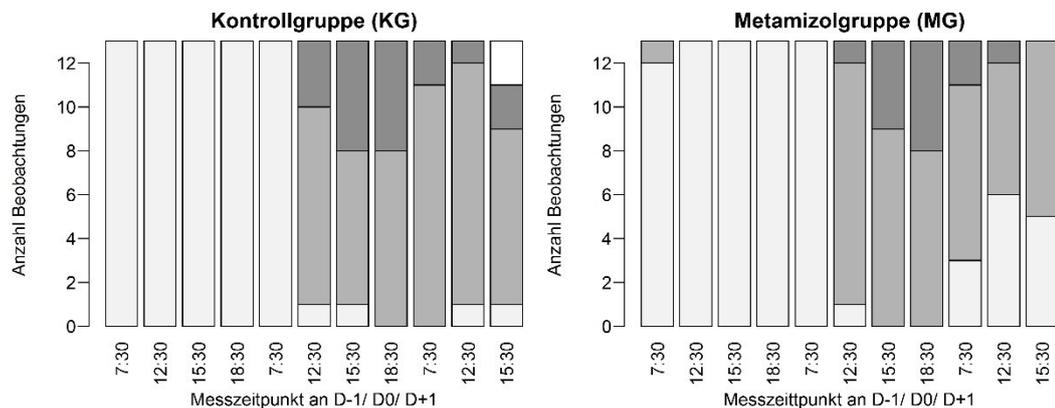


Abbildung IV-19: Entzündungsreaktion im Wundgebiet, keine (hellgrau), geringgradige (mittelgrau) und mittelgradige (dunkelgrau) Schwellung und Wärme, fehlende Daten (weiß), Tag (D)

In der präoperativen Phase ist der Unterschied zwischen KG und MG bezüglich der Beurteilung der Inflammation im Wundgebiet nicht signifikant von Null verschieden (FT). In der postoperativen Phase ist einzig der Unterschied in der relativen Häufigkeit einer Entzündung im Wundgebiet zwischen den beiden Gruppen signifikant von Null verschieden (FT, $p = 0,01$, Tabelle IV-11): Die relative Häufigkeit liegt hierfür in der KG bei 0,05 und in der MG bei 0,19.

5.3 Herzfrequenz und Herzfrequenzvarianz

Für die Analyse der HR und der HRV werden die Aufzeichnungen pro Tier und Tag gemittelt (zunächst pro Stunde (drei 5-Minuten-Sequenzen der längsten Liegeperiode pro Stunde: fünfte bis 10. Minute nach Hinlegen, mittlere fünf Minuten und 10. bis fünfte Minute vor Aufstehen des Tieres) und anschließend pro Tag (Durchschnitt von sechs Stunden an D-1 und D 0 und einer Stunde an D+1)). Die Liegephasen der Tiere wurden anhand von Videoaufnahmen festgestellt. Bei vollem Datenspeicher überspielte der Videorecorder automatisch alte Videoaufnahmen, dies wurde erst nach dem Verlust der Aufzeichnungen der ersten sechs Versuchstiere erkannt. Deshalb konnten nur die Daten von 10 Tieren der KG und 10 Tieren der MG für die statistische Auswertung (WT, FT, MLM und LMM, Details: Tabelle IX-8 (Anhang)) verwendet werden.

5.3.1 Herzfrequenz (HR)

Der Unterschied zwischen den Gruppen in der Höhe der mittleren HR (Tabelle IV-12) ist an D-1 nicht signifikant von Null verschieden (WT).

Tabelle IV-12: Tagesmittelwerte der Herzfrequenz (in Schläge/ Minute)

Tag	Kontrollgruppe					Metamizolgruppe				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
D-1	75	85	104	119	129	99	104	110	115	122
D 0	84	90	120	132	145	90	94	111	118	151
D+1	112	115	123	128	140	100	105	111	114	127

Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75), Tag vor der OP (D-1), Tag der OP (D 0) und Tag nach der OP (D+1)

Die HR ist nach dem Eingriff in der MG geringer als in der KG: Die Zugehörigkeit zur MG hat den postoperativen Verlauf betrachtend einen signifikant von Null verschiedenen Effekt auf die Höhe der HR (LMM: -10 ± 5 Schläge/ Minute bei fixem Basiswert, Details: Tabelle IX-8 (Anhang)).

Die maximale Herzfrequenz (Herzfrequenz_{max}) ist im Median in der KG höher als in der MG (Tabelle IV-13).

Tabelle IV-13: Maxima der Tagesmittelwerte der Herzfrequenz

Gruppe	Maximale Herzfrequenz (Schläge/ Minute)				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
KG	112	116	127	131	145
MG	108	111	112	127	151

Kontrollgruppe (KG), **Metamizolgruppe (MG)**, **Median (MED)**, Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75)

Im Zeitraum des Auftretens der Herzfrequenz_{max} ist der Unterschied zwischen KG und MG nicht signifikant von Null verschieden (FT, Abbildung IV-20).

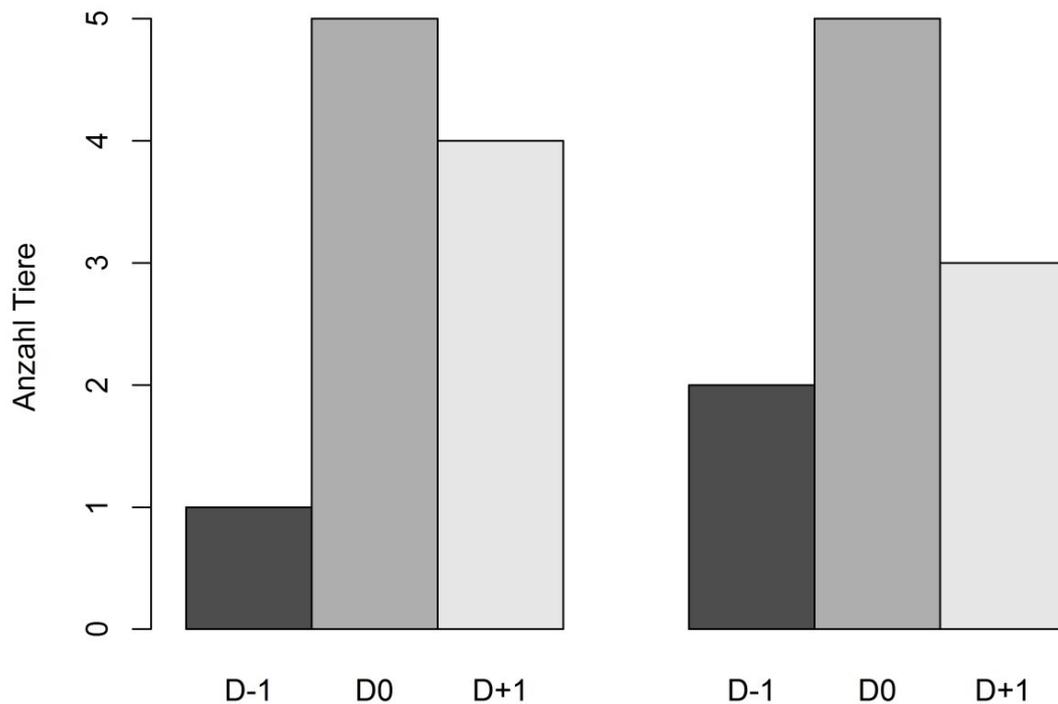


Abbildung IV-20: Zeitraum des Erreichens der Maxima der Herzfrequenz, Kontrollgruppe (links) und Metamizolgruppe (rechts)

5.3.2 Herzfrequenzvarianz (HRV)

5.3.2.1 Mittlerer Abstand zwischen zwei R-Zacken (meanRR)

Der Unterschied zwischen MG und KG im mittleren Abstand zwischen zwei R-Zacken (meanRR) (Tabelle IV-14) ist an D-1 nicht signifikant von Null verschieden (WT).

Tabelle IV-14: Tagesdurchschnitte des mittleren Abstandes zwischen zwei R-Zacken (in ms)

Tag	Kontrollgruppe					Metamizolgruppe				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
D-1	478,6	510,9	591,3	715,1	809,0	496,7	529,7	559,2	586,8	606,2
D 0	418,8	456,8	506,3	682,9	733,1	399,4	513,6	549,6	669,7	674,0
D+1	434,0	473,2	493,8	540,9	571,0	477,3	526,1	554,4	579,5	607,3

Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75), Tag vor der OP (D-1), Tag der OP (D 0) und Tag nach der OP (D+1)

In der MG ist der meanRR nach dem Eingriff länger als in der KG: Die

Zugehörigkeit zur MG hat an D 0 (MLM: $+64,4 \pm 28,2$ ms bei fixem Basiswert, $p = 0,04$) und den gesamten postoperativen Verlauf betrachtend (LMM: $+57,0 \pm 23,9$ ms bei fixem Basiswert) einen signifikant von Null verschiedenen Effekt auf die Länge des meanRR (Details: Tabelle IX-8 (Anhang)).

Das Maximum des meanRR ($\text{meanRR}_{\text{max}}$) ist im Median in der KG länger als in der MG (Tabelle IV-15).

Tabelle IV-15: Maxima der Tagesdurchschnitte der mittleren Abstände zwischen zwei R-Zacken (meanRR)

Gruppe	Maxima der meanRR (ms)				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
KG	478,6	511,9	591,3	705,2	809,0
MG	496,7	529,7	579,4	669,7	674,0

Kontrollgruppe (KG), Metamizolgruppe (MG), Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75)

Der Unterschied zwischen beiden Gruppen im Zeitraum des Erreichens der $\text{meanRR}_{\text{max}}$ ist signifikant von Null verschieden (FT, $p = 0,01$): 100 % der KG erreichen dieses präoperativ, 50 % der MG postoperativ (Abbildung IV-21).

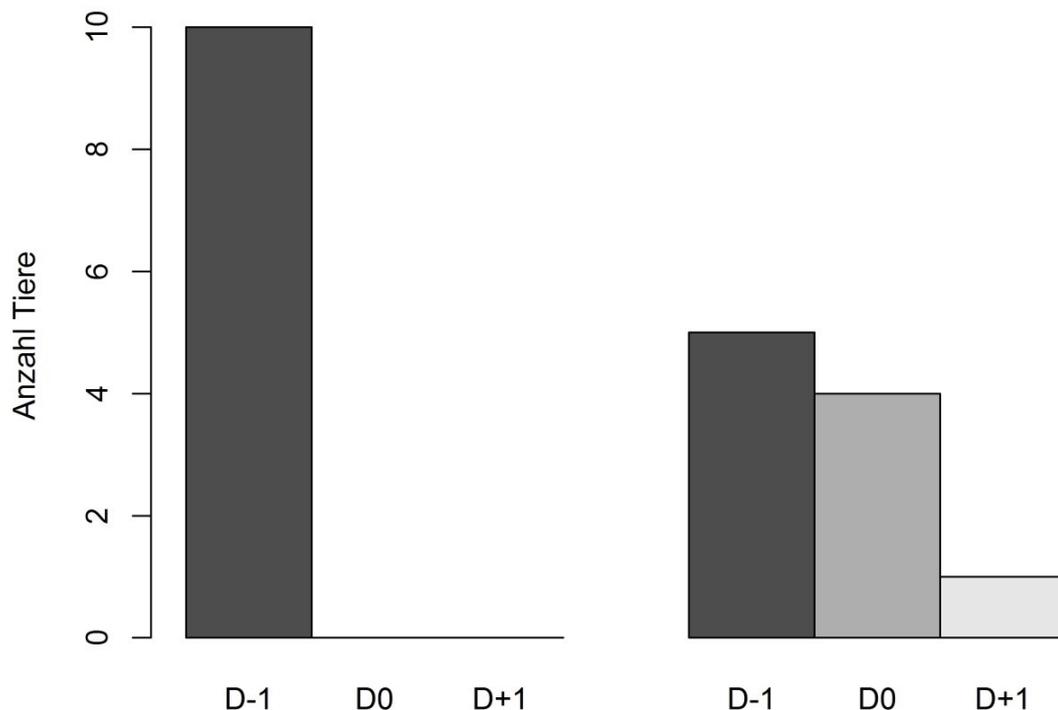


Abbildung IV-21: Zeitraum des Erreichens der Maxima der mittleren Abstände zwischen zwei R-Zacken, Kontrollgruppe (links) und Metamizolgruppe (rechts)

5.3.2.2 Niederfrequenz/ Hochfrequenz-Ratio (LF/ HF-Ratio)

An D-1 ist der Unterschied zwischen beiden Gruppen in der Höhe der Niederfrequenz/ Hochfrequenz-Ratio (LF/ HF-Ratio) (Tabelle IV-16) nicht

signifikant von Null verschieden (WT).

Tabelle IV-16: Tagesmittelwerte der Niederfrequenz/ Hochfrequenz-Ratio

Tag	Kontrollgruppe					Metamizolgruppe				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
D-1	1,85	2,31	5,66	10,41	11,14	3,96	5,07	8,25	15,55	21,29
D 0	1,09	2,29	3,68	9,61	10,94	1,62	2,18	5,89	12,48	23,84
D+1	1,94	2,82	9,75	17,24	24,77	1,56	2,57	2,93	14,71	23,87

Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75), Tag vor der OP (D-1), Tag der OP (D 0) und Tag nach der OP (D+1)

Die Zugehörigkeit zur MG hat weder zu den einzelnen Messzeitpunkten, noch über den gesamten postoperativen Verlauf einen signifikant von Null verschiedenen Effekt auf die Höhe der LF/ HF-Ratio (MLM, LMM, Details: Tabelle IX-8 (Anhang)).

Das Maximum der LF/ HF-Ratio (LF/ HF_{max}) ist im Median in der KG höher als in der MG (Tabelle IV-17).

Tabelle IV-17: Maxima der Niederfrequenz/ Hochfrequenz-Ratio

Gruppe	Maxima der Niederfrequenz/ Hochfrequenz-Ratio				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
KG	2,78	5,66	14,11	21,08	24,77
MG	3,96	6,67	13,60	15,55	23,87

Kontrollgruppe (KG), **Metamizolgruppe (MG)**, **Median (MED)**, Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75)

Im Zeitraum des Erreichens des LF/ HF_{max} ist der Unterschied zwischen den Gruppen nicht signifikant von Null verschieden (FT, Abbildung IV-22).

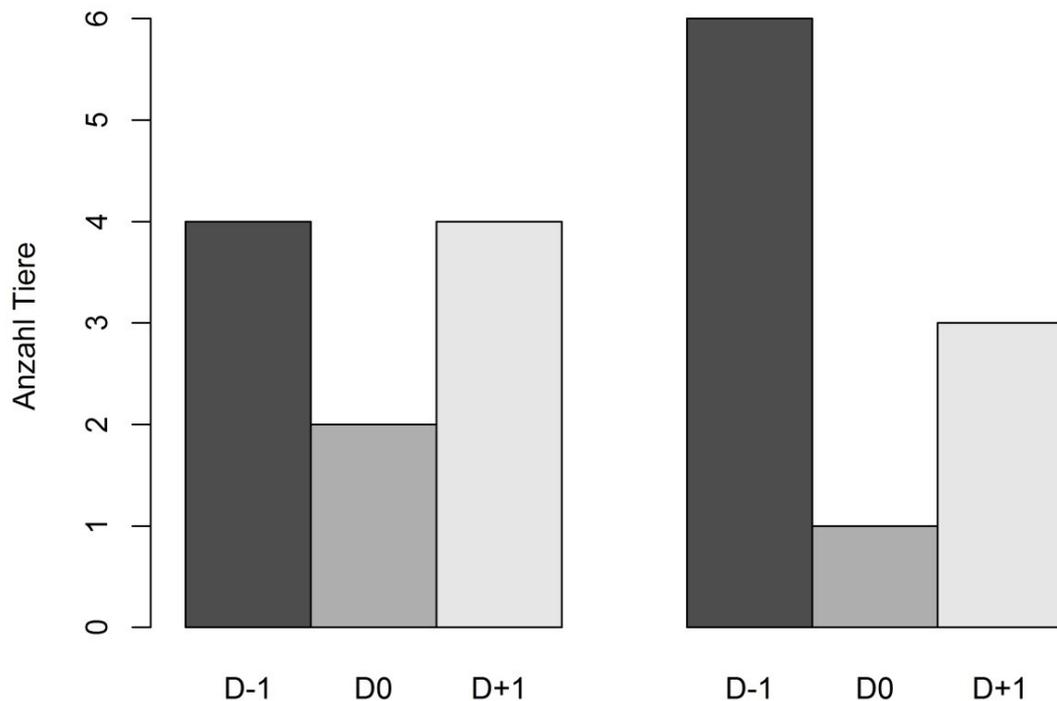


Abbildung IV-22: Zeitraum des Erreichens der Maxima der Niederfrequenz/Hochfrequenz-Ratio, Kontrollgruppe (links) und Metamizolgruppe (rechts)

5.3.2.3 Hochfrequenz (HF)

Der Unterschied in der Höhe der HF (Tabelle IV-18) ist zwischen der MG und der KG an D-1 nicht signifikant von Null verschieden (WT).

Tabelle IV-18: Tagesmittelwert der Hochfrequenz (in n. u.)

Tag	Kontrollgruppe					Metamizolgruppe				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
D-1	2,87	16,81	23,89	40,34	42,90	7,6	17,1	20,9	27,5	36,9
D 0	2,22	18,16	26,71	35,50	56,48	7,1	18,2	24,6	42,0	45,4
D+1	4,01	7,13	12,69	30,20	44,07	4,1	13,8	26,2	32,9	46,3

Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75), Tag vor der OP (D-1), Tag der OP (D 0) und Tag nach der OP (D+1), normal units (n. u.)

Der Effekt der Zugehörigkeit zur MG auf die Höhe der HF ist weder zu den einzelnen Messzeitpunkten, noch über den gesamten postoperativen Verlauf signifikant von Null verschieden (MLM, LMM, Details: Tabelle IX-8 (Anhang)).

Das Maximum der HF (HF_{\max}) ist im Median in der KG höher als in der MG (Tabelle IV-19).

Tabelle IV-19: Maxima der Hochfrequenz (HF)

Gruppe	Maxima der HF (n. u.)				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
KG	11,0	29,5	35,8	42,8	56,5
MG	7,9	22,2	27,7	44,5	46,3

Kontrollgruppe (KG), Metamizolgruppe (MG), Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75), normal units (n. u.)

Im Zeitraum des Erreichens des HF_{max} ist der Unterschied zwischen KG und MG nicht signifikant von Null verschieden (FT, Abbildung IV-23).

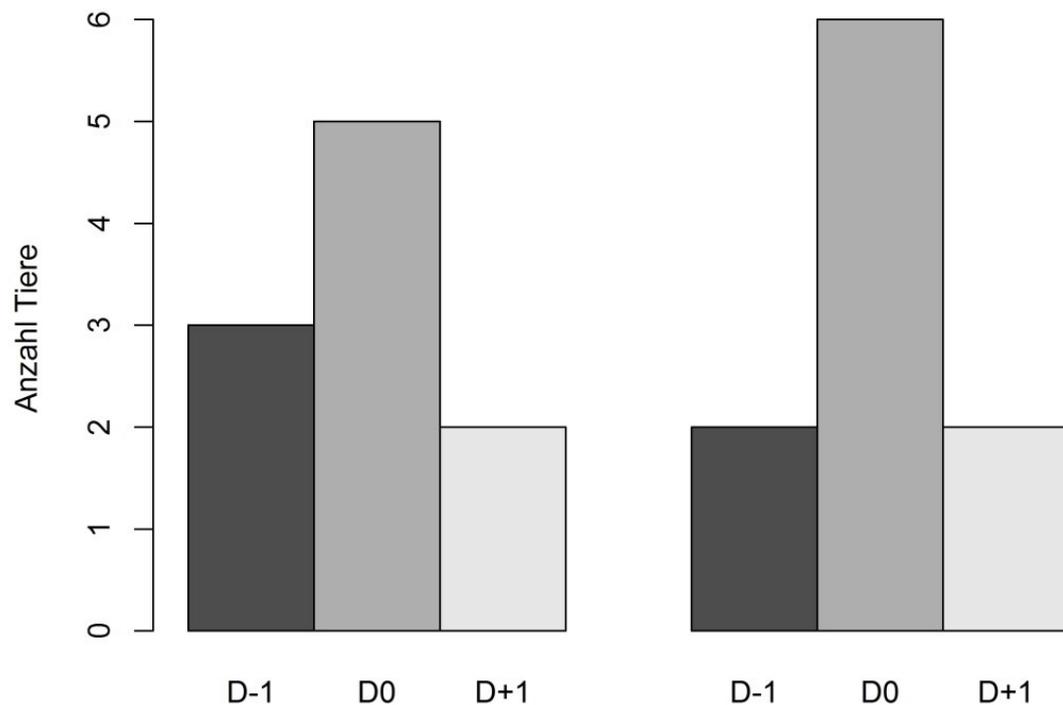


Abbildung IV-23: Zeitraum des Erreichens der Maxima der Hochfrequenz, KG (links) und MG (rechts)

5.3.2.4 Niederfrequenz (LF)

Der Unterschied zwischen beiden Gruppen in der Höhe der LF (Tabelle IV-20) ist an D-1 nicht signifikant von Null verschieden (WT).

Tabelle IV-20: Tagesmittelwerte der Niederfrequenz (in n. u.)

Tag	Kontrollgruppe					Metamizolgruppe				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
D-1	57,1	59,7	76,1	83,1	97,1	63,1	72,4	79,1	82,9	92,4
D 0	43,5	64,5	73,3	81,8	97,8	54,6	58,0	75,4	81,7	92,9
D+1	55,9	69,8	87,3	92,9	96,0	53,7	67,1	73,8	86,2	95,9

Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75), Tag vor der OP (D-1), Tag der OP (D 0) und Tag nach der OP (D+1)

Die Zugehörigkeit zur MG hat weder zu den einzelnen Messzeitpunkten, noch über

den gesamten postoperativen Verlauf einen signifikant von Null verschiedenen Effekt auf die Höhe der LF (MLM, LMM, Details: Tabelle IX-8 (Anhang)).

Das Maximum des LF (LF_{\max}) ist im Median in der KG höher als in der MG (Tabelle IV-21).

Tabelle IV-21: Maxima der Niederfrequenz (LF)

Gruppe	Maxima der LF (n. u.)				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
KG	67,5	79,3	90,1	95,3	97,8
MG	70,1	78,6	82,1	86,2	95,9

Kontrollgruppe (KG), Metamizolgruppe (MG), Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75), normal units (n. u.)

Der Unterschied zwischen den Gruppen im Zeitraum des Erreichens des LF_{\max} ist nicht signifikant von Null verschieden (FT, Abbildung IV-24).

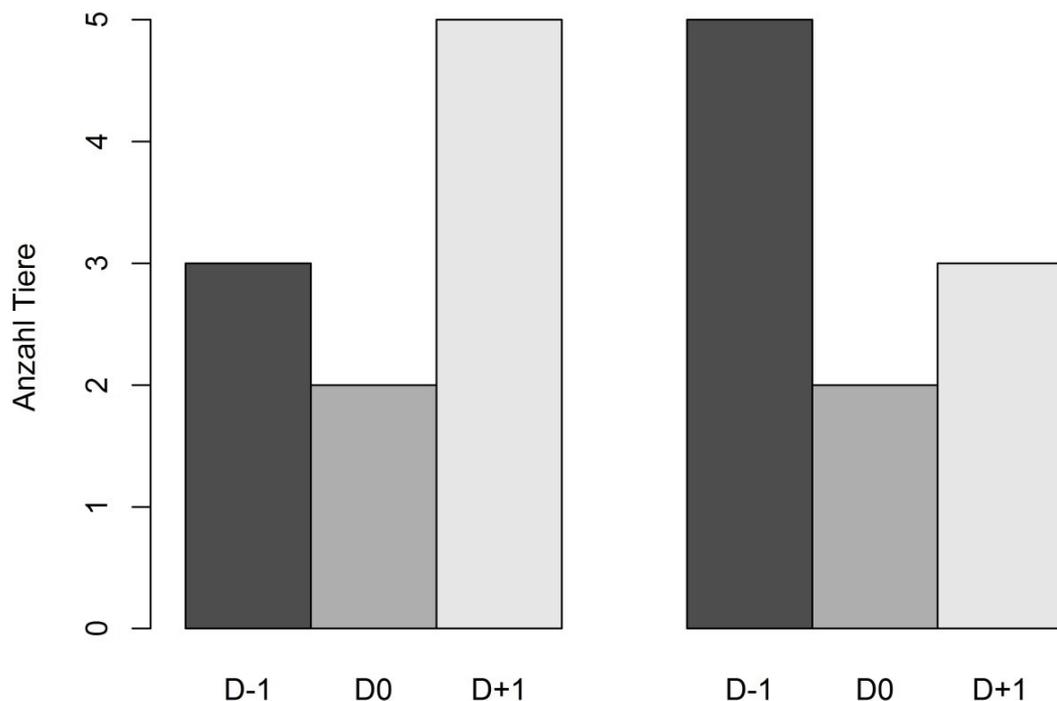


Abbildung IV-24: Zeitraum des Erreichens der Maxima der Niederfrequenz (LF), Kontrollgruppe (links) und Metamizolgruppe (rechts)

5.3.2.5 Standardabweichung aller RR-Intervalle (SDRR)

Der Unterschied zwischen KG und MG in der Standardabweichung (SD) aller RR-Intervalle (SDRR) (Tabelle IV-22) ist an D-1 nicht signifikant von Null verschieden (WT).

Tabelle IV-22: Tagesmittelwerte der Standardabweichung aller RR-Intervalle (in ms)

Tag	Kontrollgruppe					Metamizolgruppe				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
D-1	11,2	14,0	36,5	48,7	60,6	11,6	18,7	24,9	38,0	49,2
D 0	12,0	13,6	26,0	55,8	72,6	10,7	14,7	28,7	43,5	54,5
D+1	10,1	16,6	25,4	43,3	77,8	6,9	13,5	38,9	48,2	54,6

Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75), Tag vor der OP (D-1), Tag der OP (D 0) und Tag nach der OP (D+1)

Die Zugehörigkeit zur MG hat weder zu den einzelnen Messzeitpunkten, noch über den gesamten postoperativen Verlauf einen signifikant von Null verschiedenen Effekt auf die Länge der SDRR (MLM, LMM, Details: Tabelle IX-8 (Anhang)).

Die maximale SDRR ($SDRR_{max}$) ist im Median in der MG länger als in der KG (Tabelle IV-23).

Tabelle IV-23: Maximale Standardabweichung aller RR-Intervalle (SDRR)

Gruppe	Maxima der SDRR (ms)				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
KG	14,0	25,0	39,4	52,3	77,8
MG	11,6	18,7	42,6	50,0	54,6

Kontrollgruppe (KG), **Metamizolgruppe (MG)**, **Median (MED)**, Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75)

Der Unterschied zwischen KG und MG im Zeitraum des Erreichens der $SDRR_{max}$ ist nicht signifikant von Null verschieden (FT, Abbildung IV-25).

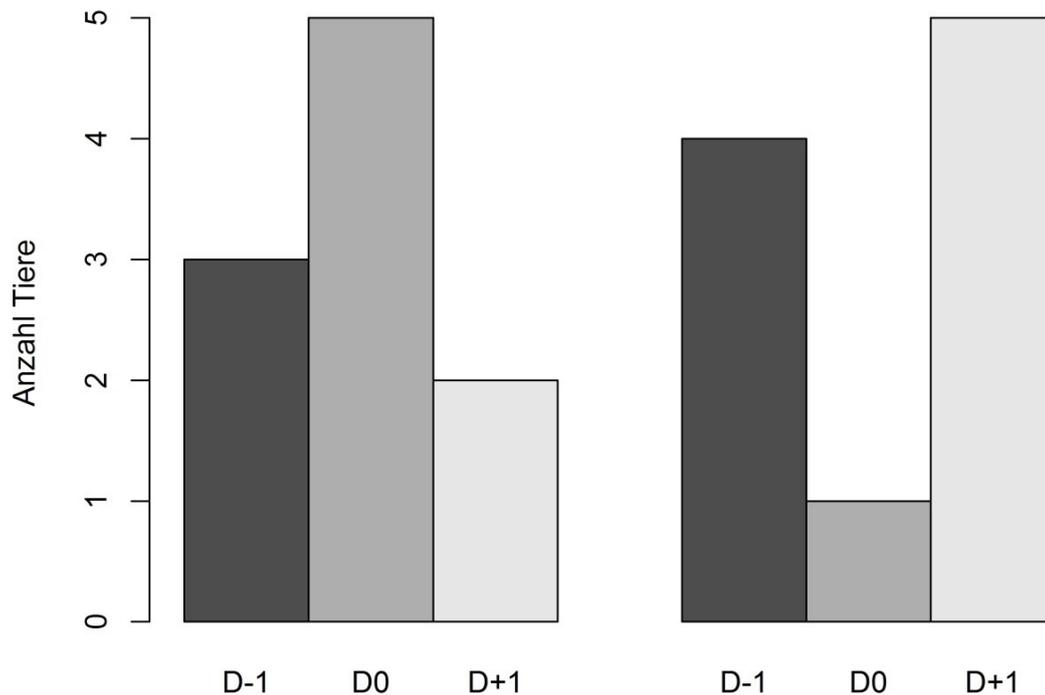


Abbildung IV-25: Zeitraum des Erreichens der Maxima der Standardabweichung aller RR-Intervalle, Kontrollgruppe (links) und Metamizolgruppe (rechts)

5.3.2.6 Quadratwurzel aus dem Mittelwert der Summe der Quadrate der Differenzen zwischen benachbarten RR-Intervallen (RMSSD)

Der Unterschied zwischen den Gruppen in der Quadratwurzel aus dem Mittelwert der Summe der Quadrate der Differenzen zwischen benachbarten RR-Intervallen (RMSSD) (Tabelle IV-24) ist an D-1 nicht signifikant von Null verschieden (WT).

Tabelle IV-24: Tagesmittelwerte der Quadratwurzeln aus dem Mittelwert der Summe der Quadrate der Differenzen zwischen benachbarten RR-Intervallen (in ms)

Tag	Kontrollgruppe					Metamizolgruppe				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
D-1	5,6	8,1	37,1	53,2	72,8	6,7	10,5	21,2	37,6	50,7
D 0	4,2	13,7	22,9	75,5	80,1	5,5	8,3	25,2	53,7	65,8
D+1	5,2	8,1	11,5	50,3	81,6	4,1	9,0	36,0	49,0	58,2

Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75), Tag vor der OP (D-1), Tag der OP (D 0) und Tag nach der OP (D+1)

Die Zugehörigkeit zur MG hat weder zu den einzelnen Messzeitpunkten, noch über den gesamten postoperativen Verlauf einen signifikant von Null verschiedenen Effekt auf die Länge der RMSSD (MLM, LMM, Details: Tabelle IX-8 (Anhang)).

Das Maximum der RMSSD ($RMSSD_{max}$) ist im Median in der MG länger als in der KG (Tabelle IV-25).

Tabelle IV-25: Maxima der Quadratwurzeln aus dem Mittelwert der Summe der Quadrate der Differenzen zwischen benachbarten RR-Intervallen (RMSSD)

Gruppe	Maxima der RMSSD (ms)				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
KG	8,2	22,8	43,2	64,3	81,6
MG	6,7	10,8	40,9	54,7	65,8

Kontrollgruppe (KG), Metamizolgruppe (MG), Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75)

Der Unterschied zwischen den Gruppen im Zeitraum des Erreichens des $RMSSD_{max}$ ist nicht signifikant von Null verschieden (FT, Abbildung IV-26).

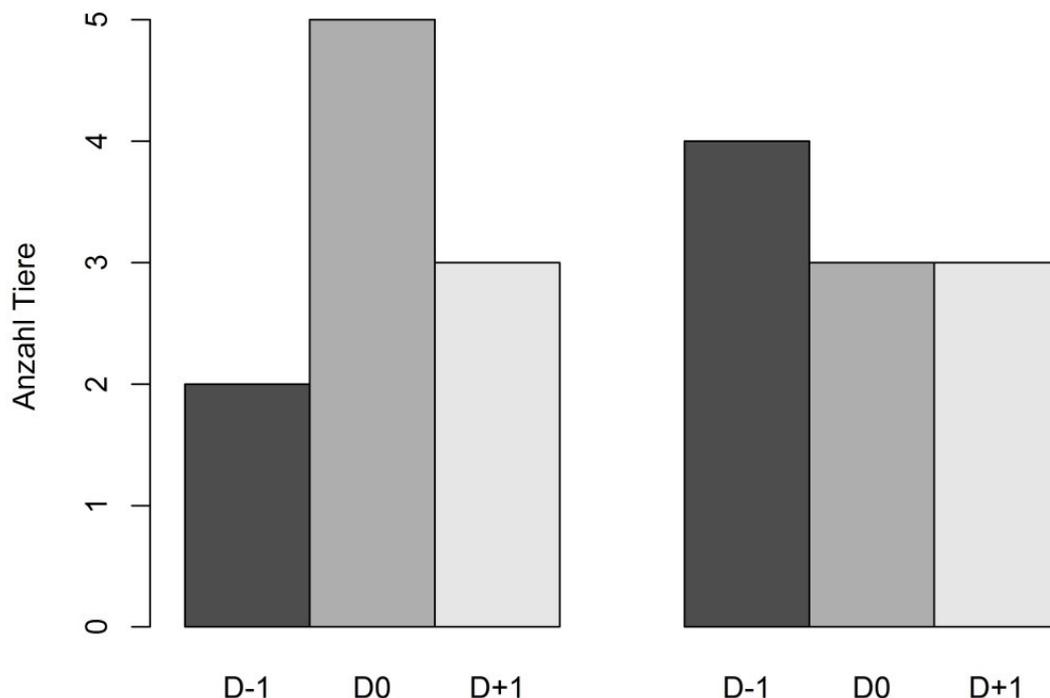


Abbildung IV-26: Zeitraum des Erreichens der Maxima der Quadratwurzeln aus dem Mittelwert der Summe der Quadrate der Differenzen zwischen benachbarten RR-Intervallen, Kontrollgruppe (links) und Metamizolgruppe (rechts)

5.3.2.7 Standardabweichung der Kurzzeitvariabilität geplotteter RR-Intervallabstände (SD1)

Der Unterschied zwischen den Gruppen in der Standardabweichung der Kurzzeitvariabilität geplotteter RR-Intervallabstände (SD1) (Tabelle IV-26) ist an D-1 nicht signifikant von Null verschieden (WT).

Tabelle IV-26: Tagesmittelwerte der Standardabweichung der Kurzzeitvariabilität geplotteter RR-Intervallabstände (in ms)

Tag	Kontrollgruppe					Metamizolgruppe				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
D-1	4,0	5,7	26,3	37,6	51,5	4,7	7,4	15,0	26,6	35,9
D 0	3,0	9,7	16,2	53,5	56,7	3,9	5,8	17,9	38,0	46,6
D+1	3,7	5,8	8,2	35,6	57,8	2,9	6,4	25,5	34,7	41,2

Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75), Tag vor der OP (D-1), Tag der OP (D 0) und Tag nach der OP (D+1)

Die Zugehörigkeit zur MG hat weder zu den einzelnen Messzeitpunkten, noch über den gesamten postoperativen Verlauf einen signifikant von Null verschiedenen Effekt auf die Länge der SD1 (MLM, LMM, Details: Tabelle IX-8 (Anhang)).

Die maximale SD1 ($SD1_{max}$) ist im Median in der KG länger als in der MG (Tabelle IV-27).

Tabelle IV-27: Maxima Standardabweichung der Kurzzeitvariabilität geplotteter RR-Intervallabstände (SD1)

Gruppe	Maxima der SD1 (ms)				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
KG	5,8	16,1	30,5	45,5	57,8
MG	4,7	7,7	28,9	38,7	46,6

Kontrollgruppe (KG), **Metamizolgruppe (MG)**, **Median (MED)**, Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75)

Der Unterschied zwischen KG und MG im Zeitraum des Erreichens der $SD1_{max}$ ist nicht signifikant von Null verschieden (FT, Abbildung IV-27).

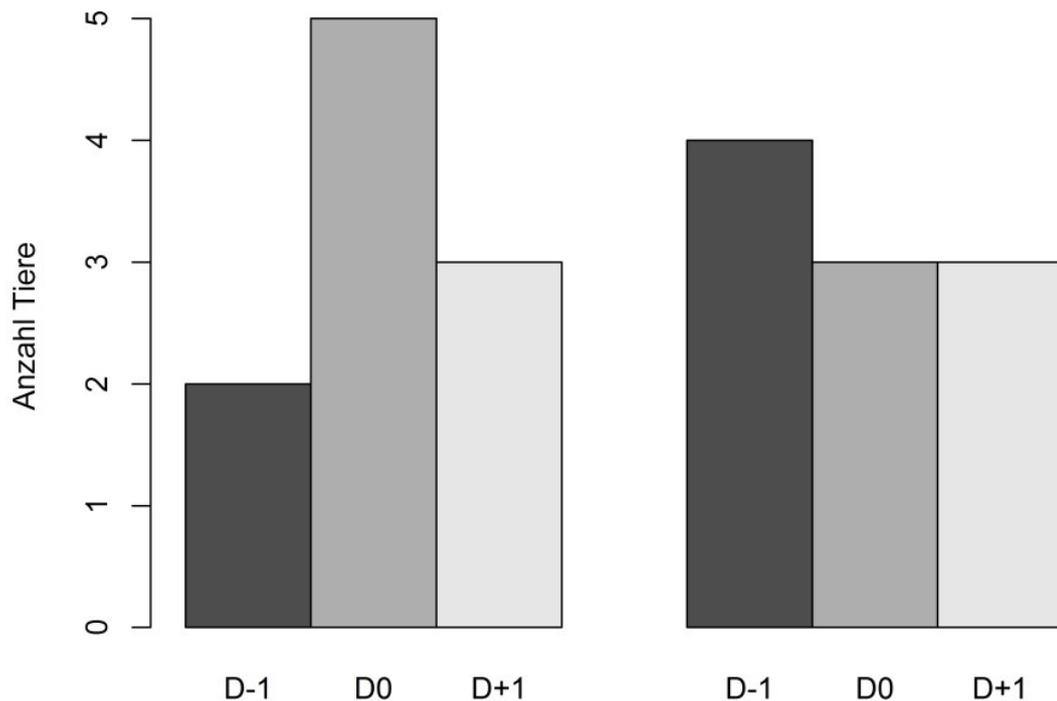


Abbildung IV-27: Zeitraum des Erreichens der maximalen Standardabweichung der Kurzzeitvariabilität geplotteter RR-Intervallabstände, Kontrollgruppe (links) und Metamizolgruppe (rechts)

5.3.2.8 Standardabweichung der Langzeitvariabilität geplotteter RR-Intervallabstände (SD2)

Der Unterschied zwischen beiden Gruppen in der Standardabweichung der Langzeitvariabilität geplotteter RR-Intervallabstände (SD2) (Tabelle IV-28) ist an D-1 nicht signifikant von Null verschieden (WT).

Tabelle IV-28: Tagesmittelwerte der Standardabweichung der Langzeitvariabilität geplotteter RR-Intervallabstände (in ms)

Tag	Kontrollgruppe					Metamizolgruppe				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
D-1	14,9	19,3	41,7	58,5	68,0	15,6	24,8	31,4	46,0	59,1
D 0	16,4	17,4	32,7	56,6	85,5	14,6	19,6	36,2	45,1	60,8
D+1	13,8	22,6	34,9	49,5	60,0	9,3	17,3	47,5	59,1	66,8

Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75), Tag vor der OP (D-1), Tag der OP (D 0) und Tag nach der OP (D+1)

Die Zugehörigkeit zur MG hat weder zu den einzelnen Messzeitpunkten, noch über den gesamten postoperativen Verlauf einen signifikant von Null verschiedenen Effekt auf die Länge der SD2 (MLM, LMM, Details: Tabelle IX-8 (Anhang)).

Die maximale SD2 ($SD2_{max}$) ist im Median in der MG länger als in der KG (Tabelle IV-29).

Tabelle IV-29: Maxima der Standardabweichung der Langzeitvariabilität geplotteter RR-Intervallabstände (SD2)

Gruppe	Maximale SD2 (ms)				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
KG	19,3	31,1	45,5	59,3	93,4
MG	15,6	24,8	50,7	60,8	66,8

Kontrollgruppe (KG), Metamizolgruppe (MG), Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75)

Der Unterschied zwischen KG und MG im Zeitraum des Erreichens der SD2_{max} ist nicht signifikant von Null verschieden (FT, Abbildung IV-28). 70 % der Tiere in beiden Gruppen erreichen dieses postoperativ.

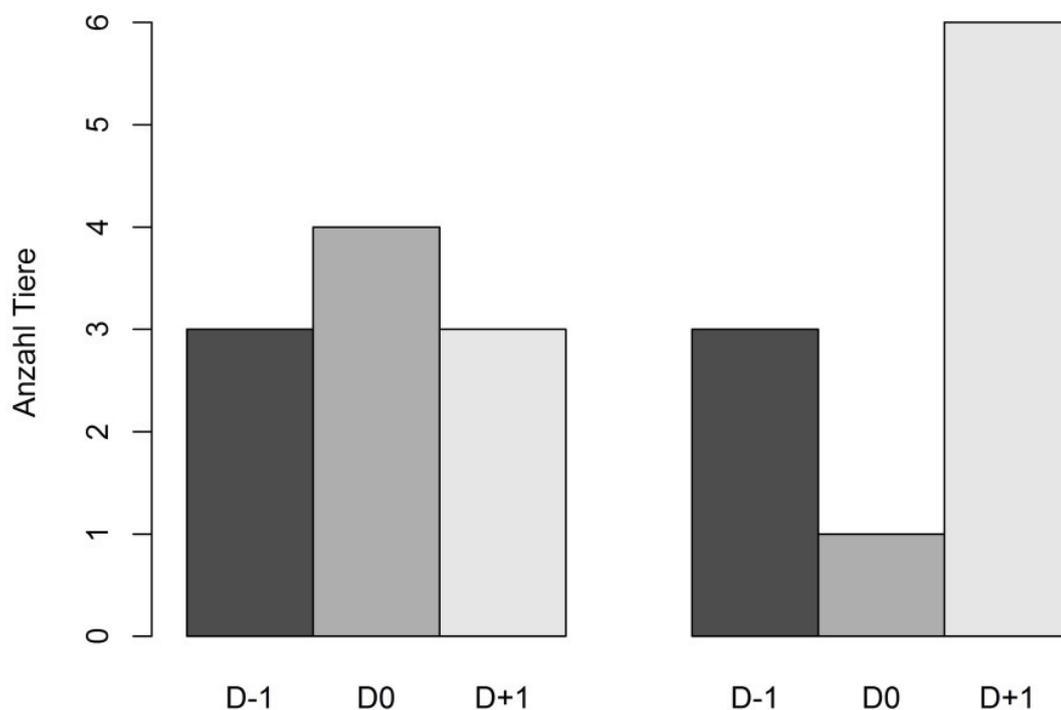


Abbildung IV-28: Zeitraum des Erreichens der Maxima der Standardabweichung der Langzeitvariabilität geplotteter RR-Intervallabstände, Kontrollgruppe (links) und Metamizolgruppe (rechts)

5.4 Beobachtung des Verhaltens und der Haltung in Ruhe

Für die Analyse des Verhaltens werden die Aufzeichnungen pro Tier, Tag und Stunde gemittelt (Durchschnitt aus acht Stunden an D-1 und D0, sowie zwei Stunden an D+1). Wie bereits unter Abschnitt 5.3 erwähnt, überspielte der Videorecorder alte Videoaufnahmen bei vollem Datenspeicher. Daher fehlen die Aufzeichnungen der ersten sechs Versuchstiere. Deshalb konnten nur die Daten von 10 Tieren der KG und 10 Tieren der MG für die statistische Auswertung (WT, FT, MLM und LMM, Details: Tabelle IX-8 (Anhang)) verwendet werden.

5.4.1 Verhalten

5.4.1.1 „Aktives Verhalten“

Als „aktives Verhalten“ wird das Verhalten „Ruhelosigkeit“, „Fußstampfen“, „Strecken von Gliedmaße(n)“, „Lockerung von Gliedmaße(n)“, „Kopfdrehen“, „Schwanzschlagen“ und „Kopfschütteln“ zusammengefasst. Der Unterschied in der Höhe der Frequenz des „aktiven Verhaltens“ zwischen beiden Gruppen unterscheidet sich an D-1 nicht signifikant von Null (WT) (Tabelle IV-30).

Tabelle IV-30: Tagesmittelwerte der Frequenz des „aktiven Verhaltens“ (in Anzahl/ Stunde)

Tag	Kontrollgruppe					Metamizolgruppe				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
D-1	62	82	147	183	199	64	80	118	183	280
D 0	84	159	197	247	273	51	82	113	286	401
D+1	119	174	221	311	479	97	181	194	258	258

Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75), Tag vor der OP (D-1), Tag der OP (D 0) und Tag nach der OP (D+1)

Der Effekt der Zugehörigkeit zur MG auf die Höhe der Frequenz des „aktiven Verhaltens“ ist weder an D 0 und D+1 (MLM), noch den gesamten Verlauf betrachtend (LMM) signifikant von Null verschieden (Details: Tabelle IX-8 (Anhang)).

Die maximale Frequenz des „aktiven Verhaltens“ („aktives Verhalten“_{max}) ist im Median in der MG höher als in der KG (Tabelle IV-31).

Tabelle IV-31: Maximale Frequenz des „aktiven Verhaltens“

Gruppe	Maxima der Frequenz des „aktives Verhaltens“ (Anzahl/ Stunde)				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
KG	119	217	238	311	423
MG	97	182	268	290	394

Kontrollgruppe (KG), **Metamizolgruppe (MG)**, **Median (MED)**, Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75)

Der Unterschied zwischen den Gruppen im Zeitraum des Erreichens der aktiven Verhalten_{max} (Abbildung IV-29) ist nicht signifikant von Null verschieden (FT, Abbildung IV-29). Beide Gruppen weisen am häufigsten ihr Verhalten_{max} an D+1 auf.

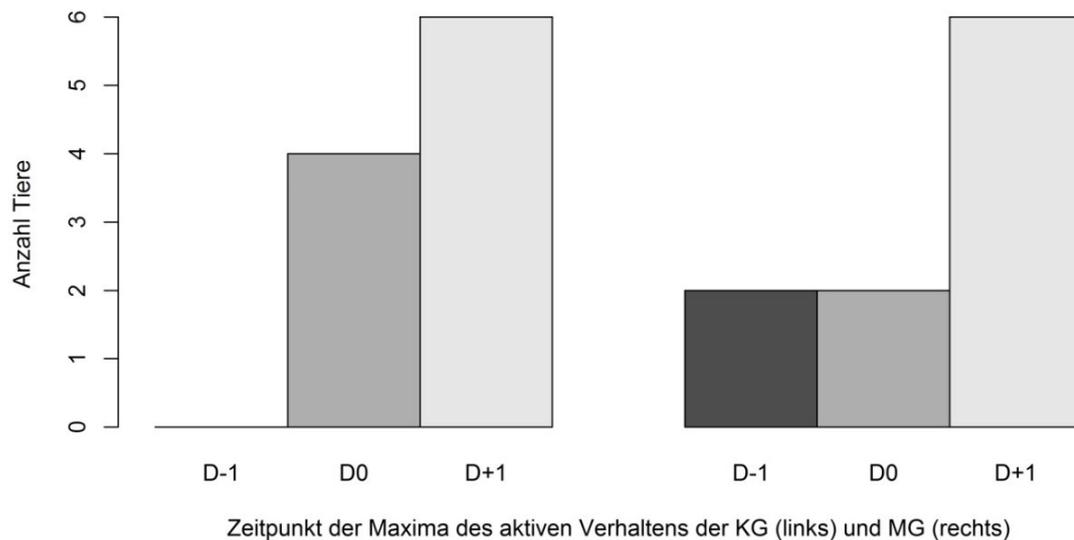


Abbildung IV-29: Zeitraum des Erreichens der maximalen Frequenz des „aktiven Verhaltens“, Kontrollgruppe (links) und Metamizolgruppe (rechts)

5.4.1.2 „Ruhelosigkeit“

Der Unterschied zwischen KG und MG in der Höhe der Frequenz der „Ruhelosigkeit“ (Tabelle IV-32) ist an D-1 nicht signifikant von Null verschieden (WT).

Tabelle IV-32: Tagesmittelwerte der Frequenz der „Ruhelosigkeit“ (in Anzahl/ Stunde)

Tag	Kontrollgruppe					Metamizolgruppe				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
D-1	1	2	2	3	3	1	1	2	2	3
D 0	1	2	3	3	5	1	2	2	4	6
D+1	0	1	1	2	3	1	2	2	4	6

Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75), Tag vor der OP (D-1), Tag der OP (D 0) und Tag nach der OP (D+1)

Nur am D+1 hat die MG eine höhere Frequenz der „Ruhelosigkeit“ als die KG: Die Zugehörigkeit zur MG hat am D+1 einen signifikant von Null verschiedenen Effekt auf die Höhe der Frequenz der „Ruhelosigkeit“ (MLM: $+2 \pm 1$ pro Stunde, bei fixem Basiswert, $p = 0,02$), am D 0 (MLM) und gesamten Verlauf betrachtend (LMM) hingegen nicht (Details: Tabelle IX-8 (Anhang)).

Die maximale Frequenz der „Ruhelosigkeit“ („Ruhelosigkeit“_{max}) ist im Median in der MG marginal höher als in der KG (Tabelle IV-33).

Tabelle IV-33: Maximale Frequenz der „Ruhelosigkeit“

Gruppe	Maxima der Frequenz der „Ruhelosigkeit“ (Anzahl/ Stunde)				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
KG	2	3	3	3	3
MG	2	2	4	5	6

Kontrollgruppe (KG), Metamizolgruppe (MG), Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75)

Der Unterschied zwischen KG und MG im Zeitraum des Erreichens der „Ruhelosigkeit“_{max} ist nicht signifikant von Null verschieden (FT, Abbildung IV-30). In der KG (70 %) und der MG (100 %) erreichen die meisten Tiere diesen postoperativ.

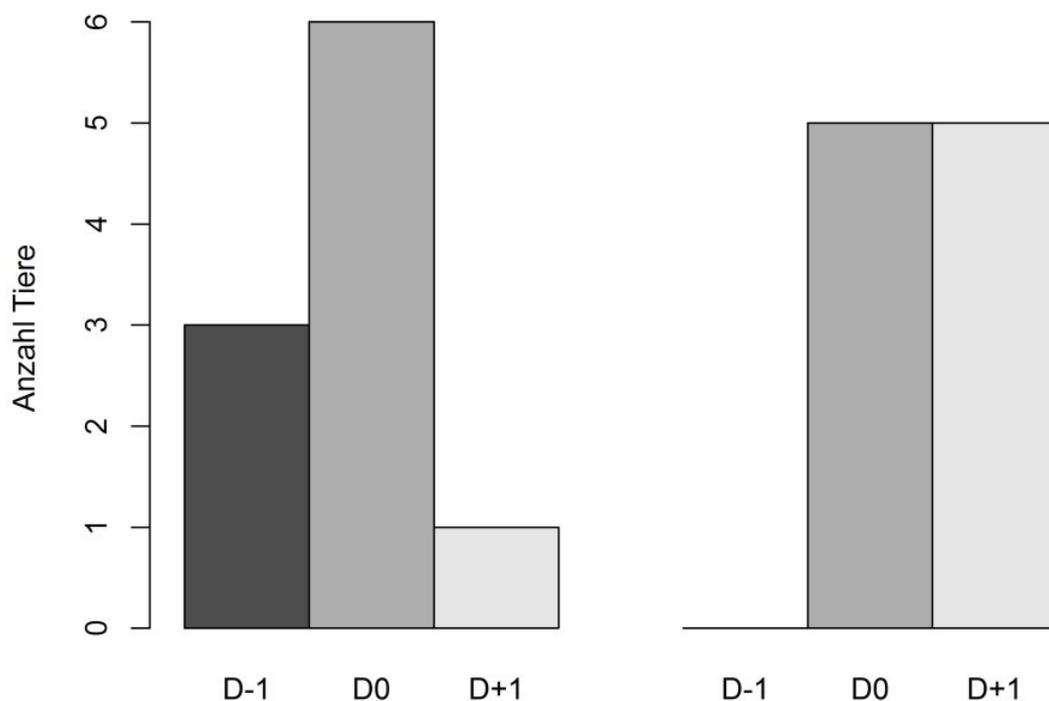


Abbildung IV-30: Zeitraum des Erreichens der maximalen Frequenz der „Ruhelosigkeit“, Kontrollgruppe (links) und Metamizolgruppe (rechts)

5.4.1.3 „Fußstampfen“

Der Unterschied zwischen KG und MG in der Höhe der Frequenz des „Fußstampfens“ (Tabelle IV-34) ist an D-1 nicht signifikant von Null verschieden (WT).

Tabelle IV-34: Tagesmittelwerte der Frequenz des „Fußstampfens“ (in Anzahl/ Stunde)

Tag	Kontrollgruppe					Metamizolgruppe				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
D-1	1	2	3	4	6	1	1	2	3	4
D 0	4	5	11	21	34	1	4	6	12	18
D+1	2	6	15	20	32	1	4	10	15	16

Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75), Tag vor der OP (D-1), Tag der OP (D 0) und Tag nach der OP (D+1)

Die Zugehörigkeit zur MG hat weder zu den einzelnen Messzeitpunkten, noch über den gesamten postoperativen Verlauf einen signifikant von Null verschiedenen Effekt auf die Höhe der Frequenz des „Fußstampfens“ (MLM, LMM, Details: Tabelle IX-8 (Anhang)).

Das Maximum der Frequenz des „Fußstampfens“ („Fußstampfen“_{max}) ist im Median in der KG höher als in der MG (Tabelle IV-35).

Tabelle IV-35: Maximale Frequenz des „Fußstampfens“

Gruppe	Maxima der Frequenz des Fußstampfens (Anzahl/ Stunde)				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
KG	5	8	18	33	51
MG	1	5	14	18	33

Kontrollgruppe (KG), **Metamizolgruppe (MG)**, **Median (MED)**, Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75)

Der Unterschied zwischen KG und MG im Zeitraum des Erreichens des „Fußstampfen“_{max} ist nicht signifikant von Null verschieden (FT, Abbildung IV-31). In der KG (90 %) und der MG (100 %) erreichen die meisten Tiere diesen postoperativ.

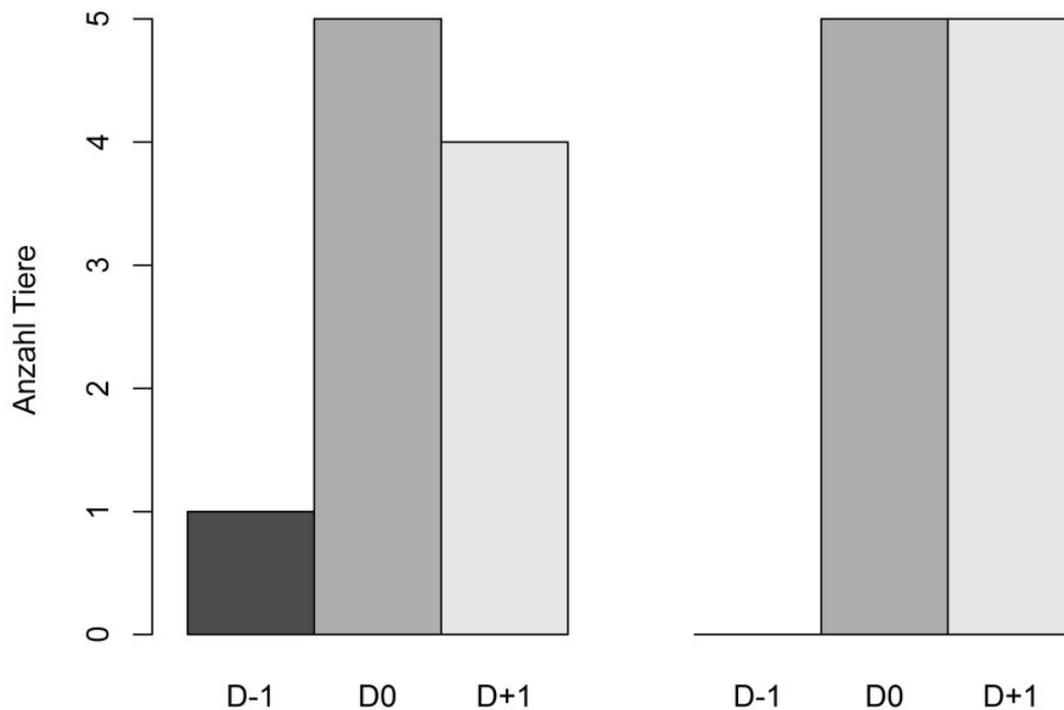


Abbildung IV-31: Zeitraum des Erreichens der maximalen Frequenz des „Fußstapfens“, Kontrollgruppe (links) und Metamizolgruppe (rechts)

5.4.1.4 „Lockerung von Gliedmaße(n)“

Der Unterschied zwischen KG und MG in der Höhe der Frequenz der Lockerung einer oder mehrerer Gliedmaße(n) („Lockerung von Gliedmaße(n)“) (Tabelle IV-36) ist an D–1 nicht signifikant von Null verschieden (WT).

Tabelle IV-36: Tagesmittelwerte der Frequenz der „Lockerung von Gliedmaße(n)“ (in Anzahl/ Stunde)

Tag	Kontrollgruppe					Metamizolgruppe				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
D–1	19	25	41	47	53	21	28	36	39	51
D 0	30	46	51	64	64	21	25	31	41	64
D+1	19	33	38	61	72	21	30	39	45	59

Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75), Tag vor der OP (D–1), Tag der OP (D 0) und Tag nach der OP (D+1)

Die Zugehörigkeit zur MG hat weder zu den einzelnen Messzeitpunkten, noch über den gesamten postoperativen Verlauf einen signifikant von Null verschiedenen Effekt auf die Höhe der Frequenz der „Lockerung von Gliedmaße(n)“ (MLM, LMM, Details: Tabelle IX-8 (Anhang)).

Die maximale Frequenz der „Lockerung von Gliedmaße(n)“ („Lockerung von Gliedmaße(n)“_{max}) ist im Median in der KG höher als in der MG (Tabelle IV-37).

Tabelle IV-37: Maximale Frequenz der „Lockerung von Gliedmaße(n)“ (in Anzahl/ Stunde)

Gruppe	Maxima der Frequenz der „Lockerung von Gliedmaße(n)“				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
KG	30	46	58	98	129
MG	30	36	42	64	72

Kontrollgruppe (KG), Metamizolgruppe (MG), Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75)

Der Unterschied zwischen KG und MG im Zeitraum des Erreichens der „Lockerung von Gliedmaße(n)“_{max} ist nicht signifikant von Null verschieden (FT, Abbildung IV-32). 80 % aller Tiere weisen diesen postoperativ auf.

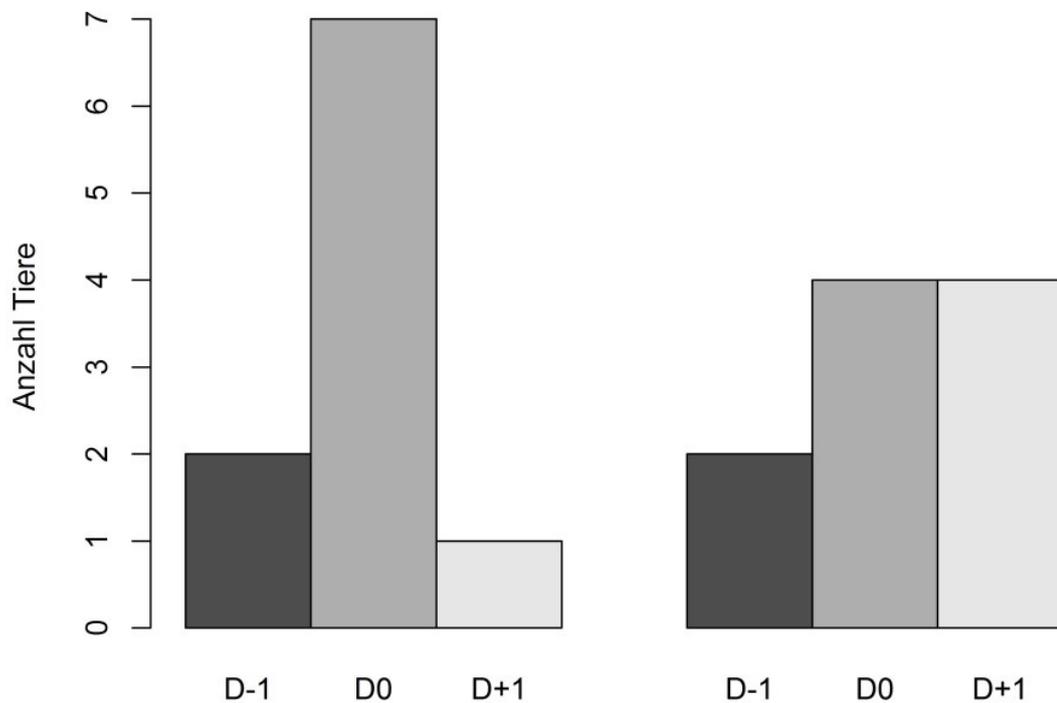


Abbildung IV-32: Zeitraum des Erreichens der maximalen Frequenz der „Lockerung von Gliedmaße(n)“, Kontrollgruppe (links) und Metamizolgruppe (rechts)

5.4.1.5 „Strecken von Gliedmaße(n)“

Der Unterschied zwischen KG und MG in der Höhe der Frequenz des Streckens einer oder mehrerer Gliedmaße(n) („Strecken von Gliedmaße(n)“) (Tabelle IV-38) ist an D-1 nicht signifikant von Null verschieden (WT).

Tabelle IV-38: Tagesmittelwerte der Frequenz des „Streckens von Gliedmaße(n)“ (in Anzahl/ Stunde)

Tag	Kontrollgruppe					Metamizolgruppe				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
D-1	10	17	24	28	34	8	13	19	26	38
D 0	15	22	25	48	52	6	11	16	27	27
D+1	10	23	27	38	59	6	18	23	28	35

Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75), Tag vor der OP (D-1), Tag der OP (D 0) und Tag nach der OP (D+1)

Die Zugehörigkeit zur MG hat weder zu den einzelnen Messzeitpunkten, noch über den gesamten postoperativen Verlauf einen signifikant von Null verschiedenen Effekt auf die Höhe der Frequenz des „Streckens von Gliedmaße(n)“ (MLM, LMM, Details: Tabelle IX-8 (Anhang)).

Das Maximum der Frequenz des „Streckens von Gliedmaße(n)“ („Strecken von Gliedmaße(n)“_{max}) ist im Median in der KG höher als in der MG (Tabelle IV-39).

Tabelle IV-39: Maximale Frequenz des „Streckens von Gliedmaße(n)“ (in Anzahl/ Stunde)

Gruppe	Maxima der Frequenz des „Streckens von Gliedmaße(n)“				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
KG	25	31	37	48	59
MG	16	18	26	49	57

Kontrollgruppe (KG), **Metamizolgruppe (MG)**, **Median (MED)**, Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75)

Der Unterschied zwischen KG und MG im Zeitraum des Erreichens des „Strecken von Gliedmaße(n)“_{max} ist nicht signifikant von Null verschieden (FT, Abbildung IV-33). 80 % aller Tiere weisen diesen postoperativ auf.

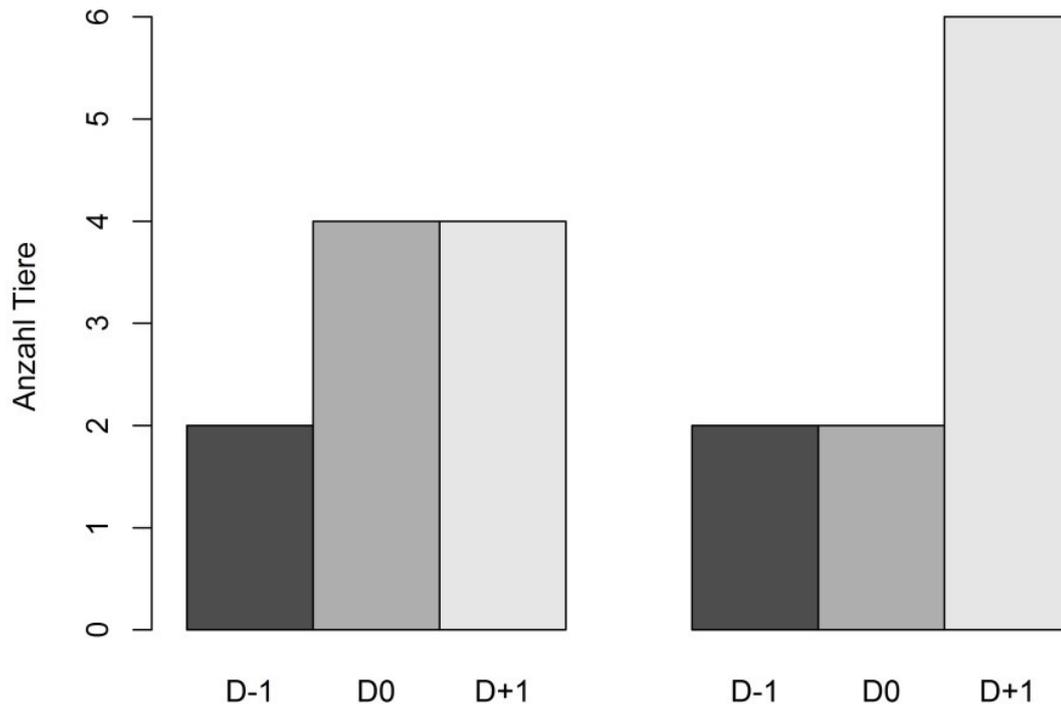


Abbildung IV-33: Zeitraum des Erreichens der maximalen Frequenz des „Streckens von Gliedmaße(n)“, Kontrollgruppe (links) und Metamizolgruppe (rechts)

5.4.1.6 „Kopfdrehen“

Der Unterschied zwischen KG und MG in der Höhe der Frequenz des „Kopfdrehens“ (Tabelle IV-40) ist an D-1 nicht signifikant von Null verschieden (WT).

Tabelle IV-40: Tagesmittelwerte der Frequenz des „Kopfdrehens“ (in Anzahl/ Stunde)

Tag	Kontrollgruppe					Metamizolgruppe				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
D-1	10	16	22	28	36	9	12	18	24	32
D 0	15	18	23	33	50	14	17	22	42	52
D+1	11	20	28	48	54	18	21	31	39	57

Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75), Tag vor der OP (D-1), Tag der OP (D 0) und Tag nach der OP (D+1)

Die Zugehörigkeit zur MG hat weder zu den einzelnen Messzeitpunkten, noch über den gesamten postoperativen Verlauf einen signifikant von Null verschiedenen Effekt auf die Höhe der Frequenz des „Kopfdrehens“ (MLM, LMM, Details: Tabelle IX-8 (Anhang)).

Das Maximum der Frequenz des „Kopfdrehens“ („Kopfdrehen“_{max}) ist im Median in der KG höher als in der MG (Tabelle IV-41).

Tabelle IV-41: Maximale Frequenz des „Kopfdrehens“

Gruppe	Maxima der Frequenz des „Kopfdrehens“ (Anzahl/ Stunde)				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
KG	15	20	38	50	74
MG	20	23	32	52	57

Kontrollgruppe (KG), Metamizolgruppe (MG), Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75)

Der Unterschied zwischen KG und MG im Zeitraum des Erreichens des „Kopfdrehens“_{max} ist nicht signifikant von Null verschieden (FT, Abbildung IV-34): 90 % beider Gruppen erreicht diesen postoperativ, die meisten Tiere in der MG (60 %) und der KG (50 %) am D+1.

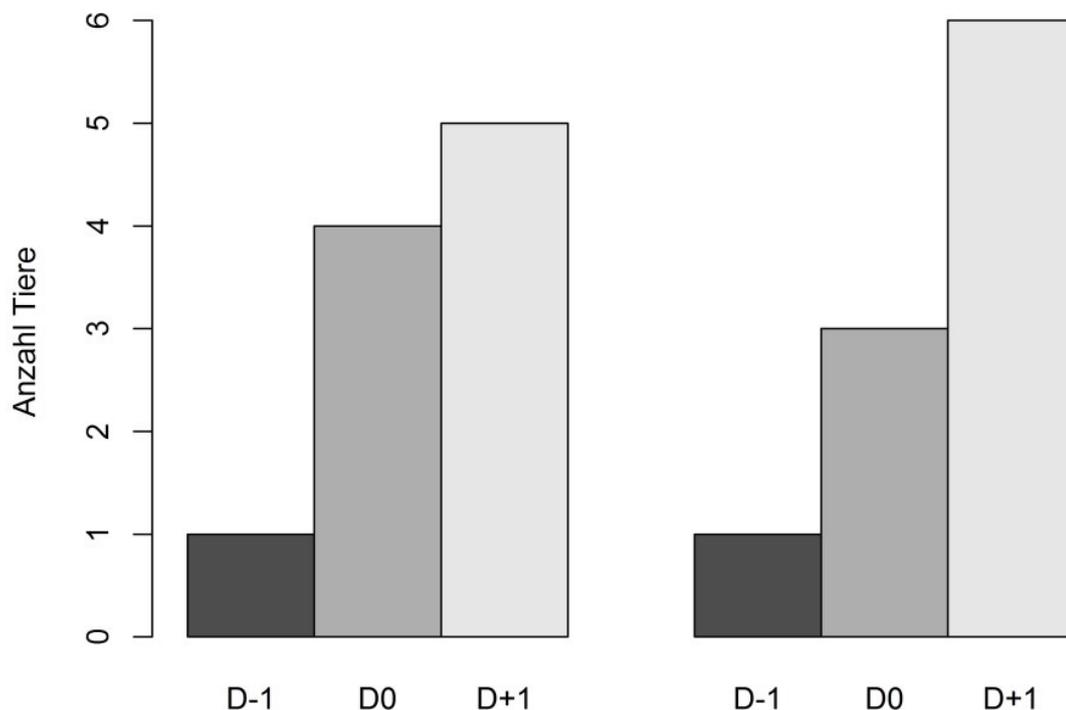


Abbildung IV-34: Zeitraum des Erreichens der maximalen Frequenz des „Kopfdrehens“, Kontrollgruppe (links) und Metamizolgruppe (rechts)

5.4.1.6.1 „Kopf zum Bauch Drehen“

Der Unterschied zwischen KG und MG in der Höhe der Frequenz des „Kopf zum Bauch Drehens“ (Abbildung IV-45) ist an D-1 nicht signifikant von Null verschieden (WT).

Tabelle IV-42: Tagesmittelwerte der Frequenz des „Kopf zum Bauch Drehens“ (in Anzahl/ Stunde)

Tag	Kontrollgruppe					Metamizolgruppe				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
D-1	5	7	8	10	13	4	5	7	9	12
D 0	5	6	7	13	21	6	8	11	15	22
D+1	6	8	12	19	33	5	8	11	21	31

Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75), Tag vor der OP (D-1), Tag der OP (D 0) und Tag nach der OP (D+1)

Die Zugehörigkeit zur MG hat weder zu den einzelnen Messzeitpunkten, noch über den gesamten postoperativen Verlauf einen signifikant von Null verschiedenen Effekt auf die Höhe der Frequenz des „Kopf zum Bauch Drehens“ (MLM, LMM, Details: Tabelle IX-8 (Anhang)).

Die maximale Frequenz des „Kopf zum Bauch Drehens“ („Kopf zum Bauch Drehen“_{max}) ist im Median in der KG höher als in der MG (Tabelle IV-43).

Tabelle IV-43: Maximale Frequenz des „Kopf zum Bauch Drehens“ (in Anzahl/ Stunde)

Gruppe	Maxima der Frequenz des „Kopf zum Bauch Drehens“				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
KG	7	12	16	21	33
MG	9	11	14	21	31

Kontrollgruppe (KG), **Metamizolgruppe (MG)**, **Median (MED)**, Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75)

Der Unterschied zwischen KG und MG im Zeitraum des Erreichens der „Kopf zum Bauch Drehen“_{max} ist nicht signifikant von Null verschieden (FT, Abbildung IV-35): In beiden Gruppen weisen 90 % der Tiere diesen postoperativ auf.

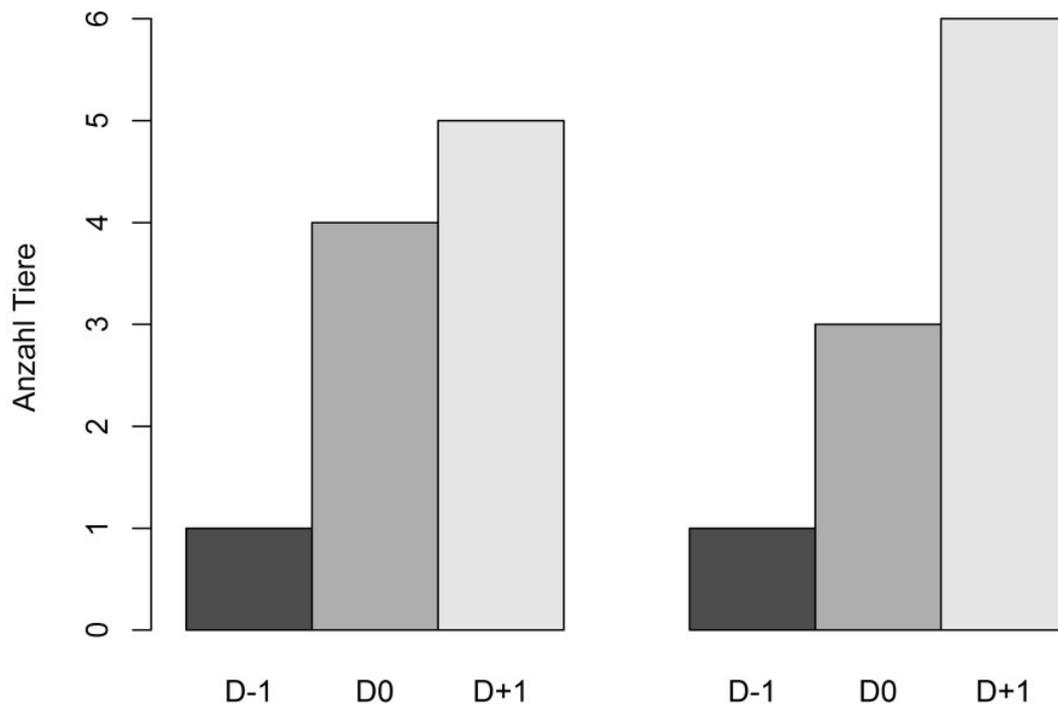


Abbildung IV-35: Zeitraum des Erreichens der maximalen Frequenz des „Kopfdrehen zum Bauch Drehens“, Kontrollgruppe (links) und Metamizolgruppe (rechts)

5.4.1.6.2 „Kopf zur Brust Drehen“

Der Unterschied zwischen KG und MG in der Höhe der Frequenz des „Kopf zur Brust Drehens“ (Tabelle IV-44) ist an D-1 nicht signifikant von Null verschieden (WT).

Tabelle IV-44: Tagesmittelwerte der Frequenz des „Kopf zur Brust Drehens“ (in Anzahl/ Stunde)

Tag	Kontrollgruppe					Metamizolgruppe				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
D-1	2	4	6	8	9	1	3	5	8	13
D 0	1	2	2	4	5	1	3	4	6	8
D+1	1	1	2	4	8	3	4	5	7	9

Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75), Tag vor der OP (D-1), Tag der OP (D 0) und Tag nach der OP (D+1)

Am D 0 und D+1 scheint die Zugehörigkeit zur MG ein relativ guter Klassifikator für das „Kopf zur Brust Drehen“ zu sein, die AUC liegt hier bei 0,71 bzw. 0,76 (Abbildung IV-36).

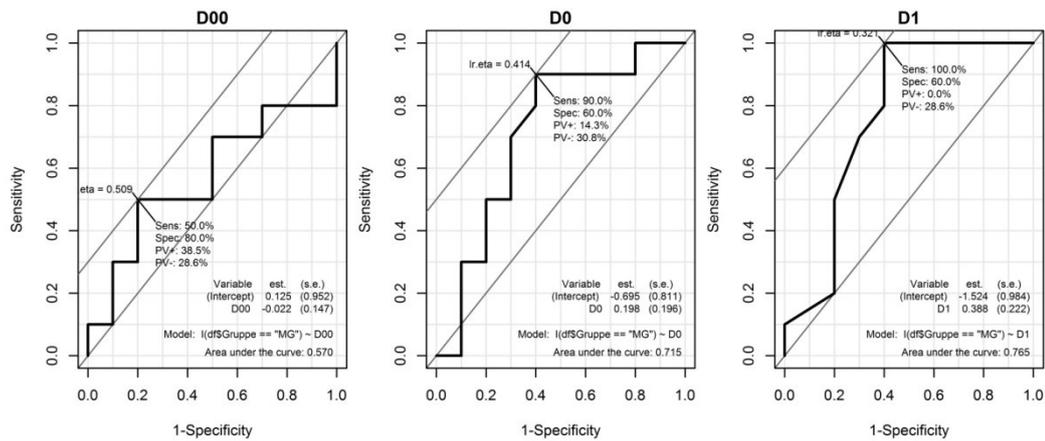


Abbildung IV-36: ROC-Kurven für die Frequenz des „Kopf zur Brust Drehens“, Sensitivität und 1-Spezifität der Zugehörigkeit zur Metamizolgruppe als Klassifikator am Tag vor der Operation (D-1=D00), Tag der Operation (D 0) und Tag nach der Operation (D+1)

Die KG zeigt postoperativ seltener das Verhalten „Kopf zur Brust Drehen“ als die MG: Die Zugehörigkeit zur MG hat am D+1 (MLM: $+2 \pm 1$ pro Stunde, bei fixem Basiswert, $p = 0,03$) und den gesamten postoperativen Verlauf betrachtend (LMM: $+2 \pm 1$ pro Stunde, bei fixem Basiswert) einen signifikant von Null verschiedenen Einfluss auf die Höhe der Frequenz des „Kopf zur Brust Drehens“ (Details: Tabelle IX-8 (Anhang)).

Die maximale Frequenz des „Kopf zur Brust Drehens“ („Kopf zur Brust Drehen“_{max}) ist im Median in beiden Gruppen gleich hoch (Tabelle IV-45).

Tabelle IV-45: Maximale Frequenz des „Kopf zur Brust Drehens“ (in Anzahl/ Stunde)

Gruppe	Maxima der Frequenz des „Kopf zur Brust Drehens“				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
KG	3	4	6	8	10
MG	3	4	6	8	13

Kontrollgruppe (KG), Metamizolgruppe (MG), Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75)

Der Unterschied zwischen KG und MG im Zeitraum des Erreichens der „Kopf zur Brust Drehen“_{max} ist nicht signifikant von Null verschieden (FT, Abbildung IV-37). In der KG verzeichnen die meisten Tiere diesen präoperativ (70 %), in der MG postoperativ (70 %).

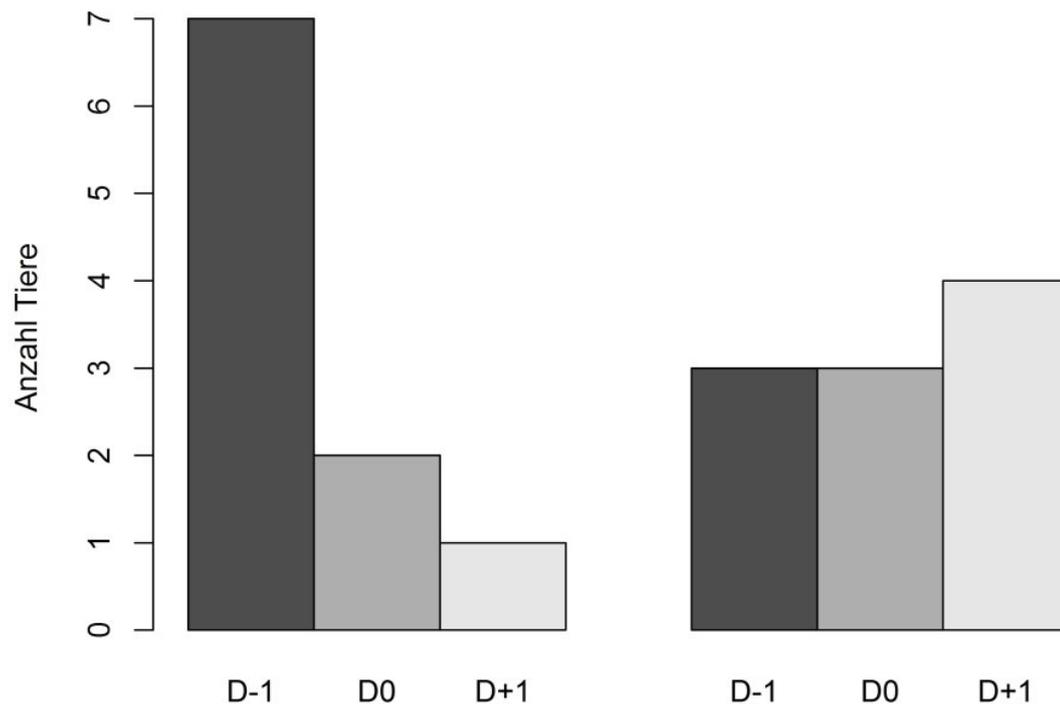


Abbildung IV-37: Zeitraum des Erreichens der maximalen Frequenz des „Kopf zur Brust Drehens“, Kontrollgruppe (links) und Metamizolgruppe (rechts)

5.4.1.6.3 „Nach-hinten-Schauen“

Der Unterschied zwischen KG und MG in der Höhe der Frequenz des „Nach-hinten-Schauens“ (Tabelle IV-46) ist an D-1 nicht signifikant von Null verschieden (WT).

Tabelle IV-46: Tagesmittelwerte der Frequenz des „Nach-hinten-Schauens“ (in Anzahl/ Stunde)

Tag	Kontrollgruppe					Metamizolgruppe				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
D-1	2	3	8	10	20	1	3	5	9	13
D 0	7	12	14	23	38	3	5	12	20	34
D+1	5	13	16	20	20	6	10	15	18	23

Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75), Tag vor der OP (D-1), Tag der OP (D 0) und Tag nach der OP (D+1)

Die Zugehörigkeit zur MG hat weder zu den einzelnen Messzeitpunkten, noch über den gesamten postoperativen Verlauf einen signifikant von Null verschiedenen Effekt auf die Höhe der Frequenz des „Nach-hinten-Schauens“ (MLM, LMM, Details: Tabelle IX-8 (Anhang)).

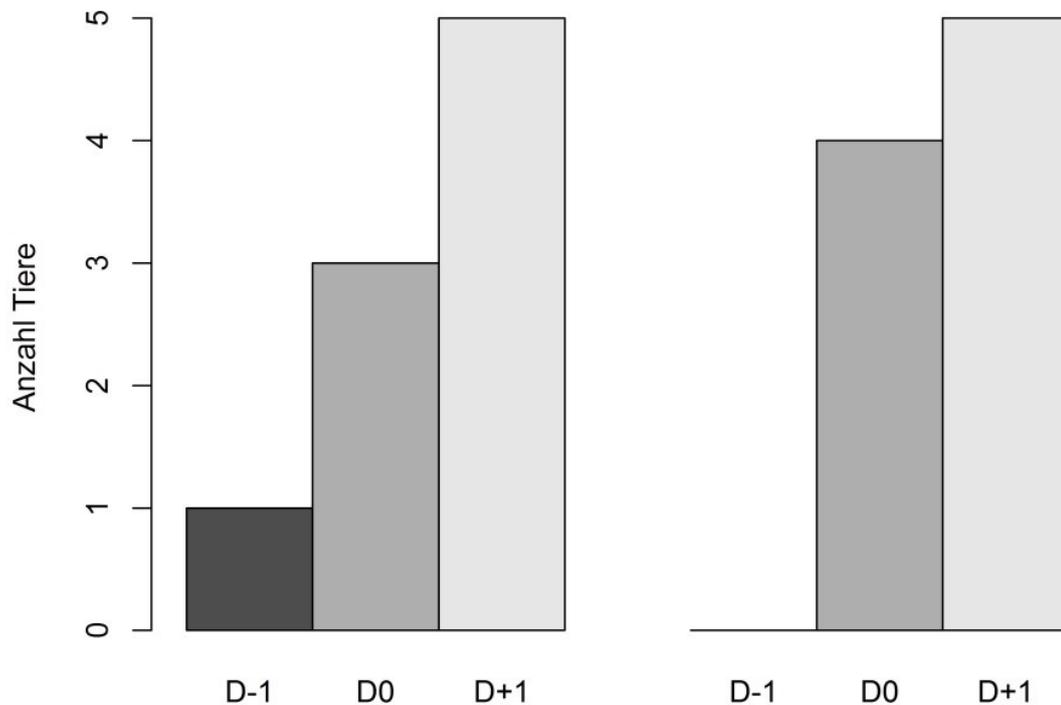
Das Maximum der Frequenz des „Nach-hinten-Schauens“ („Nach-hinten-Schauen“_{max}) ist im Median in der KG höher als in der MG (Tabelle IV-47).

Tabelle IV-47: Maximale Frequenz des „Nach-hinten-Schauens“ (in Anzahl/ Stunde)

Gruppe	Maxima der Frequenz des „Nach-hinten-Schauens“				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
KG	7	13	20	28	38
MG	6	10	18	20	34

Kontrollgruppe (KG), Metamizolgruppe (MG), Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75)

Der Unterschied zwischen KG und MG im Zeitraum des Erreichens des „Nach-hinten-Schauens“_{max} ist nicht signifikant von Null verschieden (FT, Abbildung IV-38): In der KG (90 %) und der MG (100 %) verzeichnen die meisten Tiere diesen postoperativ und vornehmlich an D+1.

**Abbildung IV-38: Zeitraum des Erreichens der maximalen Frequenz des „Nach-hinten-Schauens“, Kontrollgruppe (links) und Metamizolgruppe (rechts)**

5.4.1.7 „Putzen“

Der Unterschied zwischen KG und MG in der Höhe der Frequenz des „Putzens“ (Tabelle IV-48) ist an D-1 nicht signifikant von Null verschieden (WT).

Tabelle IV-48: Tagesmittelwerte der Frequenz des „Putzens“ (in Anzahl/ Stunde)

Tag	Kontrollgruppe					Metamizolgruppe				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
D-1	4	6	11	14	20	4	6	11	14	21
D 0	4	5	8	9	13	9	11	14	17	23
D+1	3	3	5	8	16	8	13	17	24	39

Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75), Tag vor der OP (D-1), Tag der OP (D 0) und Tag nach der OP (D+1)

Am D 0 und D+1 scheint die Zugehörigkeit zur MG ein sehr guter Klassifikator für die Frequenz des „Putzens“ zu sein (AUC 0,90 an D 0 und D+1) (Abbildung IV-39).

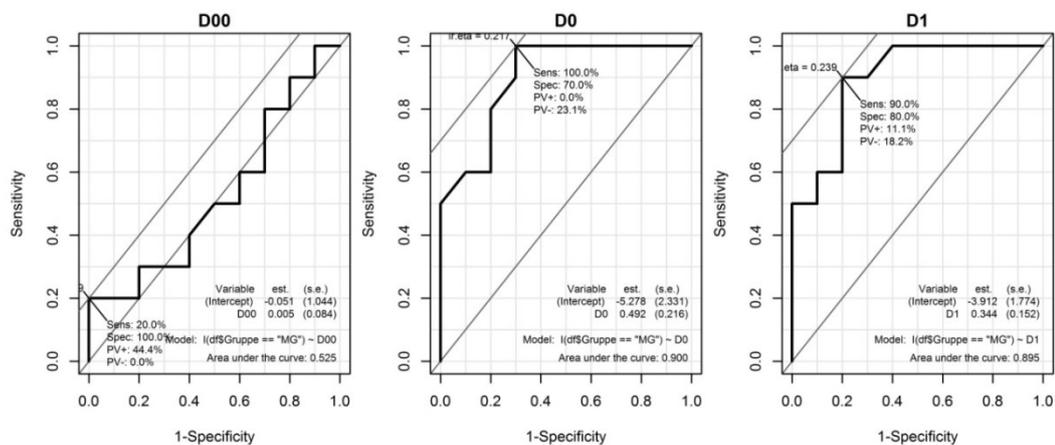


Abbildung IV-39: ROC-Kurven für die Frequenz des „Putzens“, die Sensitivität und 1-Spezifität der Zugehörigkeit zur Metamizolgruppe als Klassifikator am Tag vor der Operation (D-1=D00), Tag der Operation (D 0) und Tag nach der Operation (D1)

Die MG zeigt postoperativ häufiger das Verhalten „Putzen“ als die KG: Die Zugehörigkeit zur MG hat am D 0 (MLM: $+7 \pm 2$ pro Stunde, bei fixem Basiswert, $p < 0,01$), D+1 (MLM: $+13 \pm 2$ pro Stunde, bei fixem Basiswert, $p < 0,01$) sowie den gesamten postoperativen Verlauf betrachtend (LMM: $+10 \pm 2$ pro Stunde, bei fixem Basiswert), einen stark signifikant von Null verschiedenen Effekt auf die Höhe der Frequenz des „Putzens“ (Details: Tabelle IX-8 (Anhang)).

Das Maximum der Frequenz des „Putzens“ („Putzen“_{max}) ist im Median in der MG höher als in der KG (Abbildung IV-57).

Tabelle IV-49: Maximale Frequenz des „Putzens“

Gruppe	Maxima der Frequenz des „Putzens“ (Anzahl/ Stunde)				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
KG	5	8	13	14	20
MG	12	13	20	24	39

Kontrollgruppe (KG), Metamizolgruppe (MG), Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75)

Der Unterschied zwischen KG und MG im Zeitraum des Erreichens des „Putzens“_{max} unterscheidet sich signifikant von Null (FT: $p = 0,01$, Abbildung IV-40): In der KG erreichen die meisten Tiere diesen präoperativ (60 %), in der MG postoperativ (100 %).

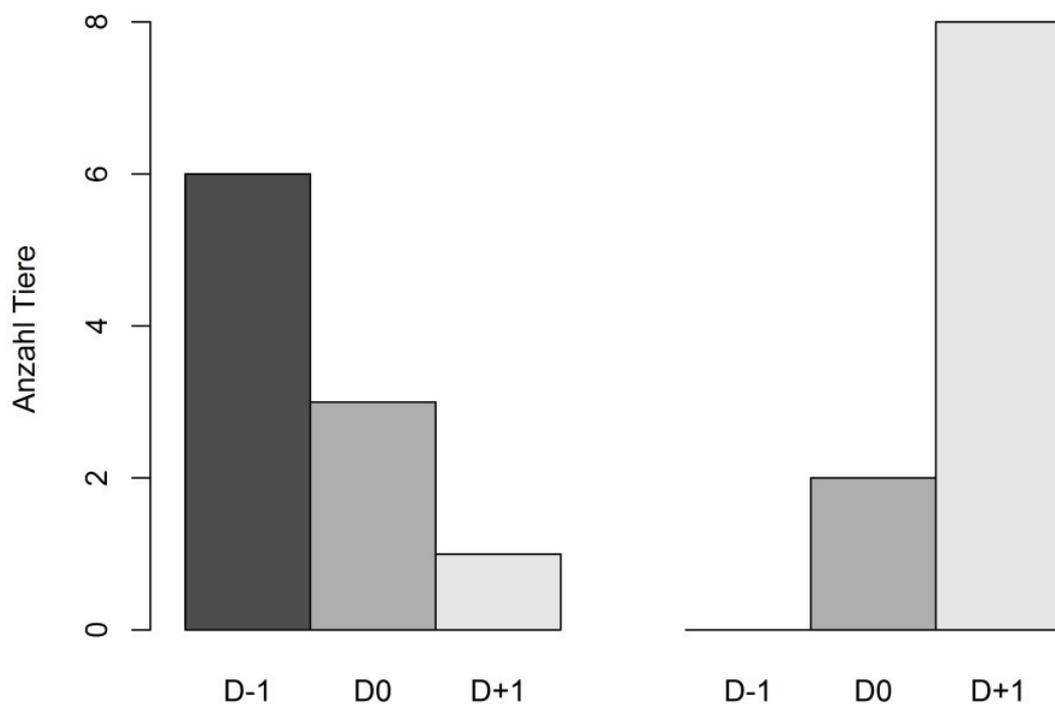


Abbildung IV-40: Zeitraum des Erreichens der maximalen Frequenz des „Putzens“, Kontrollgruppe (links) und Metamizolgruppe (rechts)

5.4.1.8 „Lautäußerung“

Der Unterschied zwischen KG und MG in der Höhe der Frequenz der „Lautäußerung“ (Tabelle IV-50) ist an D-1 nicht signifikant von Null verschieden (WT).

Tabelle IV-50: Tagesmittelwerte der Frequenz der „Lautäußerung“ (in Anzahl/ Stunde)

Tag	Kontrollgruppe					Metamizolgruppe				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
D-1	1	2	4	5	5	1	2	4	16	21
D 0	3	5	7	16	18	0	8	14	37	76
D+1	1	3	12	18	27	0	2	7	12	15

Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75), Tag vor der OP (D-1), Tag der OP (D 0) und Tag nach der OP (D+1)

Die Zugehörigkeit zur MG hat weder zu den einzelnen Messzeitpunkten, noch über den gesamten postoperativen Verlauf einen signifikant von Null verschiedenen Effekt auf die Höhe der Frequenz der „Lautäußerung“ (MLM, LMM, Details: Tabelle IX-8 (Anhang)).

Das Maximum der Frequenz der „Lautäußerung“ („Lautäußerung“_{max}) ist im Median in der MG höher als in der KG (Tabelle IV-51).

Tabelle IV-51: Maximale Frequenz der „Lautäußerung“

Gruppe	Maxima der Frequenz der „Lautäußerung“ (Anzahl/ Stunde)				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
KG	5	5	13	18	27
MG	3	12	19	37	69

Kontrollgruppe (KG), **Metamizolgruppe (MG)**, **Median (MED)**, Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75)

Der Unterschied zwischen KG und MG im Zeitraum des Erreichens der „Lautäußerung“_{max} ist nicht signifikant von Null verschieden (FT, Abbildung IV-41): In der MG (80 %) und der KG (90 %) erreichen die meisten Tiere diesen postoperativ, und zwar an D0.

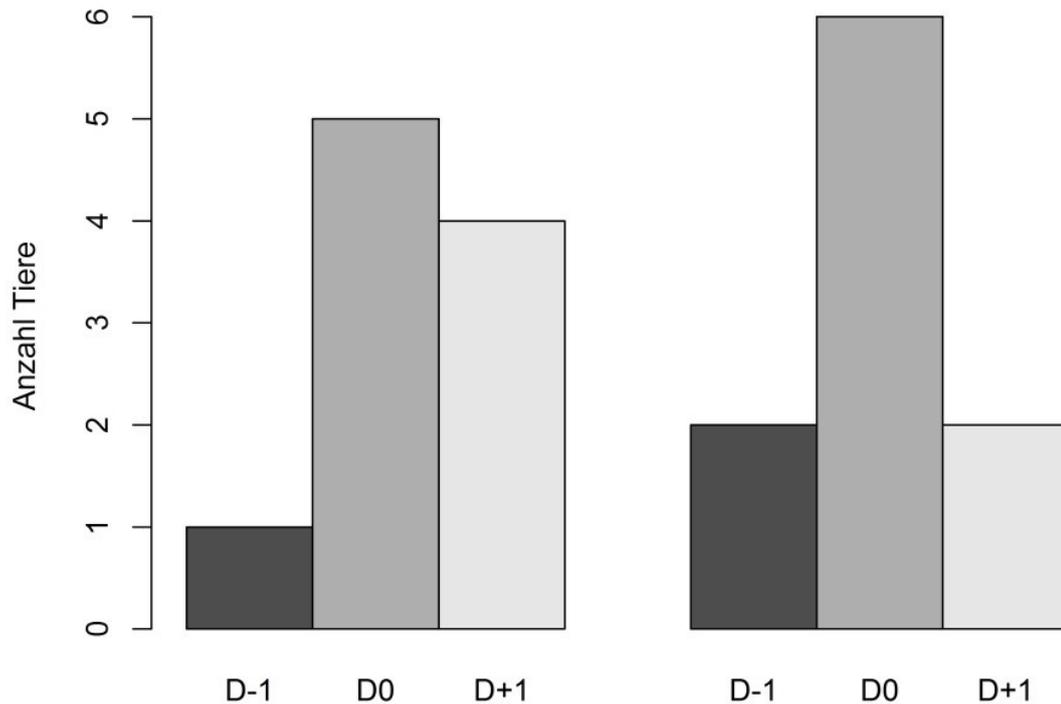


Abbildung IV-41: Zeitraum des Erreichens der maximalen Frequenz der „Lautäußerung“, Kontrollgruppe (links) und Metamizolgruppe (rechts)

5.4.1.8.1 „Blöken“

Der Unterschied zwischen KG und MG in der Höhe der Frequenz des „Blökens“ (Tabelle IV-52) an D–1 unterscheidet sich signifikant zwischen KG und MG (WT, $p = 0,05$).

Tabelle IV-52: Tagesmittelwerte der Frequenz des „Blökens“ (in Anzahl/ Stunde)

Tag	Kontrollgruppe					Metamizolgruppe				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
D–1	0	0	1	3	6	0	0	0	0	1
D 0	0	0	1	4	8	0	0	0	5	5
D+1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75), Tag vor der OP (D–1), Tag der OP (D 0) und Tag nach der OP (D+1)

Die Zugehörigkeit zur MG hat weder zu den einzelnen Messzeitpunkten, noch über den gesamten postoperativen Verlauf einen signifikant von Null verschiedenen Effekt auf die Höhe der Frequenz des „Blökens“ (MLM, LMM, Details: Tabelle IX-8 (Anhang)).

Das Maximum der Frequenz des „Blökens“ („Blöken“_{max}) ist im Median in der KG höher als in der MG (Tabelle IV-53).

Tabelle IV-53: Maximale Frequenz des „Blökens“

Gruppe	Maxima der Frequenz des „Blökens“ (Anzahl/ Stunde)				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
KG	0	1	3	6	12
MG	0	0	0	5	5

Kontrollgruppe (KG), Metamizolgruppe (MG), Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75)

Der Unterschied zwischen KG und MG im Zeitraum des Erreichens des „Blökens“_{max} ist nicht signifikant von Null verschieden (FT): In der MG und der KG erreichen gleichviele Tiere diese an D-1 (50 %) und D 0 (50 %).

5.4.1.8.2 „Zähneknirschen“

Der Unterschied zwischen KG und MG in der Höhe der Frequenz des „Zähneknirschens“ (Tabelle IV-54) ist an D-1 nicht signifikant von Null verschieden (WT).

Tabelle IV-54: Tagesmittelwerte der Frequenz des „Zähneknirschens“ (in Anzahl/ Stunde)

Tag	Kontrollgruppe					Metamizolgruppe				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
D-1	0	0	0	1	2	0	0	1	7	11
D 0	0	1	3	4	5	0	1	5	23	44
D+1	0	1	2	4	7	0	1	3	4	7

Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75), Tag vor der OP (D-1), Tag der OP (D 0) und Tag nach der OP (D+1)

Die Zugehörigkeit zur MG hat weder zu den einzelnen Messzeitpunkten, noch über den gesamten postoperativen Verlauf einen signifikant von Null verschiedenen Effekt auf die Höhe der Frequenz des „Zähneknirschens“ (MLM, LMM, Details: Tabelle IX-8 (Anhang)).

Das Maximum der Frequenz des „Zähneknirschens“ („Zähneknirschen“_{max}) ist im Median in der KG höher als in der MG (Tabelle IV-55).

Tabelle IV-55: Maximale Frequenz des „Zähneknirschens“

Gruppe	Maxima der Frequenz des „Zähneknirschens“ (Anzahl/ Stunde)				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
KG	0	2	3	7	9
MG	0	2	7	23	23

Kontrollgruppe (KG), Metamizolgruppe (MG), Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75)

Der Unterschied zwischen KG und MG im Zeitraum des Erreichens des

„Zähneknirschen“_{max} ist nicht signifikant von Null verschieden (FT, Abbildung IV-42): In der MG (60 %) und der KG (50 %) haben die meisten Tiere dieses an D 0.

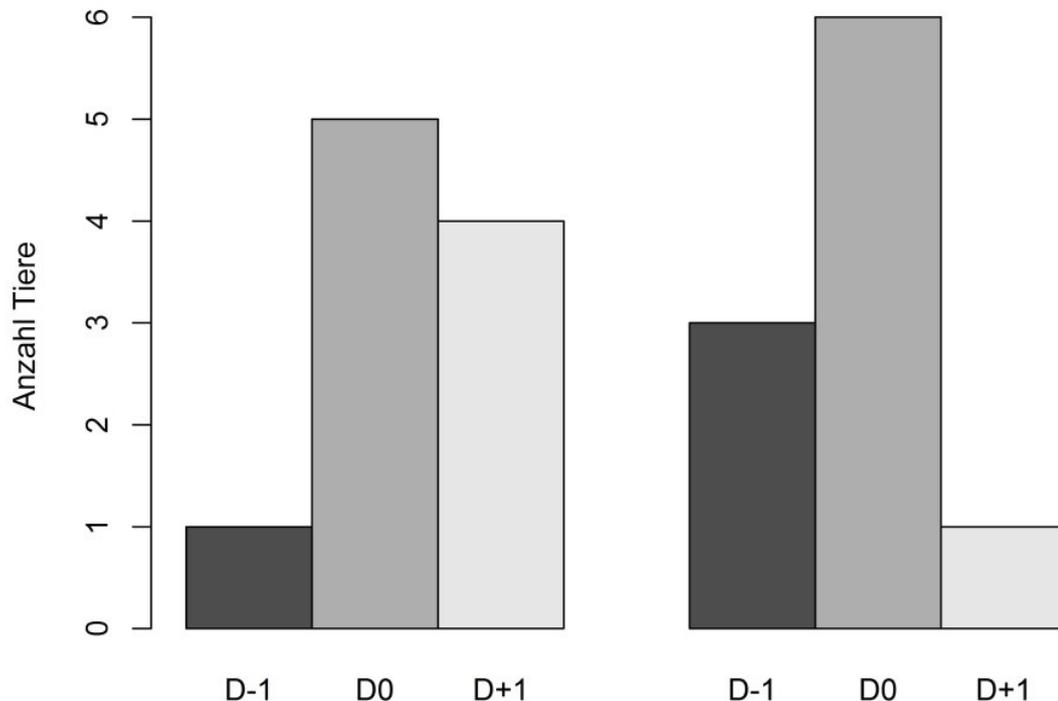


Abbildung IV-42: Zeitraum des Erreichens der maximalen Frequenz des „Zähneknirschens“, Kontrollgruppe (links) und Metamizolgruppe (rechts)

5.4.1.8.3 „Stöhnen“

Der Unterschied zwischen KG und MG in der Höhe der Frequenz des „Stöhnens“ (Tabelle IV-56) ist an D-1 nicht signifikant von Null verschieden (WT).

Tabelle IV-56: Tagesmittelwerte der Frequenz des „Stöhnens“ (in Anzahl/ Stunde)

Tag	Kontrollgruppe					Metamizolgruppe				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
D-1	0	1	2	4	7	1	2	2	4	7
D 0	1	2	3	5	5	0	1	2	3	3
D+1	1	2	8	15	20	1	2	3	7	11

Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75), Tag vor der OP (D-1), Tag der OP (D 0) und Tag nach der OP (D+1)

Die MG zeigt das Verhalten „Stöhnen“ postoperativ seltener als die KG: Die Zugehörigkeit zur MG hat am D 0 (MLM: -5 ± 2 pro Stunde, bei fixem Basiswert, $p = 0,04$) und den gesamten postoperativen Verlauf betrachtend (LMM: -5 ± 2 pro Stunde, bei fixem Basiswert) einen signifikant von Null verschiedenen Einfluss auf die Höhe der Frequenz des „Stöhnens“ (Details: Tabelle IX-8 (Anhang)).

Das Maximum der Frequenz des „Stöhnens“ („Stöhnen“_{max}) ist im Median in der KG höher als in der MG (Tabelle IV-57).

Tabelle IV-57: Maximale Frequenz des „Stöhnens“

Gruppe	Maxima der Frequenz des „Stöhnens“ (Anzahl/ Stunde)				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
KG	1	2	8	18	24
MG	1	2	4	8	11

Kontrollgruppe (KG), Metamizolgruppe (MG), Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75)

Der Unterschied zwischen KG und MG im Zeitraum des Erreichens des „Stöhnens“_{max} ist nicht signifikant von Null verschieden (FT, Abbildung IV-43): In der MG zeigen die meisten Tiere (60 %) dieses präoperativ, in der KG (90 %) postoperativ.

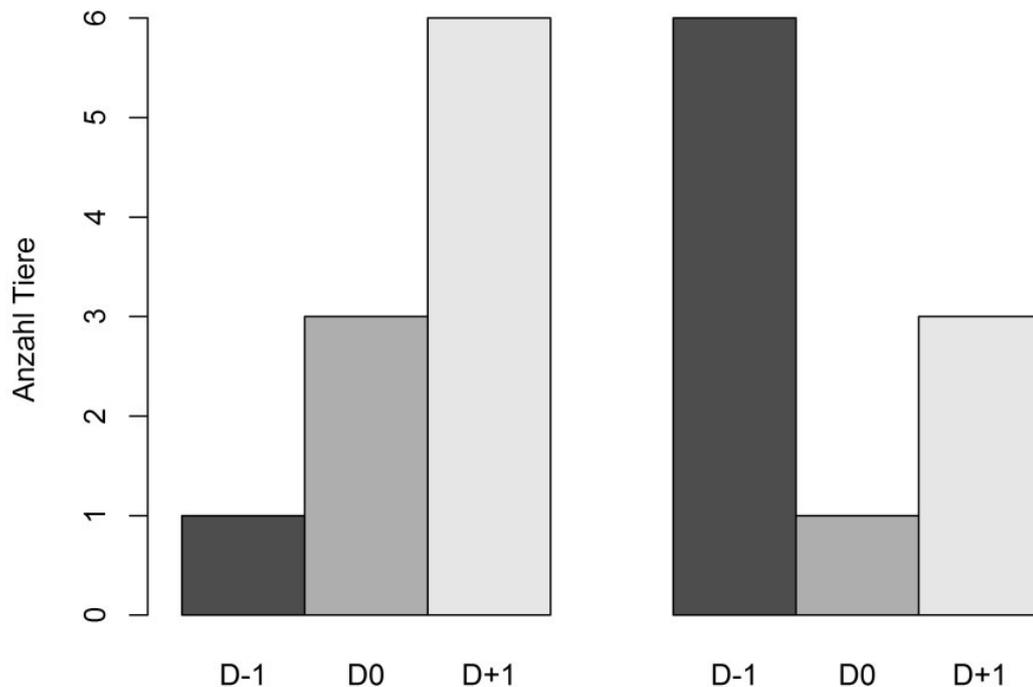


Abbildung IV-43: Zeitraum des Erreichens der maximalen Frequenz des „Stöhnens“, Kontrollgruppe (links) und Metamizolgruppe (rechts)

5.4.1.9 „Schwanzschlagen“

Der Unterschied zwischen KG und MG in der Höhe der Frequenz des „Schwanzschlagens“ (Tabelle IV-58) ist an D-1 nicht signifikant von Null verschieden (WT).

Tabelle IV-58: Tagesmittelwerte der Frequenz des „Schwanzschlagens“ (in Anzahl/ Stunde)

Tag	Kontrollgruppe					Metamizolgruppe				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
D-1	1	10	24	33	40	2	10	22	44	82
D 0	4	11	34	81	103	1	8	24	71	134
D+1	38	42	69	113	201	9	38	56	100	191

Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75), Tag vor der OP (D-1), Tag der OP (D 0) und Tag nach der OP (D+1)

Die Zugehörigkeit zur MG hat weder zu den einzelnen Messzeitpunkten, noch über den gesamten postoperativen Verlauf einen signifikant von Null verschiedenen Effekt auf die Höhe der Frequenz des „Schwanzschlagens“ (MLM, LMM, Details: Tabelle IX-8 (Anhang)).

Das Maximum der Frequenz des „Schwanzschlagens“ („Schwanzschlagens“_{max}) ist im Median in der MG höher als in der KG (Tabelle IV-59).

Tabelle IV-59: Maximale Frequenz des „Schwanzschlagens“

Gruppe	Maxima der Frequenz des „Schwanzschlagens“ (Anzahl/ Stunde)				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
KG	38	42	74	113	201
MG	14	52	76	100	100

Kontrollgruppe (KG), **Metamizolgruppe (MG)**, **Median (MED)**, Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75)

Der Unterschied zwischen KG und MG im Zeitraum des Erreichens des „Schwanzschlagens“_{max} ist nicht signifikant von Null verschieden (FT, Abbildung IV-44): In der MG (80 %) und der KG (100 %) zeigen die meisten Tiere diesen postoperativ.

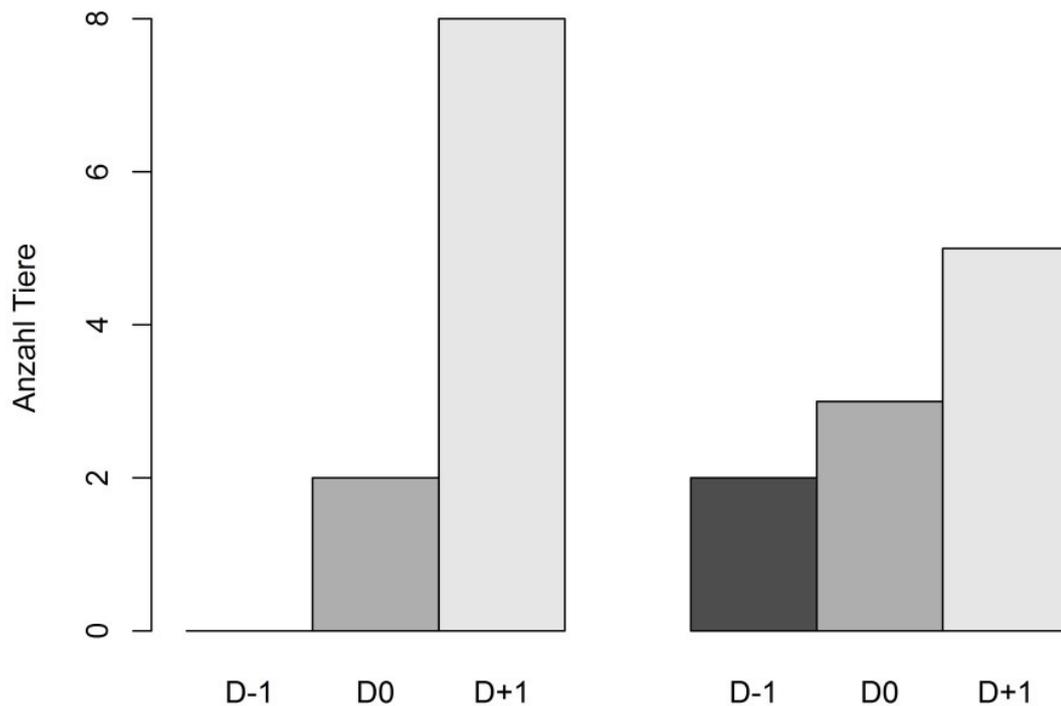


Abbildung IV-44 Zeitraum des Erreichens der maximalen Frequenz des „Schwanzschlagens“, Kontrollgruppe (links) und Metamizolgruppe (rechts)

5.4.1.10 „Kopfschütteln“

Der Unterschied zwischen KG und MG in der Höhe der Frequenz des „Kopfschüttelns“ (Tabelle IV-60) ist an D-1 nicht signifikant von Null verschieden (WT).

Tabelle IV-60: Tagesmittelwerte der Frequenz des „Kopfschüttelns“ (in Anzahl/ Stunde)

Tag	Kontrollgruppe					Metamizolgruppe				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
D-1	3	11	22	29	45	3	6	10	40	49
D 0	3	7	13	60	69	3	10	12	51	62
D+1	10	18	38	54	60	4	9	38	49	97

Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75), Tag vor der OP (D-1), Tag der OP (D 0) und Tag nach der OP (D+1)

Die Zugehörigkeit zur MG hat weder zu den einzelnen Messzeitpunkten, noch über den gesamten postoperativen Verlauf einen signifikant von Null verschiedenen Effekt auf die Höhe der Frequenz des „Kopfschüttelns“ (MLM, LMM, Details: Tabelle IX-8 (Anhang)).

Das Maximum der Frequenz des „Kopfschüttelns“ („Kopfschütteln“_{max}) ist im Median in der MG höher als in der KG (Tabelle IV-61).

Tabelle IV-61: Maximale Frequenz des „Kopfschüttelns“

Gruppe	Maxima der Frequenz des „Kopfschüttelns“ (Anzahl/ Stunde)				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
KG	18	23	38	60	69
MG	6	11	45	97	141

Kontrollgruppe (KG), Metamizolgruppe (MG), Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75)

Der Unterschied zwischen KG und MG im Zeitraum des Erreichens des „Kopfschüttelns“_{max} ist nicht signifikant von Null verschieden (FT, Abbildung IV-45): 80 % aller Tiere weisen dieses postoperativ auf, die meisten an D+1.

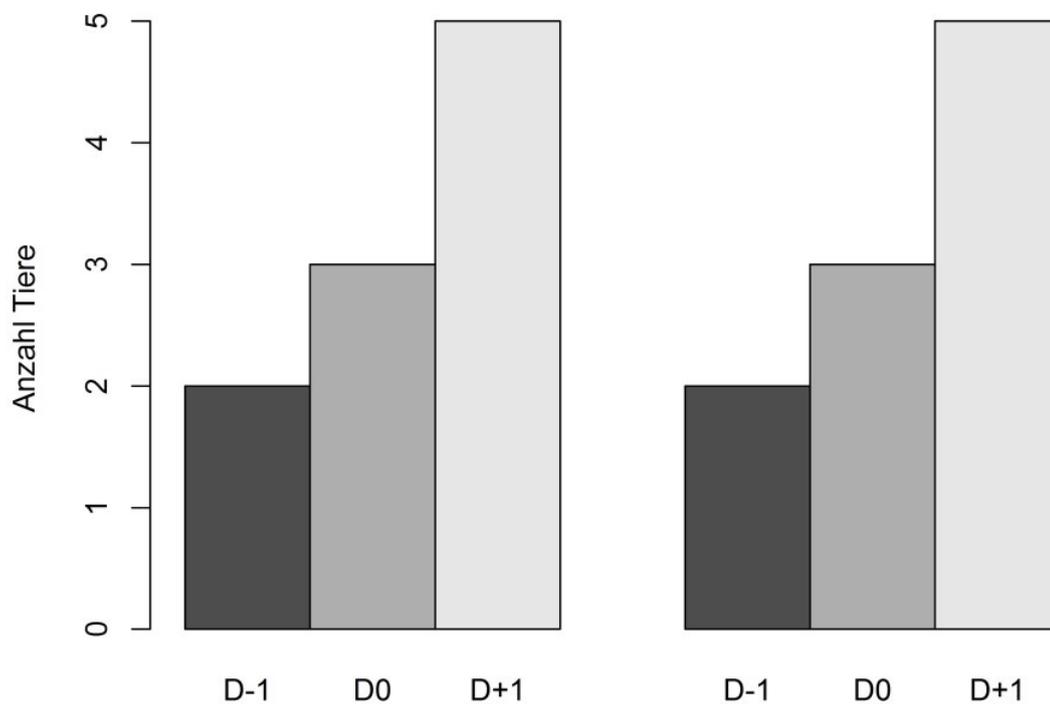


Abbildung IV-45: Zeitraum des Erreichens der maximalen Frequenz des „Kopfschüttelns“, Kontrollgruppe (links) und Metamizolgruppe (rechts)

5.4.1.11 „Nahrungsaufnahme“

Als „Nahrungsaufnahme“ (Tabelle IV-62) wird „Festfutteraufnahme“, „Trinken“, „Salzleckstein lecken“ und „Wiederkauen“ zusammengefasst. Der Unterschied zwischen KG und MG in der Höhe der Frequenz der „Nahrungsaufnahme“ an D-1 ist nicht signifikant von Null verschieden (WT).

Tabelle IV-62: Tagesmittelwerte der Frequenz der „Nahrungsaufnahme“ (in Anzahl/ Stunde)

Tag	Kontrollgruppe					Metamizolgruppe				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
D-1	2	5	8	9	10	1	1	5	7	12
D 0	1	1	4	4	4	0	3	4	5	5
D+1	0	3	7	10	14	2	4	5	7	8

Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75), Tag vor der OP (D-1), Tag der OP (D 0) und Tag nach der OP (D+1)

Die Zugehörigkeit zur MG hat weder zu den einzelnen Messzeitpunkten, noch über den gesamten postoperativen Verlauf einen signifikant von Null verschiedenen Effekt auf die Höhe der Frequenz der „Nahrungsaufnahme“ (MLM, LMM, Details: Tabelle IX-8 (Anhang)).

Das Maximum der Frequenz der „Nahrungsaufnahme“ („Nahrungsaufnahme“_{max}) ist im Median in der KG höher als in der MG (Tabelle IV-63).

Tabelle IV-63: Maximale Frequenz der „Nahrungsaufnahme“ (in Anzahl/ Stunde)

Gruppe	Maxima der Frequenz der „Nahrungsaufnahme“				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
KG	8	9	10	10	10
MG	2	5	7	8	12

Kontrollgruppe (KG), **Metamizolgruppe (MG)**, **Median (MED)**, Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75)

Der Unterschied zwischen KG und MG im Zeitraum des Erreichens des „Nahrungsaufnahme“_{max} ist nicht signifikant von Null verschieden (FT, Abbildung IV-46).

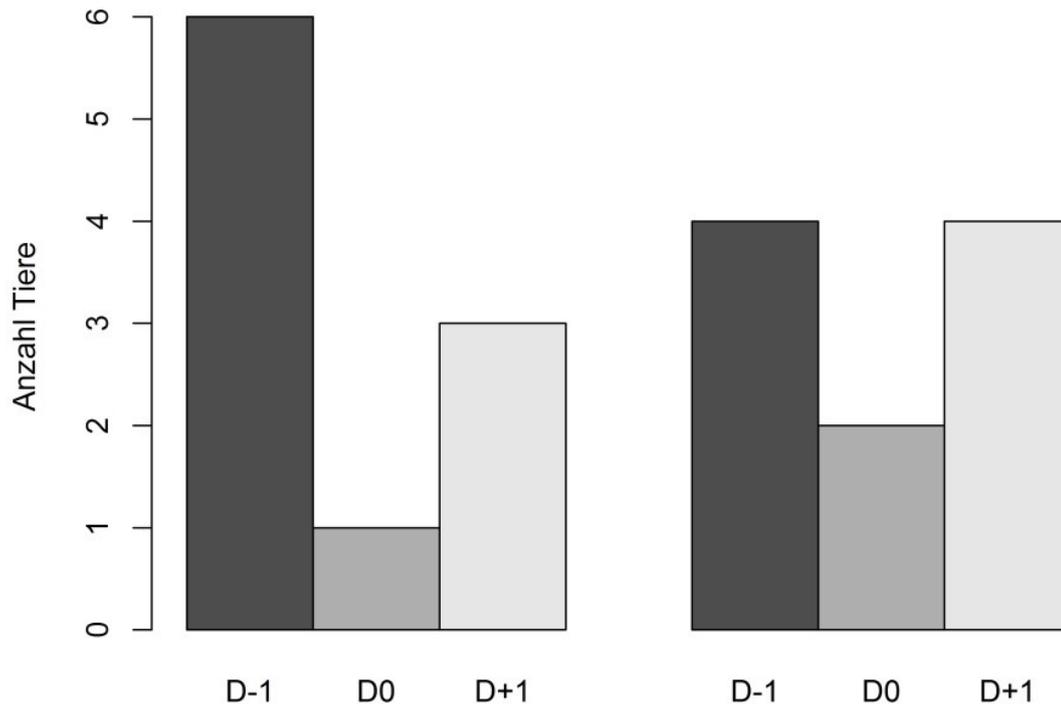


Abbildung IV-46: Zeitraum des Erreichens der maximalen Frequenz der „Nahrungsaufnahme“, Kontrollgruppe (links) und Metamizolgruppe (rechts)

5.4.1.11.1 „Wiederkauen“

Der Unterschied zwischen KG und MG in der Höhe der Frequenz des „Wiederkauens“ (Tabelle IV-64) ist an D-1 nicht signifikant von Null verschieden (WT).

Tabelle IV-64: Tagesmittelwerte der Frequenz des „Wiederkauens“ (in Anzahl/ Stunde)

Tag	Kontrollgruppe					Metamizolgruppe				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
D-1	3	4	5	6	7	0	1	3	4	7
D 0	0	1	2	3	7	0	1	2	4	7
D+1	0	0	7	10	14	0	2	3	6	11

Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75), Tag vor der OP (D-1), Tag der OP (D 0) und Tag nach der OP (D+1)

Die Zugehörigkeit zur MG hat weder zu den einzelnen Messzeitpunkten, noch über den gesamten postoperativen Verlauf einen signifikant von Null verschiedenen Effekt auf die Höhe der Frequenz des „Wiederkauens“ (MLM, LMM, Details: Tabelle IX-8 (Anhang)).

Das Maximum der Frequenz des „Wiederkauens“ („Wiederkauen“_{max}) ist im Median in der KG höher als in der MG (Tabelle IV-65).

Tabelle IV-65 Maximale Frequenz des „Wiederkauens“

Gruppe	Maxima der Frequenz des „Wiederkauens“ (Anzahl/ Stunde)				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
KG	4	6	7	10	14
MG	1	3	5	6	8

Kontrollgruppe (KG), Metamizolgruppe (MG), Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75)

Der Unterschied zwischen KG und MG im Zeitraum des Erreichens des „Wiederkauens“_{max} ist nicht signifikant von Null verschieden (FT, Abbildung IV-47): In der KG (50 %) und der MG (60 %) erreichen die meisten Tiere diesen an D+1.

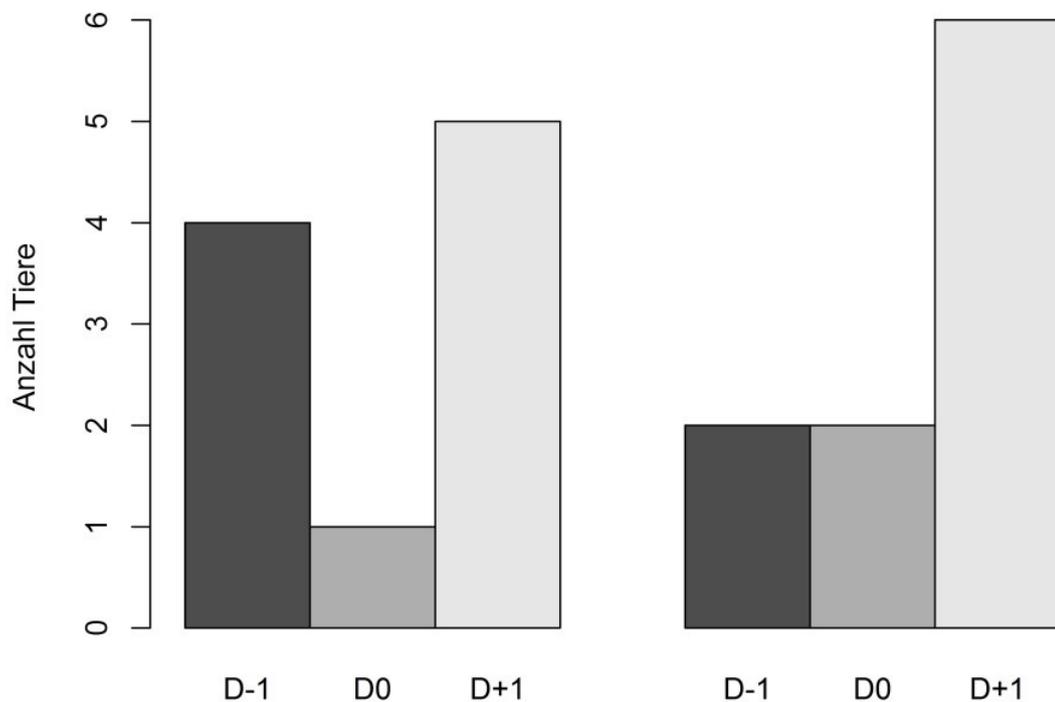


Abbildung IV-47: Zeitraum des Erreichens der maximalen Frequenz des „Wiederkauens“, Kontrollgruppe (links) und Metamizolgruppe (rechts)

5.4.1.11.2 „Festfutteraufnahme“

Der Unterschied zwischen KG und MG in der Höhe der Frequenz der „Festfutteraufnahme“ (Tabelle IV-66) ist an D-1 nicht signifikant von Null verschieden (WT).

Tabelle IV-66: Tagesmittelwerte der Frequenz der „Festfutteraufnahme“ (in Anzahl/ Stunde)

Tag	Kontrollgruppe					Metamizolgruppe				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
D-1	0	1	3	4	4	0	0	2	3	6
D 0	0	1	1	2	3	0	0	2	2	3
D+1	0	0	0	1	1	0	0	1	2	4

Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75), Tag vor der OP (D-1), Tag der OP (D 0) und Tag nach der OP (D+1)

Die Zugehörigkeit zur MG hat weder zu den einzelnen Messzeitpunkten, noch über den gesamten postoperativen Verlauf einen signifikant von Null verschiedenen Effekt auf die Höhe der Frequenz der „Festfutteraufnahme“ (MLM, LMM, Details: Tabelle IX-8 (Anhang)).

Das Maximum der Frequenz der „Festfutteraufnahme“ („Festfutteraufnahme“_{max}) ist im Median in beiden Gruppen gleich hoch (Tabelle IV-67).

Tabelle IV-67: Maximale Frequenz der „Festfutteraufnahme“ (in Anzahl/ Stunde)

Gruppe	Maxima der Frequenz der „Festfutteraufnahme“				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
KG	0	2	3	4	4
MG	2	2	3	3	4

Kontrollgruppe (KG), **Metamizolgruppe (MG)**, **Median (MED)**, Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75)

Der Unterschied zwischen KG und MG im Zeitraum des Erreichens des „Festfutteraufnahme“_{max} ist nicht signifikant von Null verschieden (FT, Abbildung IV-48): In der KG erreichen 80 % der Tiere diesen präoperativ, während dieser in der MG ähnlich häufig an D-1, D 0 oder D+1 beobachtet wird.

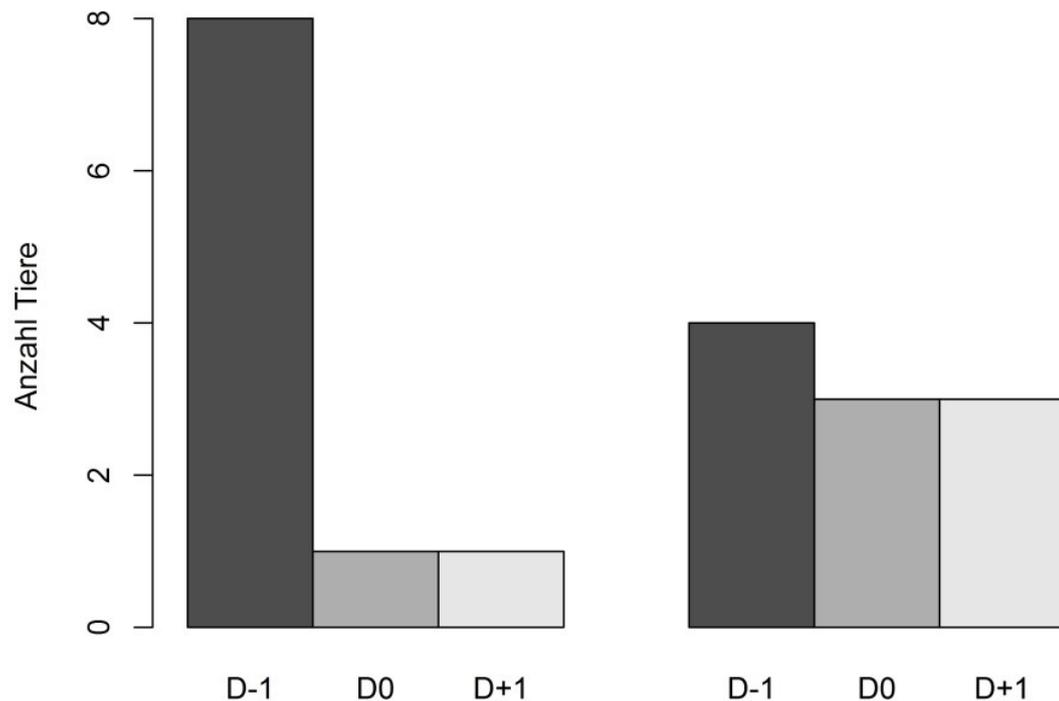


Abbildung IV-48: Zeitraum des Erreichens der maximalen Frequenz der „Festfutteraufnahme“, Kontrollgruppe (links) und Metamizolgruppe (rechts)

5.4.2 Haltung

5.4.2.1 „normale Haltung“

Als „normale Haltung“ (Tabelle IV-68) wird das normale Stehen und die „normale Bauchlage“ zusammengefasst. Der Unterschied zwischen KG und MG in der Höhe der Frequenz der „normalen Haltung“ an D-1 ist nicht signifikant von Null verschieden (WT).

Tabelle IV-68: Tagesmittelwerte der Frequenz der „normale Haltung“ (in Anzahl/ Stunde)

Tag	Kontrollgruppe					Metamizolgruppe				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
D-1	18	18	19	19	21	14	15	17	19	21
D 0	1	7	15	17	18	10	16	21	22	23
D+1	4	5	7	11	11	14	14	16	17	17

Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75), Tag vor der OP (D-1), Tag der OP (D 0) und Tag nach der OP (D+1)

Am D 0 und D+1 scheint die Zugehörigkeit zur MG ein guter Klassifikator für die Frequenz der „normalen Haltung“ zu sein, die AUC liegt am D 0 bei 0,80 und D+1 bei 0,81 (Abbildung IV-49).

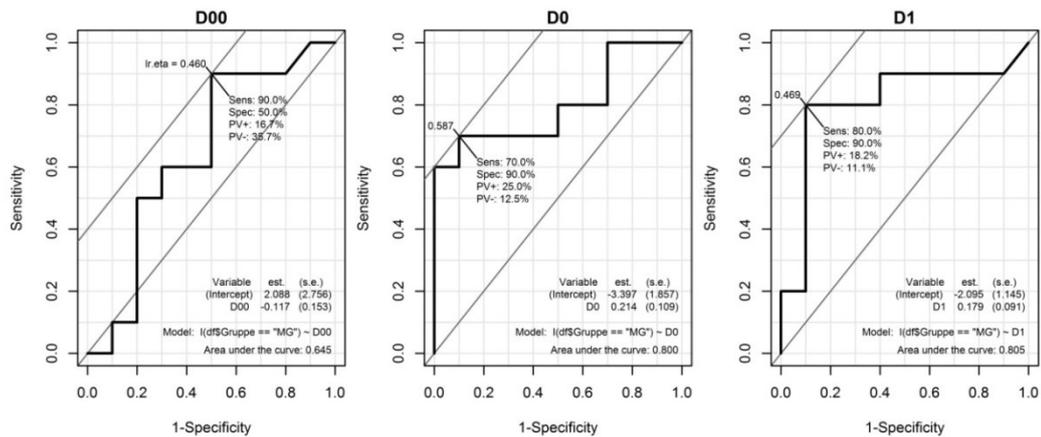


Abbildung IV-49: ROC-Kurven der Frequenz der „normalen Haltung“, die Sensitivität und 1-Spezifität der Zugehörigkeit zur Metamizolgruppe als Klassifikator am Tag vor der Operation (D-1=D00), Tag der Operation (D 0) und Tag nach der Operation (D1)

Die MG zeigt postoperativ häufiger eine „normale Haltung“ als die KG: Die Zugehörigkeit zur MG hat sowohl am D 0 (MLM: $+6 \pm 3$ pro Stunde, bei fixem Basiswert, $p = 0,02$) und am D+1 (MLM: $+8 \pm 3$ pro Stunde, bei fixem Basiswert, $p = 0,01$), als auch den gesamten postoperativen Verlauf betrachtend (LMM: $+7 \pm 2$ pro Stunde, bei fixem Basiswert) einen signifikant von Null verschiedenen Effekt auf die Höhe der Frequenz der „normalen Haltung“ (Details: Tabelle IX-8 (Anhang)).

Das Maximum der Frequenz der „normalen Haltung“ („normale Haltung“_{max}) ist im Median in der MG höher als in der KG (Tabelle IV-69).

Tabelle IV-69: Maximale Frequenz der „normalen Haltung“

Gruppe	Maxima der Frequenz der „normalen Haltung“ (Anzahl/ Stunde)				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
KG	17	18	19	19	21
MG	14	18	21	23	26

Kontrollgruppe (KG), Metamizolgruppe (MG), Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75)

Der Unterschied zwischen KG und MG im Zeitraum des Erreichens der „normale Haltung“_{max} ist signifikant von Null verschieden (FT, $p = 0,02$, Abbildung IV-50): In der KG erreichen 80 % der Tiere diesen präoperativ, in der MG wird dieser bei 80 % der Tiere postoperativ verzeichnet.

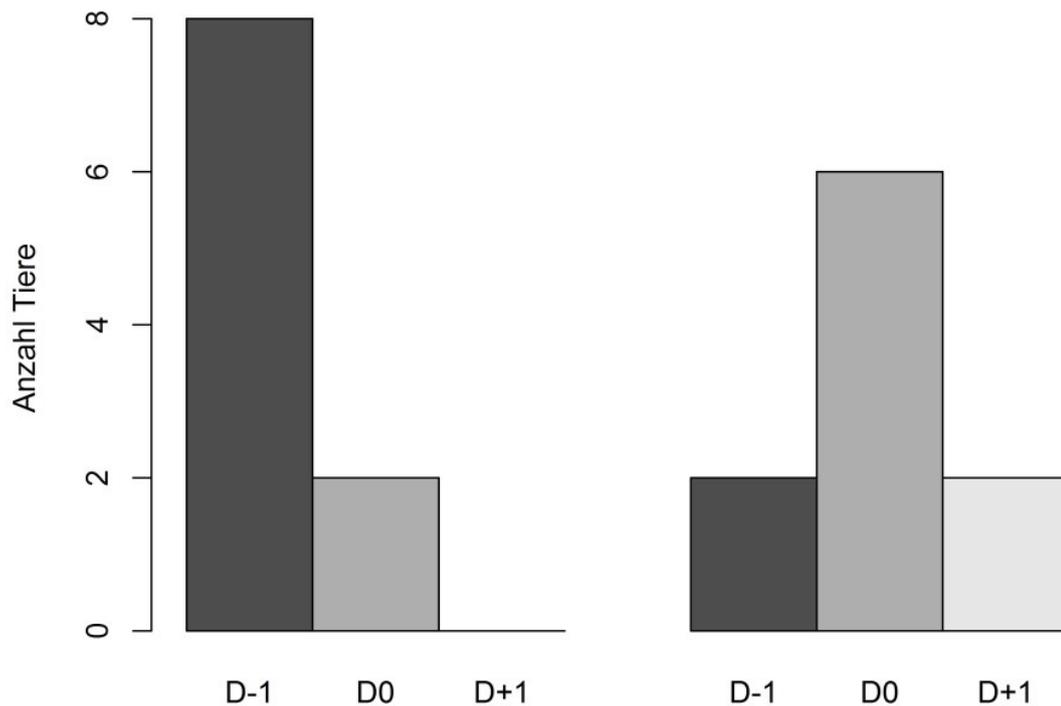


Abbildung IV-50: Zeitraum des Erreichens der maximalen Frequenz der „normalen Haltung“, Kontrollgruppe (links) und Metamizolgruppe (rechts)

5.4.2.2 „abnormale Haltung“

Als „abnormale Haltung“ (Tabelle IV-70) wird „abnormales Stehen“ und „abnormales Liegen“ zusammengefasst. Der Unterschied zwischen KG und MG in der Höhe der Frequenz der „abnormalen Haltung“ an D-1 ist nicht signifikant von Null verschieden (WT).

Tabelle IV-70: Tagesmittelwerte der Frequenz der „abnormalen Haltung“ (in Anzahl/ Stunde)

Tag	Kontrollgruppe					Metamizolgruppe				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
D-1	9	11	11	13	15	9	11	13	15	16
D 0	8	13	14	20	28	7	7	9	14	21
D+1	20	20	23	26	29	14	14	15	18	22

Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75), Tag vor der OP (D-1), Tag der OP (D 0) und Tag nach der OP (D+1)

Am D 0 und D+1 scheint die Zugehörigkeit zur MG ein guter Klassifikator für die Frequenz der „abnormalen Haltung“ zu sein, die AUC liegt am D 0 bei 0,74 und D+1 bei 0,82 (Abbildung IV-51).

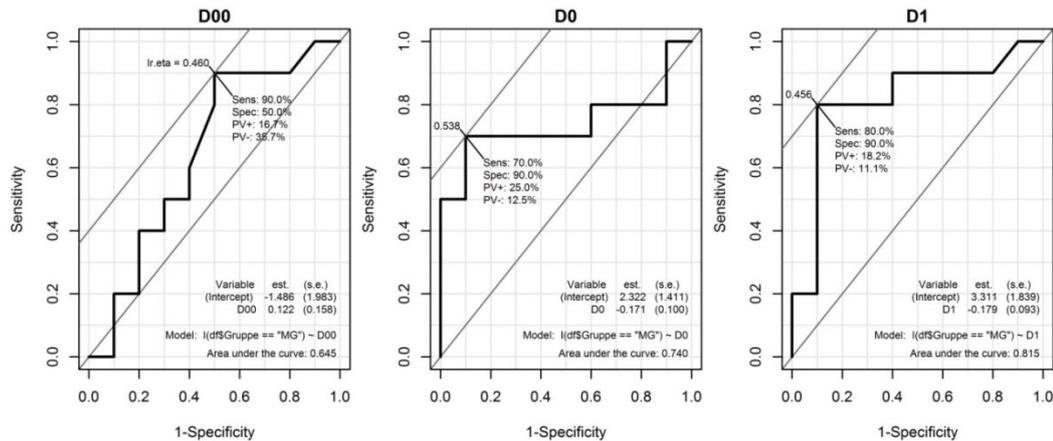


Abbildung IV-51: ROC-Kurven der Frequenz der „abnormalen Haltung“, die Sensitivität und 1-Spezifität der Zugehörigkeit zur Metamizolgruppe als Klassifikator am Tag vor der Operation (D-1=D00), Tag der Operation (D 0) und Tag nach der Operation (D1)

Die MG zeigt postoperativ seltener eine „abnormale Haltung“ als die KG: Die Zugehörigkeit zur MG hat sowohl am D 0 (MLM: -5 ± 2 pro Stunde, bei fixem Basiswert, $p = 0,05$) und am D+1 (MLM: -8 ± 3 pro Stunde, bei fixem Basiswert, $p < 0,01$), als auch über den gesamten postoperativen Verlauf (LMM: -7 ± 2 pro Stunde, bei fixem Basiswert) einen signifikant von Null verschiedenen Einfluss auf die Höhe der Frequenz der „abnormalen Haltung“ (Details: Tabelle IX-8 (Anhang)).

Das Maximum der Frequenz der „abnormalen Haltung“ („abnormale Haltung“_{max}) ist im Median in der MG deutlich niedriger als in der KG (Tabelle IV-71).

Tabelle IV-71: Maximale Frequenz der „abnormalen Haltung“ (in Anzahl/ Stunde)

Gruppe	Maxima der Frequenz der „abnormalen Haltung“				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
KG	20	20	23	26	29
MG	12	14	15	20	27

Kontrollgruppe (KG), Metamizolgruppe (MG), Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75)

Der Unterschied zwischen KG und MG im Zeitraum des Erreichens des „abnormalen Haltung“_{max} ist ebenfalls signifikant von Null verschieden (FT, $p = 0,01$, Abbildung IV-52): In der KG erreichen alle Tiere diesen postoperativ, in der MG nur 60 %.

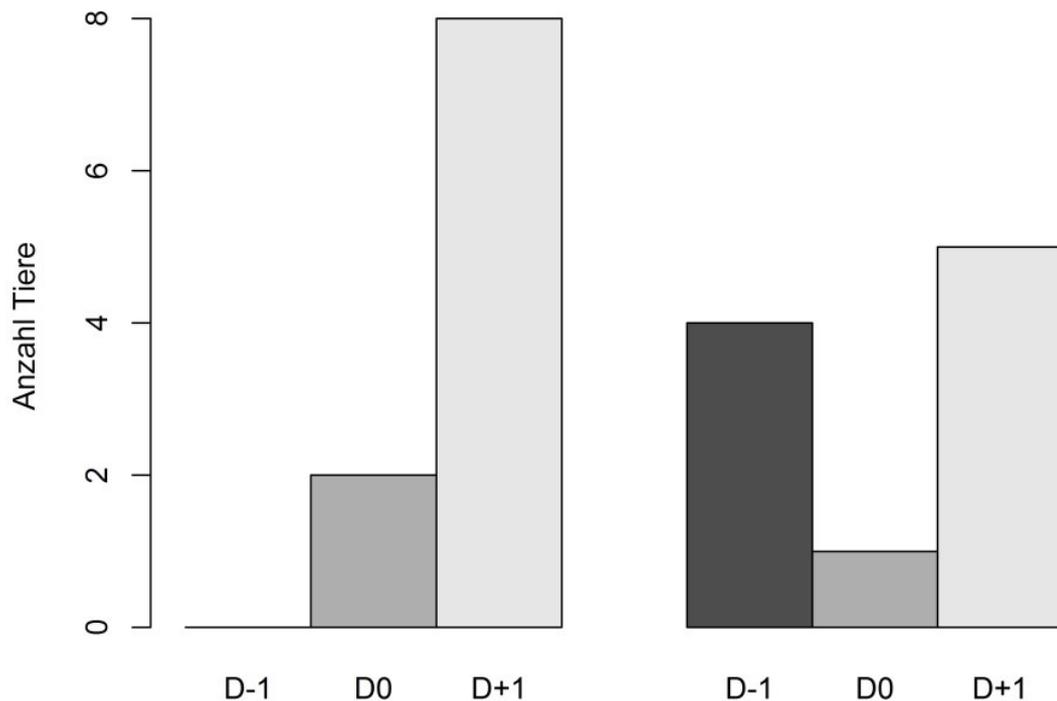


Abbildung IV-52: Zeitraum des Erreichens der maximalen Frequenz der „abnormalen Haltung“, Kontrollgruppe (links) und Metamizolgruppe (rechts)

5.4.2.3 „Liegen“

Der Unterschied zwischen KG und MG in der Höhe der Frequenz des „Liegens“ (Tabelle IV-72) ist an D-1 nicht signifikant von Null verschieden (WT).

Tabelle IV-72: Tagesmittelwerte der Frequenz des „Liegens“ (in Anzahl/ Stunde)

Tag	Kontrollgruppe					Metamizolgruppe				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
D-1	20	21	23	26	26	22	23	24	25	26
D 0	12	17	22	26	28	21	22	23	24	26
D+1	24	26	27	29	29	19	20	25	26	28

Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75), Tag vor der OP (D-1), Tag der OP (D 0) und Tag nach der OP (D+1)

Die Zugehörigkeit zur MG hat weder zu den einzelnen Messzeitpunkten, noch über den gesamten postoperativen Verlauf einen signifikant von Null verschiedenen Effekt auf die Höhe der Frequenz des „Liegens“ (MLM, LMM, Details: Tabelle IX-8 (Anhang)).

Das Maximum der Frequenz des „Liegens“ („Liegen“_{max}) ist im Median in der KG höher als in der MG (Tabelle IV-73).

Tabelle IV-73: Maximale Frequenz des „Liegens“

Gruppe	Maxima der Frequenz des „Liegens“ (Anzahl/ Stunde)				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
KG	24	26	27	29	29
MG	24	24	25	26	28

Kontrollgruppe (KG), Metamizolgruppe (MG), Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75)

Der Unterschied zwischen KG und MG im Zeitraum des Erreichens des „Liegens“_{max} ist nicht signifikant von Null verschieden (FT, Abbildung IV-53): In der KG (70 %) und der MG (50 %) erreichen die meisten Tiere diesen an D+1.

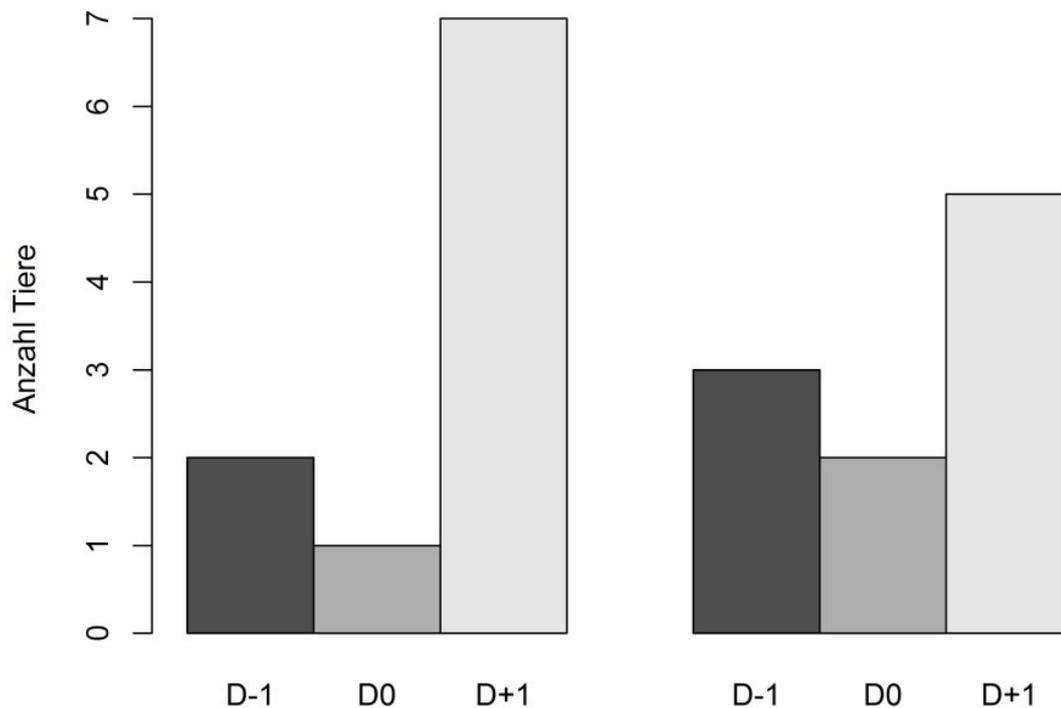


Abbildung IV-53: Zeitraum des Erreichens der maximalen Frequenz des „Liegens“, Kontrollgruppe (links) und Metamizolgruppe (rechts)

5.4.2.3.1 „normale Bauchlage“

Der Unterschied zwischen KG und MG in der Höhe der Frequenz der „normalen Bauchlage“ (Tabelle IV-74) ist an D-1 nicht signifikant von Null verschieden (WT).

Tabelle IV-74: Tagesmittelwerte der Frequenz der „normalen Bauchlage“ (in Anzahl/ Stunde)

Tag	Kontrollgruppe					Metamizolgruppe				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
D-1	5	10	12	15	16	7	9	11	12	17
D 0	1	4	8	13	15	2	9	15	17	19
D+1	1	4	5	10	11	1	6	10	15	23

Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75), Tag vor der OP (D-1), Tag der OP (D 0) und Tag nach der OP (D+1)

Am D 0 und D+1 scheint die Zugehörigkeit zur MG ein guter Klassifikator für die Frequenz der „normalen Bauchlage“ zu sein (AUC an D 0 0,77 und an D+1 bei 0,72) (Abbildung IV-54).

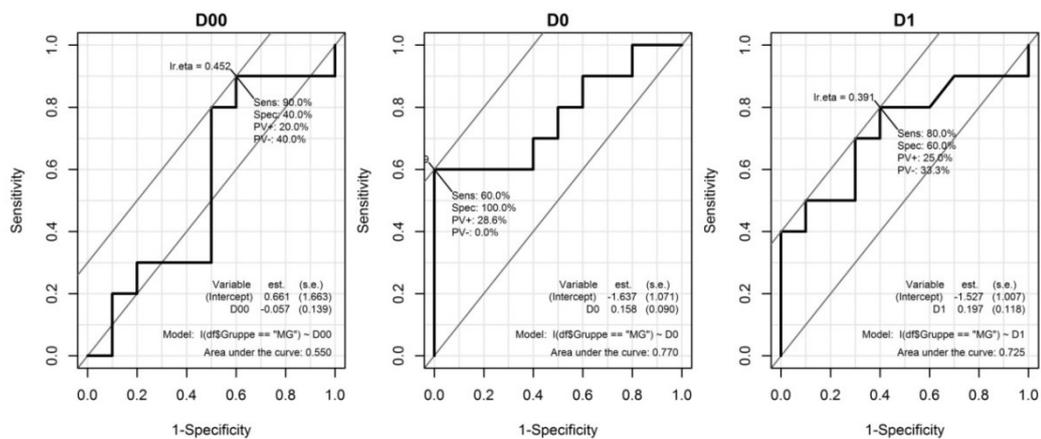


Abbildung IV-54: ROC-Kurven für die Frequenz der „normalen Bauchlage“, die Sensitivität und 1-Spezifität der Zugehörigkeit zur Metamizolgruppe als Klassifikator am Tag vor der Operation (D-1=D00), Tag der Operation (D 0) und Tag nach der Operation (D1)

Postoperativ zeigen die Tiere der MG öfter eine „normale Bauchlage“ als jene der KG: Die Zugehörigkeit zur MG hat am D 0 (MLM: $+5 \pm 2$ pro Stunde, bei fixem Basiswert, $p = 0,05$) und den gesamten postoperativen Verlauf betrachtend (LMM: $+5 \pm 2$ pro Stunde, bei fixem Basiswert) einen signifikant von Null verschiedenen Effekt auf die Höhe der Frequenz der „normalen Bauchlage“ (MLM, LMM, Details: Tabelle IX-8 (Anhang)).

Das Maximum der Frequenz der „normalen Bauchlage“ („normale Bauchlage“_{max}) ist im Median in der MG höher als in der KG (Tabelle IV-75).

Tabelle IV-75: Maximale Frequenz der „normalen Bauchlage“ (in Anzahl/ Stunde)

Gruppe	Maxima der Frequenz der „normalen Bauchlage“				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
KG	10	11	13	15	16
MG	7	12	15	17	23

Kontrollgruppe (KG), Metamizolgruppe (MG), Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75)

Der Unterschied zwischen KG und MG im Zeitraum des Erreichens der „normalen Bauchlage“_{max} ist nicht signifikant von Null verschieden (FT, Abbildung IV-55): In der KG erreichen die meisten Tiere diesen präoperativ (80 %), in der MG ähnlich viele Tiere an D-1, D 0 und D+1.

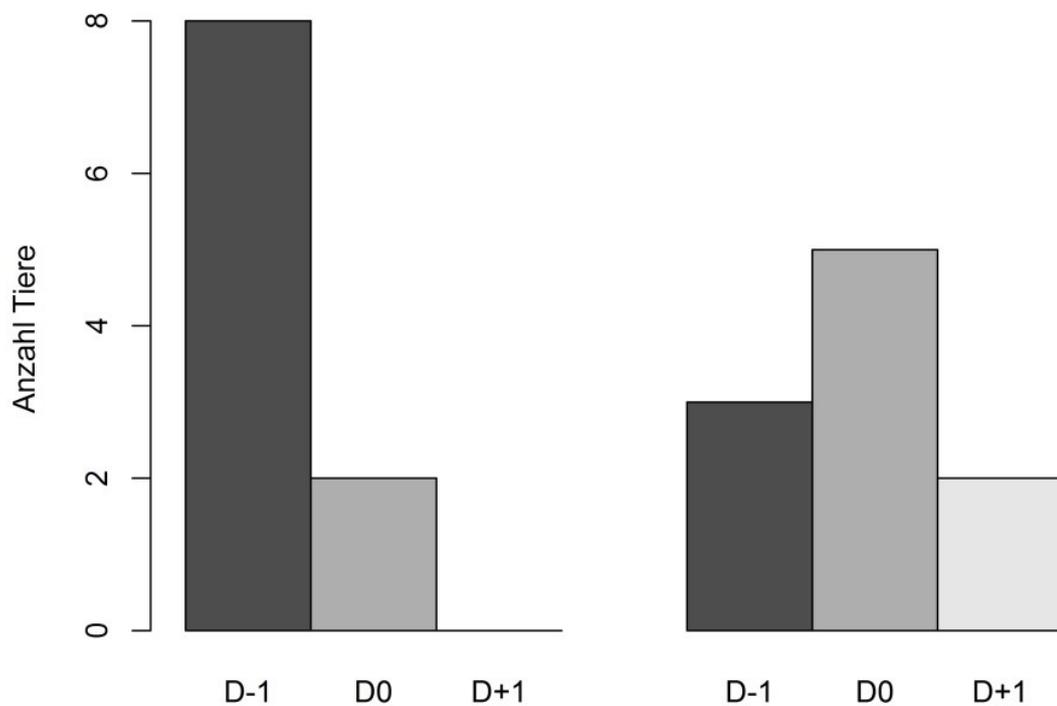


Abbildung IV-55: Zeitraum des Erreichens der maximalen Frequenz der „normalen Bauchlage“, Kontrollgruppe (links) und Metamizolgruppe (rechts)

5.4.2.3.2 „abnormale Bauchlage“

Der Unterschied zwischen KG und MG in der Höhe der Frequenz der „abnormalen Bauchlage“ (Tabelle IV-76) ist an D-1 nicht signifikant von Null verschieden (WT).

Tabelle IV-76: Tagesmittelwerte der Frequenz der „abnormalen Bauchlage“ (in Anzahl/ Stunde)

Tag	Kontrollgruppe					Metamizolgruppe				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
D-1	7	10	11	13	17	9	10	11	13	14
D 0	1	6	11	12	12	6	6	7	10	13
D+1	2	8	16	21	24	4	10	13	16	20

Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75), Tag vor der OP (D-1), Tag der OP (D 0) und Tag nach der OP (D+1)

Die Zugehörigkeit zur MG hat weder zu den einzelnen Messzeitpunkten, noch über den gesamten postoperativen Verlauf einen signifikant von Null verschiedenen Effekt auf die Höhe der Frequenz der „abnormalen Bauchlage“ (MLM, LMM, Details: Tabelle IX-8 (Anhang)).

Das Maximum der Frequenz der „abnormalen Bauchlage“ („abnormale Bauchlage“_{max}) ist im Median in der KG höher als in der MG (Tabelle IV-77).

Tabelle IV-77: Maximale Frequenz der „abnormalen Bauchlage“ (in Anzahl/ Stunde)

Gruppe	Maxima der Frequenz der „abnormalen Bauchlage“				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
KG	3	12	16	21	24
MG	10	12	14	16	20

Kontrollgruppe (KG), **Metamizolgruppe (MG)**, **Median (MED)**, Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75)

Der Unterschied zwischen KG und MG im Zeitraum des Erreichens der „abnormalen Bauchlage“_{max} ist nicht signifikant von Null verschieden (FT, Abbildung IV-56), insgesamt zeigt nur ein Tier diesen an D 0.

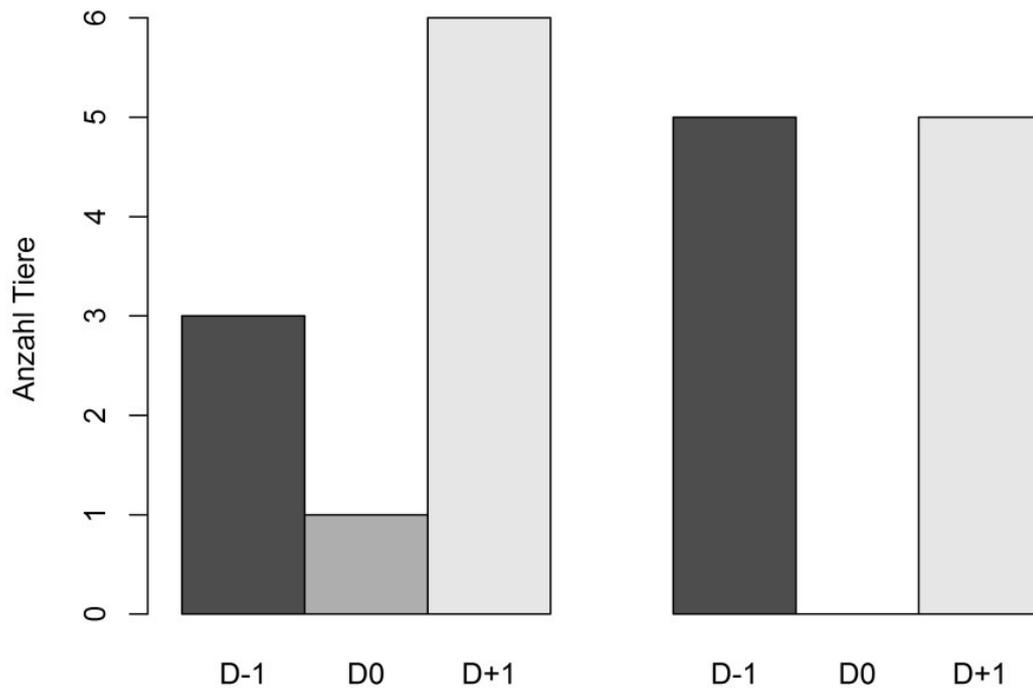


Abbildung IV-56: Zeitraum des Erreichens der maximalen Frequenz der „abnormalen Bauchlage“, Kontrollgruppe (links) und Metamizolgruppe (rechts)

5.4.2.3.3 „Seitenlage“

Der Unterschied zwischen KG und MG in der Höhe der Frequenz der „Seitenlage“ (Tabelle IV-78) ist an D-1 nicht signifikant von Null verschieden (WT).

Tabelle IV-78: Tagesmittelwerte der Frequenz der „Seitenlage“ (in Anzahl/ Stunde)

Tag	Kontrollgruppe					Metamizolgruppe				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
D-1	0	0	0	1	1	0	0	0	2	3
D 0	0	1	2	8	16	0	0	0	2	2
D+1	0	1	5	7	15	0	0	0	1	1

Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75), Tag vor der OP (D-1), Tag der OP (D 0) und Tag nach der OP (D+1)

Am D 0 und D+1 scheint die Zugehörigkeit zur MG ein guter Klassifikator für die Frequenz der „Seitenlage“ zu sein, die AUC liegt bei 0,77 bzw. 0,82 (Abbildung IV-57).

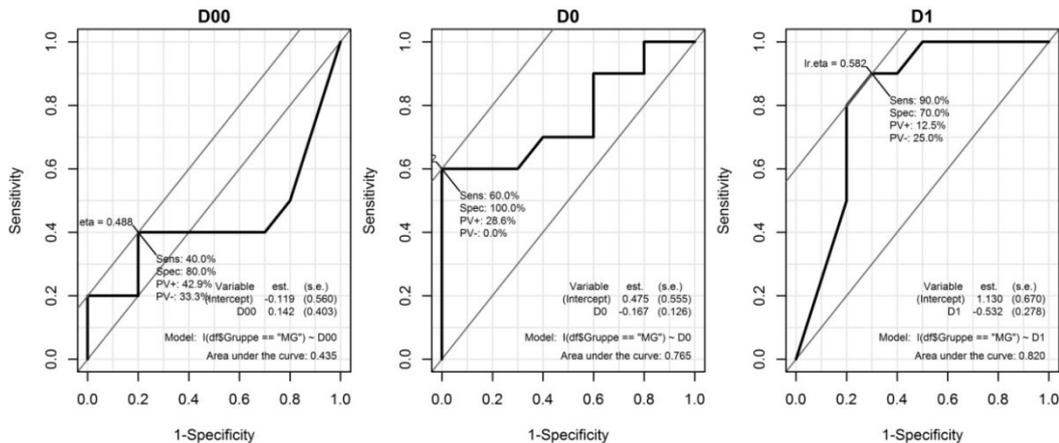


Abbildung IV-57: ROC-Kurven der Frequenz der „Seitenlage“, die Sensitivität und 1-Spezifität der Zugehörigkeit zur Metamizolgruppe als Klassifikator am Tag vor der Operation (D-1=D00), Tag der Operation (D 0) und Tag nach der Operation (D1)

Tiere der MG zeigen postoperativ seltener die Haltung „Seitenlage“ als jene der KG: Die Zugehörigkeit zur MG hat am D+1 (MLM: -5 ± 2 pro Stunde, bei fixem Basiswert, $p = 0,01$) und den gesamten postoperativen Verlauf betrachtend (LMM: -4 ± 2 pro Stunde, bei fixem Basiswert) einen signifikant von Null verschiedenen Einfluss auf die Höhe der Frequenz der „Seitenlage“ (MLM, LMM, Details: Tabelle IX-8 (Anhang)).

Das Maximum der Frequenz der „Seitenlage“ („Seitenlage“_{max}) ist im Median in der KG höher als in der MG (Tabelle IV-79).

Tabelle IV-79: Maximale Frequenz der „Seitenlage“

Gruppe	Maxima der Frequenz der „Seitenlage“ (Anzahl/ Stunde)				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
KG	1	2	6	15	16
MG	0	0	1	3	5

Kontrollgruppe (KG), Metamizolgruppe (MG), Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75)

Der Unterschied zwischen KG und MG im Zeitraum des Erreichens des „Seitenlage“_{max} ist nicht signifikant von Null verschieden (FT, Abbildung IV-58): In der KG erreichen 90 % der Tiere diesen postoperativ, in der MG 60 % der Tiere präoperativ.

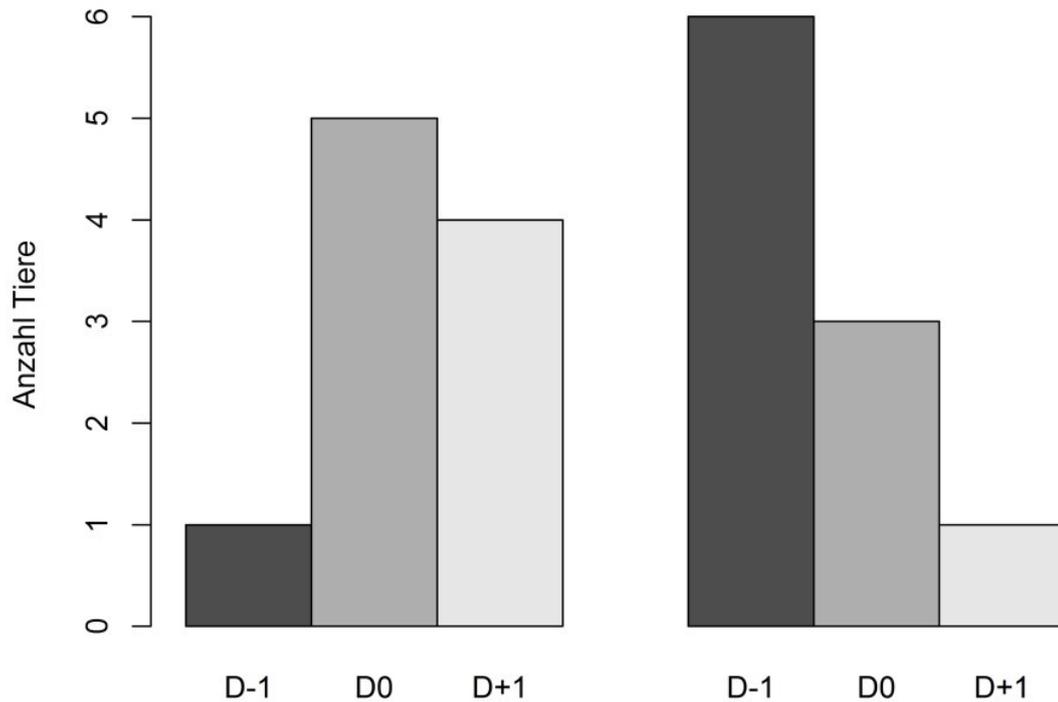


Abbildung IV-58: Zeitraum des Erreichens der maximalen Frequenz der „Seitenlage“, Kontrollgruppe (links) und Metamizolgruppe (rechts)

5.4.2.3.4 „abnormales Liegen“

Als „abnormales Liegen“ wird „abnormale Bauchlage“ und „Seitenlage“ zusammengefasst. Der Unterschied zwischen KG und MG in der Höhe der Frequenz des „abnormalen Liegens“ (Tabelle IV-80) ist an D-1 nicht signifikant von Null verschieden (WT).

Tabelle IV-80: Tagesmittelwerte der Frequenz des „abnormalen Liegens“ (in Anzahl/ Stunde)

Tag	Kontrollgruppe					Metamizolgruppe				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
D-1	9	10	11	13	15	9	11	12	14	16
D 0	8	11	13	16	18	6	6	8	13	20
D+1	18	19	22	24	26	4	11	14	16	20

Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75), Tag vor der OP (D-1), Tag der OP (D 0) und Tag nach der OP (D+1)

Am D+1 scheint die Zugehörigkeit zur MG ein guter Klassifikator für die Frequenz des „abnormalen Liegens“ zu sein, die AUC liegt bei 0,79 (Abbildung IV-59).

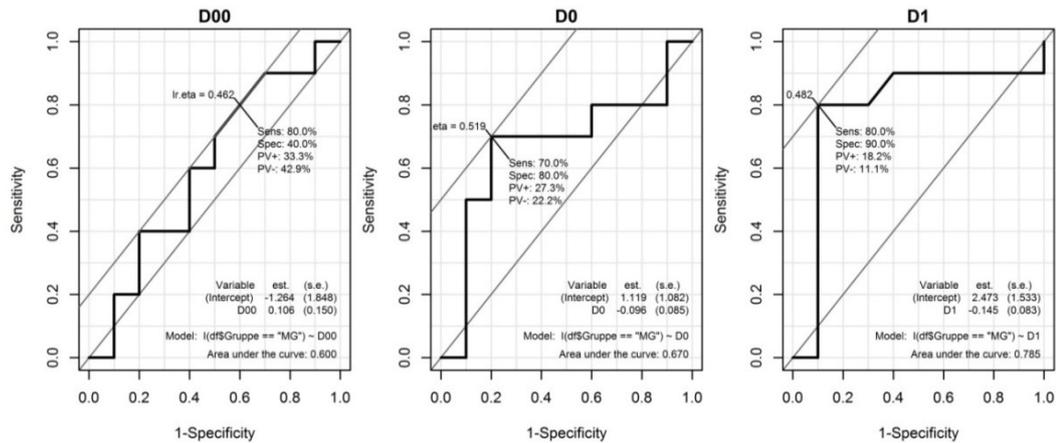


Abbildung IV-59: ROC-Kurven für die Frequenz des „abnormalen Liegens“, die Sensitivität und 1-Spezifität der Zugehörigkeit zur Metamizolgruppe als Klassifikator am Tag vor der Operation (D-1=D00), Tag der Operation (D 0) und Tag nach der Operation (D1)

Die MG zeigt postoperativ seltener die Haltung „abnormales Liegen“ als die KG: Die Zugehörigkeit zur MG hat am D+1 (MLM: -7 ± 3 pro Stunde, bei fixem Basiswert, $p = 0,02$) und über den gesamten postoperativen Verlauf (LMM: -6 ± 2 pro Stunde, bei fixem Basiswert) einen signifikant von Null verschiedenen Effekt auf die Höhe der Frequenz des „abnormalen Liegens“ (MLM, LMM, Details: Tabelle IX-8 (Anhang)).

Das Maximum der Frequenz des „abnormalen Liegens“ („abnormales Liegen“_{max}) ist im Median in der KG höher als in der MG (Tabelle IV-81).

Tabelle IV-81: Maximale Frequenz des „abnormalen Liegens“ (in Anzahl/ Stunde)

Gruppe	Maxima der Frequenz des „abnormalen Liegens“				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
KG	18	19	22	24	28
MG	12	13	14	19	27

Kontrollgruppe (KG), Metamizolgruppe (MG), Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75)

Der Unterschied zwischen KG und MG im Zeitraum des Erreichens des „abnormalen Liegens“_{max} ist nicht signifikant von Null verschieden (FT, Abbildung IV-60): In der KG erreichen 90 % der Tiere diesen postoperativ, in der MG 50 % der Tiere präoperativ.

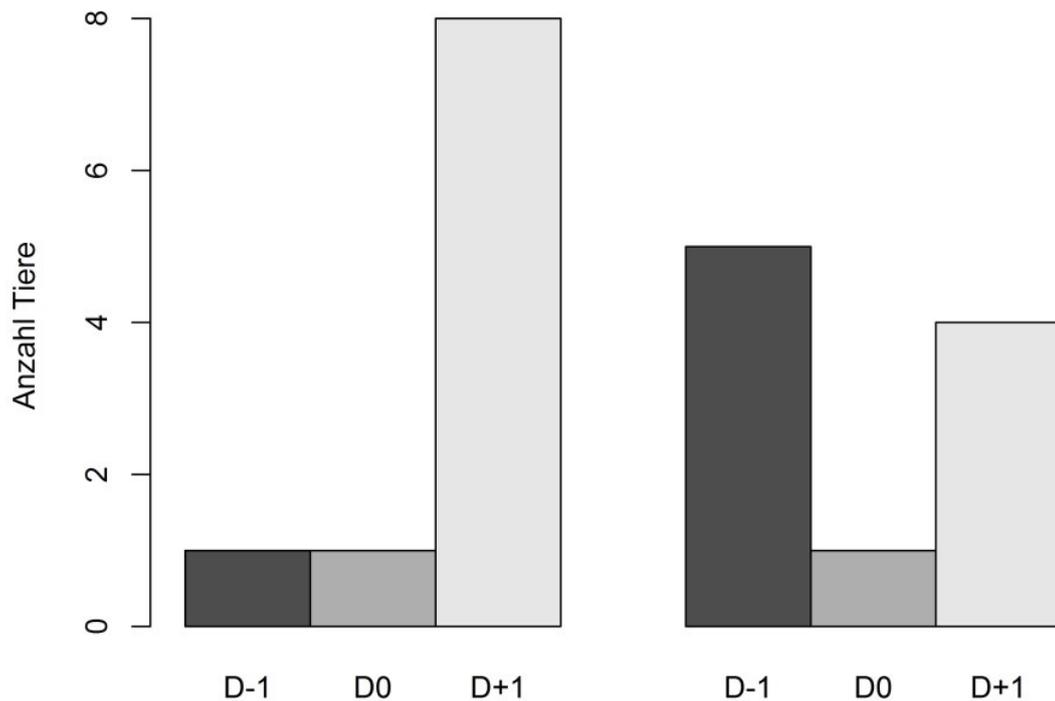


Abbildung IV-60: Zeitraum des Erreichens der maximalen Frequenz des „abnormalen Liegens“, Kontrollgruppe (links) und Metamizolgruppe (rechts)

5.4.2.4 „Stehen“

5.4.2.4.1 „normales Stehen“

Der Unterschied zwischen KG und MG in der Höhe der Frequenz des „normalen Stehens“ (Tabelle IV-82) ist an D-1 nicht signifikant von Null verschieden (WT).

Tabelle IV-82: Tagesmittelwerte der Frequenz des „normales Stehens“ (in Anzahl/ Stunde)

Tag	Kontrollgruppe					Metamizolgruppe				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
D-1	4	5	6	9	10	4	5	6	7	8
D 0	1	3	4	6	10	4	5	5	7	7
D+1	0	1	1	4	4	2	3	5	9	11

Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75), Tag vor der OP (D-1), Tag der OP (D 0) und Tag nach der OP (D+1)

Am D+1 scheint die Zugehörigkeit zur MG ein guter Klassifikator für die Frequenz des „normalen Stehens“ zu sein, die AUC liegt bei 0,81 (Abbildung IV-61).

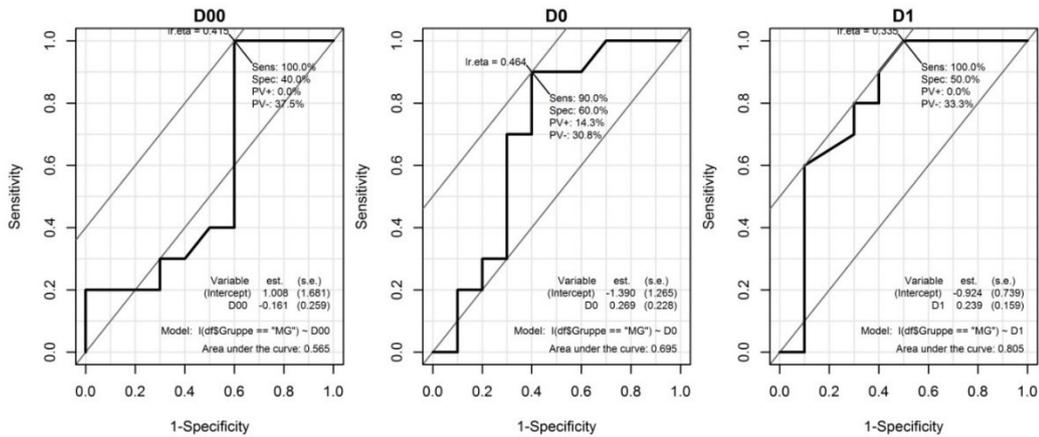


Abbildung IV-61: ROC-Kurven für die Frequenz des „normalen Stehens“, die Sensitivität und 1-Spezifität der Zugehörigkeit zur Metamizolgruppe als Klassifikator am Tag vor der Operation (D-1=D00), Tag der Operation (D 0) und Tag nach der Operation (D1)

Postoperativ zeigt die MG häufiger das Verhalten „normales Stehen“ als die KG: Über den gesamten postoperativen Verlauf (LMM: $+2 \pm 1$ pro Stunde, bei fixem Basiswert) hat die Zugehörigkeit zur MG einen signifikant von Null verschiedenen Effekt auf die Höhe der Frequenz des „normales Stehens“ (Details: Tabelle IX-8 (Anhang)).

Das Maximum der Frequenz des „normalen Stehens“ („normales Stehen“_{max}) ist im Median in der MG höher als in der KG (Tabelle IV-83).

Tabelle IV-83: Maximale Frequenz des „normalen Stehens“

Gruppe	Maxima der Frequenz des „normalen Stehens“ (Anzahl/ Stunde)				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
KG	4	6	6	9	13
MG	5	6	8	9	11

Kontrollgruppe (KG), Metamizolgruppe (MG), Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75)

Der Unterschied zwischen KG und MG im Zeitraum des Erreichens des „normalen Stehen“_{max} ist nicht signifikant von Null verschieden (FT, Abbildung IV-62): In der KG erreichen die meisten Tiere diesen an D-1 (70 %), in der MG ähnlich viele Tiere an D-1, D 0 oder D+1.

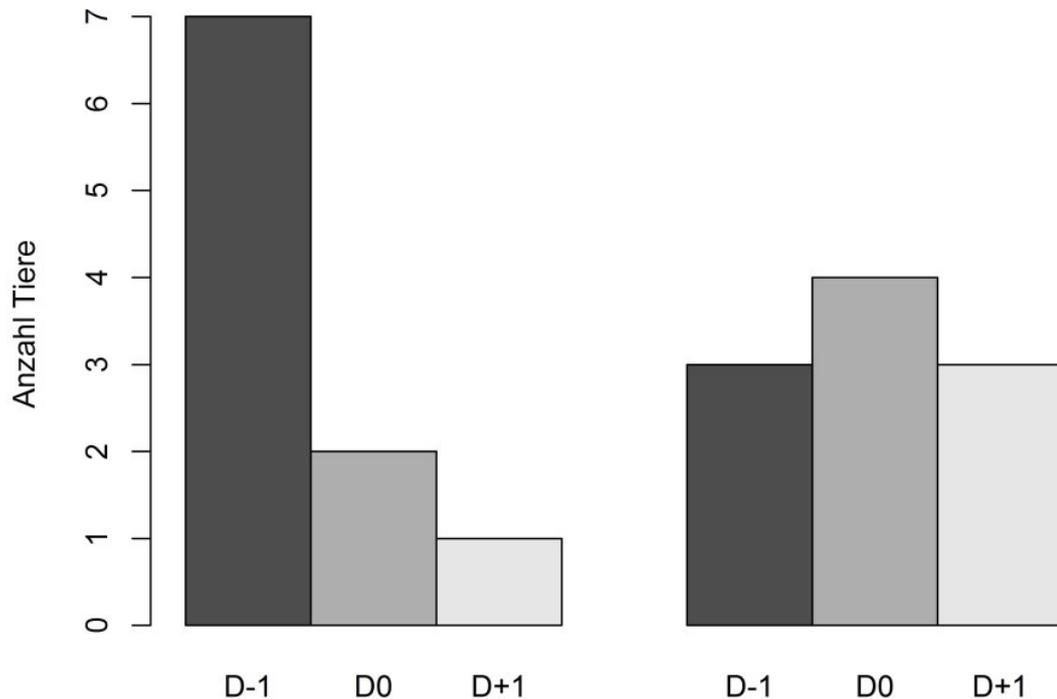


Abbildung IV-62: Zeitraum des Erreichens der maximalen Frequenz des „normalen Stehens“, Kontrollgruppe (links) und Metamizolgruppe (rechts)

5.4.2.4.2 „abnormales Stehen“

Der Unterschied zwischen KG und MG in der Höhe der Frequenz des „abnormalen Stehens“ (Tabelle IV-84) ist an D-1 nicht signifikant von Null verschieden (WT).

Tabelle IV-84: Tagesmittelwerte der Frequenz des „abnormales Stehens“ (in Anzahl/ Stunde)

Tag	Kontrollgruppe					Metamizolgruppe				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
D-1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1
D 0	0	1	2	6	7	0	0	1	2	3
D+1	0	0	1	3	6	0	0	1	1	2

Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75), Tag vor der OP (D-1), Tag der OP (D 0) und Tag nach der OP (D+1)

Am D 0 scheint die Zugehörigkeit zur MG ein guter, wenn auch schwacher, Klassifikator für die Frequenz des „abnormalen Stehens“ zu sein (AUC 0,70, Abbildung IV-63).

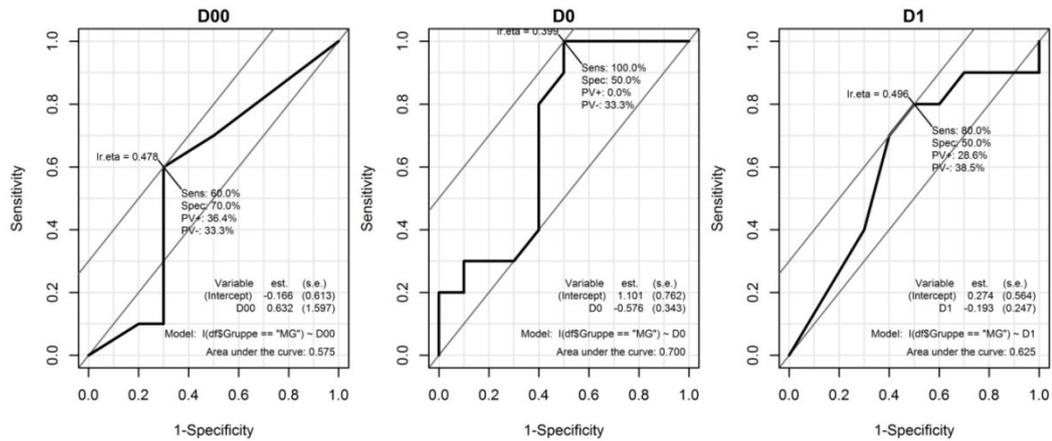


Abbildung IV-63: ROC-Kurven für die Frequenz des „abnormalen Stehens“, die Sensitivität und 1-Spezifität der Zugehörigkeit zur Metamizolgruppe als Klassifikator am Tag vor der Operation (D-1=D00), Tag der Operation (D 0) und Tag nach der Operation (D1)

Die MG zeigt postoperative seltener die Haltung „abnormales Stehen“ als die KG: Die Zugehörigkeit zur MG hat am D 0 (MLM: -2 ± 1 pro Stunde, bei fixem Basiswert, $p = 0,05$) und über den gesamten postoperativen Verlauf (LMM: -1 ± 1 pro Stunde, bei fixem Basiswert) einen signifikant von Null verschiedenen Effekt auf die Höhe der Frequenz des „abnormalen Stehens“ (Details: Tabelle IX-8 (Anhang)).

Das Maximum der Frequenz des „abnormalen Stehens“ (abnormales Stehen_{max}) ist im Median in der KG höher als in der MG (Tabelle IV-85).

Tabelle IV-85: Maximale Frequenz des „abnormalen Stehens“ (in Anzahl/ Stunde)

Gruppe	Maxima der Frequenz des „abnormalen Stehens“				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
KG	0	2	3	6	7
MG	0	1	2	2	2

Kontrollgruppe (KG), Metamizolgruppe (MG), Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75)

Der Unterschied zwischen KG und MG im Zeitraum des Erreichens des „abnormalen Stehens“_{max} ist nicht signifikant von Null verschieden (FT, Abbildung IV-64): In beiden Gruppen zeigen 90 % der Tiere diesen postoperativ, die meisten davon an D 0.

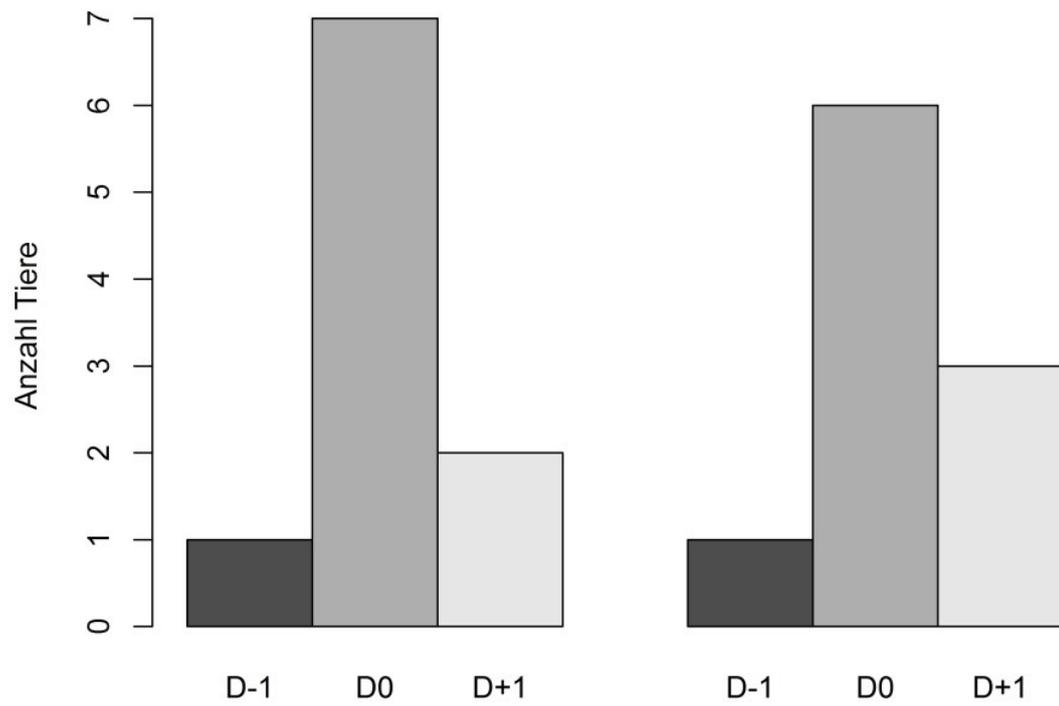


Abbildung IV-64: Zeitraum des Erreichens der maximalen Frequenz des „abnormalen Stehens“, Kontrollgruppe (links) und Metamizolgruppe (rechts)

V DISKUSSION

Die Stichprobenplanung in dieser Studie wurde primär auf die CoC_P ausgelegt. Aussagen über die Brauchbarkeit anderer Parameter in der Schmerzdetektion bei Nabeloperationen am Kalb sind daher nur bedingt möglich: Das Fehlen eines signifikanten Effektes könnte zum einen in einer mangelnden Sensitivität und/ oder Spezifität eines Parameters begründet sein, aber auch an einem unzureichend großen Stichprobenumfang für diese Messgröße liegen.

1. Cortisolkonzentration im Plasma (CoC_P)

Die zusätzliche, präoperative Gabe von Metamizol kann einen Anstieg der CoC_P bei einer Nabelbruchexstirpation zwar nicht vollständig unterdrücken, jedoch tritt ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen in der Höhe der CoC_P im Messverlauf auf: In der MG ist diese geringer als in der KG ($-11.87 \pm 5,09$ nmol/ l bei fixem C_B). In Tabelle V-1 werden die Cortisolkonzentrationen der MG und der KG mit denen von Kälbern vergleichbaren Alters und Geschlechts in zwei anderen Studien mit ähnlichem Studiendesign¹² miteinander verglichen. Bei OFFINGER et al. (2012) wurde die Cortisolkonzentration im Serum (Einheit: ng/ ml) und nicht im Plasma (Einheit nmol/ l) der Kälber bestimmt. Die unterschiedliche, jedoch relativ kurze Lagerung von Serum-/ und Plasmablutproben bis zur Aufbereitung scheint keinen Einfluss auf die Höhe der Cortisolkonzentration zu haben (KLEY und RICK, 1984). Für einen Vergleich von Serum- mit Plasmakonzentrationen von Cortisol muss jedoch zunächst eine Umrechnung der Einheit erfolgen ($\text{ng/ ml} : 10 \times 27,856 = \text{nmol/ l}$). Auch nach HEFTI et al. (2012) wird durch die Anästhesie eine signifikante, bis zum Ende der Narkose anhaltende Erhöhung des CoC_P verursacht. Ob die Kälber zusätzlich am Nabel operiert werden oder nicht, hat dabei keinen signifikanten Effekt auf die Höhe der CoC_P (HEFTI et al., 2012). OFFINGER et al. (2012) interpretieren einen solchen schmerzentskoppelten, unvermeidbaren Anstieg der CoC_B bei Kälbern als nicht zwingend negativen Operationsstress. Gegenüber der Studie von HEFTI et al.

¹ HEFTI et al. (2012): Analgesie: 0,5 mg/ kg KM Meloxicam i.v. präoperativ, Sedation: 0,2 mg/ kg KM Xylazin i.m., Einleitung: 2 mg/ kg KM Ketamin i.v., Aufrechterhaltung et Iso 1,2 ± 0,21 %, Tiere in Rückenlage;

² OFFINGER et al. (2012): Analgesie: 2,2 mg/ kg KM Flunixin i.v. präoperativ, Sedation: 0,1 mg/ kg KM Xylazin i.m., Einleitung: 2 mg/ kg KM Ketamin i.v., Aufrechterhaltung Iso_{Verd} 1,5 – 2 %, + Lokalanästhesie 2% Procain

(2012) entspricht der Konzentrationsverlauf der KG weitgehend dem von am Nabel operierten Tieren und jener der MG der von Kälbern, welche nur anästhesiert werden (Tabelle V-1). Einzig der nach HEFTI et al. (2012) schon unter der Narkose beginnende Abfall der CoC_P bei lediglich anästhesierten Tieren (-5,8 nmol/ l), wird in der MG erst postoperativ verzeichnet. Bei OFFINGER et al. (2012) ist der C_B deutlich höher als der von Kälbern bei HEFTI et al. (2012) und jenen in unserer Studie. Vergleicht man den intraoperativen Anstieg der CoC_B im Verhältnis zum C_B bei OFFINGER et al. (2012) mit jenem in der KG und der MG, so liegt deren Höhe zwischen diesen beiden Gruppen. Im Vergleich zur KG erfolgt bei OFFINGER et al. (2012) ein deutlich geringerer intraoperativer Anstieg und rascherer postoperativer Abstieg der CoC_B .

Tabelle V-1: Gegenüberstellung der Cortisolkonzentrationen im Blut (in nmol/ l) ähnlicher Studien, bei denen Kälber am Nabel operiert werden

Metamizolstudie			(OFFINGER et al., 2012)		(HEFTI et al., 2012)		
Zeitpunkt	KG (MED)	MG (MED)	Zeitpunkt	(MEAN)	Zeitpunkt	Operierte Tiere (MED)	Nur anästhesierte Tiere (MED)
HS -60	5	6	In Ruhe (Stall)	14	9 Uhr (D-1)	9	9
HS + 5	24	16	HS	42	HS + 10	37	25
HS + 30	55	29	HS + 30	78	HS+23/ E		19
HS + 60	45	33	HS +65/ E	72	HS+64/ E	42	
HS +150	39	12	HS+125	28			
HS +510	15	12					

Kontrollgruppe (KG), Metamizolgruppe (MG), Median (MED), Mittelwert (MEAN), Hautschnitt (HS)

Sowohl die in der MG im Vergleich zur KG niedrigere CoC_P im Verlauf der Nabelbruchexstirpation, als auch das im Median in der KG um das 1,6-fach höhere CoC_{Pmax} (KG: 59,30 nmol/ l, MG: 37,88 nmol/ l), ebenso wie die raschere Abnahme des Plasmacortisolspiegels nach dem chirurgischen Eingriff in der MG (signifikanter Unterschied: Zeitpunkt des CoC_{Pmax} bei > 90 % in MG intraoperativ, bei > 50 % in KG postoperativ) weisen auf einen reduzierten Disstress der Tiere durch die zusätzliche präoperative Gabe von Metamizol hin, vor allem in der frühen postoperativen Phase.

2. Intraoperative Parameter

Während der Nabeloperation sind die Blutwerte aller Tiere im Referenzbereich, einzig die Glucosekonzentration ist in beiden Gruppen intraoperativ etwas erhöht. Dies kann auf die Wirkung von Xylazin und den operationsbedingten Stress zurückgeführt werden. Xylazin induziert als α_2 -Agonist eine verminderte Insulinproduktion des Pankreas, was zu einem Anstieg des Blutzuckerspiegels führt (ERHARDT, 2012a). Die $e_t\text{CO}_2$ -Konzentration, die $p\text{SO}_2$ und die KT liegen während der gesamten Anästhesie innerhalb physiologischer Grenzen. Dies spricht für die Anwendung einer IPPV- unterstützten Beatmung unter Isoflurananästhesie, und einer externen Wärmezufuhr bei Bauchhöhlenoperationen am Kalb. Während die Bewegungslosigkeit während Inhalationsnarkosen keinen Rückschluss auf die Antinozizeption zulässt (ZBINDEN et al., 1994; OFFINGER et al., 2012), liefert die Beobachtung doch wichtige Anhaltspunkte für die Beurteilung der Narkosetiefe (ARRAS et al., 2001; MARTÍN-CANCHO et al., 2003). Bei der intraoperativen Prozedurbewertung wurde nur einmal eine Reaktion festgestellt, und zwar im Operationsfeld bei einem Tier der KG. Die beim Schneiden des Peritoneums aufgetretene Muskelzuckung war örtlich begrenzt und nur lokal reproduzierbar. Dies entspricht am ehesten einer reaktiven Muskelzuckung aufgrund einer direkten Stimulation efferenter motorischer Nervenfasern (POECK, 1992). In beiden Gruppen sind der Lid- und Zwischenklauenreflex intraoperativ überwiegend erloschen und die Tiere weisen einen zentral stehenden Bulbus bei halbdilatierter Pupille auf. Das überwiegende Fehlen von Abwehrreaktionen, der Reflexstatus und der Bulbusstand der Kälber sind im Einklang mit den Anzeichen eines chirurgischen Toleranzstadiums bei am Nabel operierten Kälbern anderer Studien (HEFTI et al., 2012, OFFINGER et al., 2012). Es kann daher bei allen Tieren der KG und MG von einer adäquaten Anästhesietiefe bei einer durchschnittlichen $e_t\text{Iso}$ von 1,4 % ausgegangen werden.

2.1 Herzfrequenz (HR)

Die HR in dieser Studie und bei unter ähnlichen Anästhesieregimen am Nabel operierten Kälbern in den Studien von OFFINGER et al. (2012) und HEFTI et al. (2012) sind in Tabelle V-2 dargestellt.

Tabelle V-2: Gegenüberstellung der Herzfrequenz (in Schläge/ min) ähnlicher Studien, bei denen Kälber am Nabel operiert werden

Metamizolstudie			(OFFINGER et al., 2012)		(HEFTI et al., 2012)		
Zeitpunkt	KG (MED)	MG (MED)	Zeitpunkt	(MEAN)	Zeitpunkt	Operierte Tiere (MED)	Nur anästhesierte Tiere (MED)
HS -3 bis -1	80	86	Ruhe (Stall)	84	CT	93	76
HS	78	85	HS	90			
HS +1	76	85			HS+1	93	84
HS+5/ UP1	76	83			HS+5	91	82
HS+10/ PS0	74	81			HS + 10	88	81
HS+15/ PS5	74	79	HS+15	92			
					HS+23 (Ende)		78
HS+30/ NPF6	68	78	HS+30	89			
HS+50/ E0	69	78	HS+65	88	HS +64 (Ende)	92	

Kontrollgruppe (KG), Metamizolgruppe (MG), Median (MED), Mittelwert (MEAN), Unterhaut präparieren (UP), Peritoneum schneiden (PS), Naht Peritoneum + Faszie (NPF), Hautnaht (NH), Ende (E), Hautschnitt (HS)

Zwischen der KG und der MG ist im Verlauf der Nabelbruchexstirpation kaum ein Unterschied in der medianen HR erkennbar. Relativ zum intraoperativen Durchschnitt und unter Berücksichtigung mehrerer Einflussfaktoren ist anhand der Grafik des GAM (Abbildung IV-6, Details: Tabelle IX-7 (Anhang)) jedoch ab der Naht des Peritoneums und der Faszie ein deutlicher Unterschied zwischen den Gruppen im Trend der HR sichtbar: In der MG bleibt sie konstant, während sie in der KG bis zum Ende der Operation kontinuierlich ansteigt. Ein direkter Vergleich dieser Beobachtung mit den Verläufen der HR in anderen Studien ist aufgrund der unterschiedlichen statistischen Verfahren nicht möglich. Dennoch ist es interessant, die verschiedenen Trends der HR bei den Studien zu vergleichen: Zwischen dem Zeitpunkt HS +10 Minuten und dem Ende der Anästhesie steigt bei operierten Tieren nach HEFTI et al. (2012) die mediane HR wieder an, während sie bei lediglich anästhesierten Tieren weiter abfällt (Tabelle V-2). Somit gleicht der anhand des GAM erfasste Trend der HR der KG eher dem Verlauf der medianen HR von operierten Tieren in der Studie von HEFTI et al. (2012), während jener der MG eher dem von ausschließlich anästhesierten Tieren entspricht. Der Verlauf der mittleren HR von Kälbern, welche nach OFFINGER et al. (2012) unter Einfluss

von Flunixin und zusätzlicher Lokalanästhesie am Nabel operiert werden, ähnelt dem Trend der MG im GAM und dem Verlauf der medianen HR lediglich anästhesierter Tieren nach HEFTI et al. (2012). HIRATA et al. (2012) weisen nach, dass die chirurgische Manipulation bei Bauchhöhlenoperationen zu einer Reduktion der HR aufgrund des hierdurch ausgelösten vagalen Reflexes führt. Das initiale Absinken der HR kann auf die kardiopulmonär depressive Wirkung der unter diesem Anästhesieregime angewendeten Pharmaka zurückgeführt werden (RINGS und MUIR, 1982, KERR et al., 2007, OFFINGER et al., 2012). Gerade Xylazin bedingt initial einen Abfall der HR und des BD (PICAVET et al., 2004). Durch das Verbringen in Rückenlage wird das Herzkreislaufsystem zusätzlich belastet (KERR et al., 2007, OFFINGER et al., 2012).

2.2 Mittlerer arterieller Blutdruck (MAD)

Anhand der Grafik des GAM ist kein Unterschied zwischen den Versuchsgruppen im Trend des MAD in Relation zum intraoperativen Mittel erkennbar (Abbildung IV-6). Der MAD in dieser Studie und bei unter ähnlichen Anästhesieregimen am Nabel operierten Kälbern in den Studien von OFFINGER et al. (2012) und HEFTI et al. (2012) ist in Tabelle V-3 dargestellt.

Tabelle V-3: Gegenüberstellung des mittleren arteriellen Blutdrucks (in mmHg) ähnlicher Studien, bei denen Kälber am Nabel operiert werden

Metamizolstudie			(OFFINGER et al., 2012) abgelesen aus Schaubild		(HEFTI et al., 2012)		
Zeitpunkt	KG (MED)	MG (MED)	Zeitpunkt	(MEAN)	Zeitpunkt	Operierte Tiere (MED)	Nur anästhesierte Tiere (MED)
HS -3 bis -1	46	40	Stall	~105	CT	51	49
HS	53	50	HS	~95			
HS +1	55	46			HS+1	53	48
HS+5/ UP1	54	52			HS+5	63	44
HS+10/ PS0	62	61			HS + 10	70*	47*
HS+15/ PS5	70	66	HS+15	~110			
					HS+23/ E		55*
HS+30/ NPF6	72	67	HS+30	~108			
HS+45/ NH3	79	71	HS+45	~119			
HS+50/ E0	82	72	HS+65/ E	~121	HS+64/ E	88*	

Kontrollgruppe (KG), Metamizolgruppe (MG), Median (MED), Mittelwert (MEAN), Hautschnitt (HS), Ende (E), *signifikante Unterschiede innerhalb der Studie

Bei der Betrachtung der Mediane des MAD fällt auf, dass dieser in KG und MG erst ab der zehnten Minute nach HS stabil über 60 mmHg liegen (Tabelle V-3). Im Verlauf ähnelt dies den unter Spontanatmung operierten Tieren bei HEFTI et al. (2012). Bei Ausbleiben eines noxischen Reizes bleibt der MAD nach HEFTI et al. (2012) sogar konstant unter 60 mmHg. Im medianen MAD unterscheidet sich die MG somit ab der zehnten Minute nach dem HS deutlich von nur anästhesierten Tieren. Wie bereits bei der HR erörtert, wirken viele Einflussfaktoren während einer Nabeloperation auf das Herz- und Blutkreislaufsystem von Kälbern ein: Zum einen führt die Rückenlage zu einer kardiopulmonären Depression (CAMPBELL et al., 1979), daneben hat Isofluran eine starke vasodilatatorische Wirkung bei Kälbern (KERR et al., 2007), vor allem bedingt jedoch Xylazin initial ein starkes Absinken des BD (PICALET et al., 2004). Da der BD-Abfall auch bei spontanatmenden Tieren auftritt, spricht dies gegen einen IPPV induzierten Abfall des BD aufgrund umgekehrter Druckverhältnisse, welcher von SHAWLEY und MANDSAGER (1990) beschrieben wird. Die Kälber in der Studie von OFFINGER et al. (2012) haben hingegen einen vergleichsweise hohen MAD, dies könnte in der nur in dieser Studie erfolgten intraoperativen Flüssigkeitssubstitution begründet

sein. Auch die bei Kälbern in der Studie von OFFINGER et al. (2012) auftretende respiratorische Azidose kann nach BERCHTOLD et al. (2005) einen Anstieg des MAD aufgrund des erniedrigten $p\text{H}$ bei gleichzeitig erhöhtem $p_a\text{CO}_2$ hervorrufen. Auffällig ist, dass Tieren mit hohem initialen BD-Abfall Xylazin relativ hochdosiert (0,2 mg/ kg KM) verabreicht wurde, während Tiere mit geringem BD-Abfall Xylazin relativ niedrig dosiert (0,1 mg/ kg KM) appliziert bekamen.

2.3 Aufwachphase

In der Aufwachphase dauert es in der MG im Vergleich zur KG tendenziell etwas länger bis erstes Schlucken und erstes Kopfbeugen erfolgt (MG: MED 10 Minuten, KG: MED 7 Minuten). Ungefähr zehn Minuten vergehen auch bei HEFTI et al. (2012) bis ein entsprechendes Verhalten gezeigt wird. Auffällig ist, dass in unserem Versuch der erste Aufstehversuch frühestens fünf Minuten nach dem ersten Kopfbeugen erfolgt. Dies dauert länger als bei den Kälbern nach HEFTI et al. (2012), welche simultan mit dem ersten Kopfbeugen den ersten Aufstehversuch wagen. Nur ein Unterschied zwischen der KG und der MG im Zeitpunkt des Auftretens von spezifischem Verhalten in der Aufwachphase ist signifikant: Die MG braucht länger als die KG bis wieder eine stabile Brustlage eingenommen wird. Im Median können Tiere der MG und KG innerhalb von 30 Minuten nach Anästhesieende wieder sicher stehen. Dies liegt innerhalb des postoperativen Zwei Stunden Fensters von OFFINGER et al. (2012), welches bei einer schnellen und sanften Rekonvaleszenz einer Narkose für dieses letzte Stadium der Aufwachphase eingeräumt wird.

3. Prä- und postoperatives Monitoring

3.1 Körpermassenzu- und Tränkeaufnahme

Weder die tägliche Tränkeaufnahme, noch die Zunahme an Körpergewicht scheint durch die zusätzliche Gabe von Metamizol bis sieben Tage postoperativ beeinflusst zu werden. HEINRICH et al. (2010) können ebenfalls keinen Zusammenhang in der Tränke- oder Futteraufnahme und MOLONY et al. (1995) sowie GRONDAHL-NIELSEN et al. (1999) in der Zunahme an Körpermasse und der Schmerztherapie aufdecken. Es wurde bisher nicht untersucht, ob Nabeloperationen unter herkömmlichen Anästhesieregimen zu einer verminderten Körpermassenzu- und Tränkeaufnahme im Vergleich zu Kontrolltieren führt. Das präoperative Fasten der Tiere könnte hierbei von Bedeutung sein. Die Differenz des schmerzhaften

Stimulus zwischen KG und MG reicht erwiesener Maßen nicht aus, um Unterschiede in den grundlegenden physiologischen Stoffwechselprozessen bei am Nabel operierten Kälbern zu bewirken.

3.2 Auswertung des Schmerzbogens

Die CSU IACUC empfiehlt bei der Evaluierung von Schmerz anhand von Schmerzbögen neben der Beurteilung des Wundbereiches (Reaktion auf Palpation, Schwellung, Wärme) auch das Temperament des Tieres, also den Willen zur Interaktion mit dem Menschen, mit zu berücksichtigen (STASIAK et al., 2003). In der Kleintiermedizin sind solche, häufig sehr komplexen Schmerzbögen wie der „Glasgow Composite Measure Pain Scale“ längst etabliert und wurden bereits mehrfach modifiziert und validiert (HOLTON et al., 2001, MORTON et al., 2005, REID et al., 2007, MURRELL et al., 2008). Hunde und Katzen teilen ihren Schmerz gerne dem Menschen mit, im Gegensatz dazu versucht das Rind als Fluchttier nach WEARY et al. (2006) instinktiv seine Schwäche dem „Raubtier Mensch“ gegenüber zu verbergen, um seine Angreifbarkeit nicht zu erhöhen. Bei der Validierung des postoperativen Schmerzes von Schafen haben MURDOCH et al. (2013) daher Schwierigkeiten, das dem Mensch gegenüber gezeigte, kaum gestörte Verhalten der Tiere zu interpretieren; der Mangel an Vergleichsstudien erschwere dies zusätzlich. Der Komfortzustand der Schafe, die Reaktion auf Palpation der Wunde, die Futter- und Wasseraufnahme, sowie die Herz- und Atemfrequenz werden von MURDOCH et al. (2013) bewertet und in einem gesamtheitlichen Schmerzscore mit einer Skala von 1-10 zusammengefasst: Tiere unter Schmerzmitteltherapie haben postoperativ einen niedrigeren und stabileren Schmerzscore (ca. 1,2 bis 2,2) als Tiere ohne Schmerztherapie (ca. 1,5 bis 4), nur 10 Stunden nach dem Eingriff ist dieser Unterschied jedoch signifikant. Bei Hunden oder Katzen wird häufig der Schmerz des Tieres anhand einer VAS beurteilt³: In dem Schmerzbogen wird das generelle Allgemeinbefinden des Tieres gesamtheitlich evaluiert, dies beinhaltet die Reaktion auf die Ansprache und das Handling durch den Menschen, sowie die Reaktion auf die Palpation der Wundregion (BRODBELT et al., 1997, ROCHLITZ et al., 1998). FIRTH und HALDANE (1999) beziehen darüber hinaus noch videogestützte Verhaltensbeobachtungen in ihren Schmerzbogen mit ein. Sowohl die

³ VAS-Werte können ohne (0-10) oder mit Maßeinheit (0-100 mm) quantifiziert werden. Der Übersicht halber werden im Folgenden VAS-Werte in erstgenannter Form dargestellt.

Verhaltensparameter einzeln betrachtet, als auch der gesamtheitliche Schmerzscore stehen nach FIRTH und HALDANE (1999) bei ovariohysterektomierten Hunden in direkter Verbindung mit der analgetischen Abdeckung der Tiere. Aufgrund der Fluchttierproblematik haben wir uns entschieden, in unserem Schmerzbogen die Verhaltensweisen der Kälber auf den verschiedenen Ebenen der Tier-Mensch-Interaktion einzeln zu evaluieren (VAS: keine Interaktion, ..., Palpation der Wunde: Stärkste Interaktion). Wir erhoffen uns so ein möglichst genaues Bild des Schmerzes der Tiere zu erhalten und im Idealfall eventuell auftretendes Übersprungverhalten zu erkennen. Außerdem erleichtert dies die Vergleichbarkeit mit zukünftigen Studien.

3.2.1 Visuelle Analogskala (VAS)

Zwischen beiden Gruppen tritt ein signifikanter Unterschied in der Höhe der VAS-Werte im postoperativen Verlauf der Nabelbruchexstirpation auf: In der MG ist diese geringer als in der KG ($-0,41 \pm 0,16$). Auch das VAS-Wert_{max} ist in der MG im Median geringer als in der KG (KG MED: 4,9 und MG MED: 3,4). Beide Gruppen unterscheiden sich im Trend der medianen VAS-Werte ab 4,5 Stunden postoperativ bis zum Aufzeichnungsende (28,5 Stunden nach dem Eingriff): In der MG nimmt der mediane VAS-Wert kontinuierlich ab, in der KG bleibt er auf einem konstant hohen Niveau. Bei der letzten Beobachtung (15:30 Uhr an D+1) ist der VAS-Wert in der KG im Median um das 2,6-fache höher als in der MG. Die zusätzliche Gabe von Metamizol kann somit den anhand der VAS erfassten, offensichtlichen Schmerz der Tiere signifikant reduzieren, führt jedoch nicht zu einer vollständigen postoperativen Schmerzfreiheit. Es ist allerdings fraglich, ob bei einem adäquaten Analgesieregime ein solcher Zustand überhaupt zu erwarten ist, da dies selbst unter der Anwendung von Opioiden nicht gelingt (BRODBELT et al., 1997, ROCHLITZ et al., 1998): Trotz der präoperativen Gabe von Buprenorphin oder Ketoprofen weisen ovariohysterektomierte Katzen nach ROCHLITZ et al. (1998) postoperativ mindestens einen VAS-Wert von 2,5 auf; erst ab einem VAS-Wert von 5 sei jedoch eine erneute Schmerzmittelgabe indiziert. Mit einem medianen VAS_{max} von 4,9 wird dieser Zustand nur in der KG annähernd erreicht. BRODBELT et al. (1997) vergleichen die Wirkung von Morphin und Buprenorphin als postoperatives Analgetikum bei arthrotomierten Hunden: Alle Tiere haben postoperativ einen VAS-Wert von ca. 3 bis 4. Ein VAS-Wert unter 4 gilt nach BRODBELT et al. (1997) als Anhaltspunkt einer adäquaten Analgesie,

dies qualifiziere beide Pharmaka für die postoperative Schmerzausschaltung. Das mediane VAS_{\max} der MG liegt unter 4, während jenes der KG diesen Schwellenwert überschreitet. Aufgrund der bereits erwähnten speziesspezifischen Unterschiede, der unterschiedlichen Eingriffe, aber auch weil andere Parameter wie die Reaktion auf Handling und Palpation in die Beurteilung anhand der VAS in den Studien von BRODBELT et al. (1997), ROCHLITZ et al. (1998) mit einfließen, sind deren Grenzwerte nicht direkt auf diese Studie übertragbar. Die VAS-Werte sprechen aber dafür, dass selbst die einmalige, präoperative Gabe von Metamizol (zusätzlich zu Meloxicam) den offensichtlichen Schmerz von Kälbern nach einer Nabelbruchexstirpation effektiv reduziert.

3.2.2 Reaktion auf den Untersucher

In beiden Gruppen wird postoperativ vom Großteil der Tiere ein aufmerksames und munteres oder ruhiges Verhalten dem Untersucher gegenüber an den Tag gelegt. Ein reduziertes oder höhergradig gestörtes Allgemeinbefinden wird kaum gezeigt. Tiere der KG zeigen im Vergleich zur MG tendenziell mehr munteres, waches Verhalten und spontanes Aufstehen bei der Interaktion mit dem Untersucher und weniger ruhiges, aufmerksames Allgemeinbefinden mit Aufstehen erst auf Zuspruch. Der Unterschied zwischen den Gruppen in der relativen Häufigkeit der letztgenannten Reaktion auf den Untersucher (relative Häufigkeit KG: 0,20 und MG: 0,35) ist signifikant. Wegen des bereits erwähnten arttypischen Verhaltens (WEARY et al., 2006, MURDOCH et al., 2013), aber auch aufgrund der nur marginalen Unterschiede zwischen den Gruppen, ist eine Wertung dieser Ergebnisse kaum möglich. Sowohl ein munteres, als auch ein ruhiges Allgemeinbefinden wird als klinisch unauffällig interpretiert und kann darüber hinaus auch mit der Rekonvaleszenz der Narkose zusammenhängen.

3.2.3 Reaktion auf die Palpation der Wunde

Auch nach MOLONY und KENT (1997) hilft die Beurteilung der Wundregion bei der Evaluierung von Schmerz. In unserer Studie treten signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen in der Reaktion auf Palpation der Wunde auf: Postoperativ wird in der MG weniger häufig überhaupt eine Reaktion auf Palpation des Wundbereiches gezeigt (relative Häufigkeit keiner Reaktion: KG: 0,11 und MG 0,24), und es treten weniger häufig hochgradige Abwehrreaktionen auf als in der KG (relative Häufigkeit hgr. Abwehrreaktionen: KG: 0,47 und MG: 0,29). Dem

Bild einer geringeren Empfindlichkeit der MG in der Wundregion entspricht, dass in dieser Gruppe im Vergleich zur KG tendenziell häufiger geringgradige und seltener mittelgradige Abwehrbewegungen auf die Palpation der Wunde erfolgen. THÜER et al. (2007) untersuchen mittels Palpation der Scrotalregion die Schmerzhaftigkeit von Kälbern nach verschiedenen Kastrationsverfahren. Unabhängig von Anästhesieregime und Kastrationsmethode kann der Schmerzreiz bei Kälbern nicht vollständig unterdrückt werden: Alle Tiere zeigen ab dem Tag der Operation eine Reaktion auf Palpation, diese hält bis zu acht Wochen nach der Operation an, während die CoC_B bereits nach 1,5 Stunden wieder ein Normalniveau erreicht hat. Der Score bei THÜER et al. (2007) (0 = keine Reaktion, 1 = mildes Fußstampfen, 2 = starkes Fußtreten, 3 = massives Ausschlagen auf Berührung) zeigt viel schwächere Abstufungen als die in unserer Studie verwendete Einstufung der Reaktion auf Palpation (0 = keine Reaktion, 1 = leichtes Aufziehen des Bauches, leichtes Zucken der Haut, des Muskels, 2 = mittelgradiges Aufziehen des Bauches, Zucken der Haut, des Muskels, 3 = starkes Aufziehen des Bauches, Anspannung der Muskeln und zusätzlich Meidungsverhalten (Erstarren oder Ausschlagen)). Die in der KG häufiger gezeigten hgr. Abwehrreaktionen könnten als Anzeichen einer zusätzlich auftretenden Hyperalgesie und/ oder Allodynie außerhalb des Wundgebietes interpretiert werden. Dies wird bereits von GONZALEZ et al. (2000) nach der Ovariohysterektomie von Ratten beschrieben: Der Grund hierfür liege an den im Abdomen parallel verlaufenden Nervenfasern unterschiedlicher Innervationsgebiete, dies ermögliche eine „Übersprungsreizung“ und eine dementsprechend erfolgende Sensibilisierung anderer afferenter Nervenfasern, z. B. die von den Hintergliedmaßen bei Bauchhöhlenoperationen. Aufgrund des Palpationsbefundes in dieser Studie kann davon ausgegangen werden, dass die präoperative Gabe von Metamizol (zusätzlich zu Meloxicam) sowohl das Auftreten einer lokalen Schmerzhaftigkeit im Wundgebiet, als auch die Stärke bei auftretenden Schmerzen über mindestens 28,5 Stunden postoperativ effektiv reduziert.

3.2.4 Inflammation des Wundbereiches

In der postoperativen Phase treten signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen in der Entzündung des Wundbereiches auf: In der MG tritt weniger häufig eine Inflammation des Wundbereiches auf als in der KG (relative Häufigkeit keiner Inflammation: KG: 0,05 und MG: 0,19). Auch treten tendenziell weniger ggr. oder

mgr. Entzündungsanzeichen in der MG auf. Dies untermauert den antiphlogistischen Effekt von Metamizol.

Nach MOLONY und KENT (1997) soll die Schwellung und Wärme im Wundgebiet mit der Schmerzhaftigkeit des Tieres in Verbindung stehen. Unsere Ergebnisse unterstützen diese Vermutung: In der MG tritt im Vergleich zur KG weniger häufig eine Inflammation im Wundgebiet und Reaktion auf Palpation der Wunde auf. Die Schwellung im Bereich der Wunde fällt im Vergleich zu THÜER et al. (2007) relativ mild aus und wäre schwer durch die Messung mittels Metermaß evaluierbar. Dies kann in der Wirkung der in unserer Studie obligatorisch verwendeten NSAIDs und der kürzer anhaltenden und schwächeren Gewebereizung von äußerlich ertastbaren Strukturen im Vergleich zur Kastration mit Gummiring oder Burdizzo-Zange begründet sein.

Die Erfassung der Drucksensibilität anhand eines Druckalgometers hat sich in der Rindermedizin bereits mehrfach bewährt (CHAMBERS et al., 1994, WHAY et al., 2005). Auch HEINRICH et al. (2010) nutzt dieses Verfahren bei der Evaluierung von Schmerz nach der Enthornung von Kälbern und kann eine Korrelation zwischen Schmerzmittelgabe und erniedrigter Drucksensitivität über vier Stunden nach dem Eingriff nachweisen. In zukünftigen Studien könnte die Druckalgometrie als zusätzliches, objektives Qualitätsmaß bei der Beurteilung von Wundgebieten herangezogen werden. Im Vergleich zur sanften Palpation der Wundregion besitzt dieses Messverfahren jedoch eine andere Aussagekraft bei der Evaluierung postoperativer Schmerzen: Das Aufbauen von Druck bis das Tier Meidungsverhalten zeigt, kann gleichzeitig einen sich wiederholenden, noxischen Reiz bedeuten. Auch die Infrarotthermografie könnte als technische Erweiterung für eine objektivere Evaluierung der Inflammation des Wundgebietes herangezogen werden. Diese Technik wird in der Rindermedizin zur Beurteilung des Entzündungsgeschehens bei Euter- und Klauenerkrankungen bereits häufig eingesetzt (STOKES et al., 2012, METZNER et al., 2014). Sie hilft aber auch dabei die Aktivität des autonomen Nervensystems während schmerzhafter Eingriffe bei Kälbern, anhand der Messung der Augentemperatur, zu evaluieren (STEWART et al., 2008, STEWART et al., 2010b). Beide Verfahren erfordern ein erhöhtes Maß an technischem Aufwand und geschultes Personal.

3.3 Herzfrequenz (HR) und Herzfrequenzvarianz (HRV)

Bei dem Auftreten von physiologischem oder pathologischem Stress nimmt die Komplexität der Herzaktivität bei Kälbern und Kühen ab, und es erfolgt eine simplere, unflexiblere Steuerung der HRV (VON BORELL et al., 2007). In dieser Studie liefert nur die Auswertung der HR und der meanRR eindeutig interpretierbare Ergebnisse. Ein Grund hierfür liegt sicher in der sehr empfindlichen Messtechnik, der Vielzahl an möglichen Feineinstellungen bei der Aufarbeitung und Auswertung der Daten, dem Mangel an Studien mit vergleichbarem Studiendesign und hierbei insbesondere der Ungewissheit über den Einfluss der in unserer Studie eingesetzten Medikamente und allgemein der Phase der Rekonvaleszenz einer Anästhesie auf die HRV. Die teilweise sogar widersprüchlichen Ergebnisse, wie sie bereits in und zwischen anderen Studien aufgetreten sind (Tabelle IX-1), spiegeln die Komplexität der Parameter der HRV wieder.

Ursprünglich sollte die HRV auch während des Eingriffs als Parameter dienen. Intraoperativ beeinflussen jedoch weitere Faktoren die HRV, wie möglicherweise die IPPV. Es liegen beim Kalb bisher noch keine ausreichenden Informationen vor, um dies bei der Aufarbeitung und Auswertung der Daten ausreichend zu berücksichtigen.

Die MG weist prä- sowie postoperativ eine relativ konstante HR und Dauer der meanRR auf. Nach dem Eingriff unterscheiden sich beide Gruppen daher signifikant: Die HR ist in der MG geringer (-10 ± 5 Schläge/Minute bei fixem Basiswert) und die meanRR länger ($+57,0 \pm 23,9$ ms bei fixem Basiswert) als in der KG im postoperativen Verlauf. Das HR_{\max} ist in beiden Gruppen am häufigsten postoperativ (KG 90 %, MG 80 %). Das $meanRR_{\max}$ wird in der KG bei allen Tieren präoperativ erreicht, während es bei 50 % der Tiere der MG auch postoperativ auftritt. Die postoperative Erhöhung der HR bei gleichzeitiger Verkürzung des meanRR in der KG spricht für eine Veränderung der Balance zwischen Sympathikus und Parasympathikus aufgrund einer Reduktion des Vagotonus bei eventuell gleichzeitiger Aktivierung des Sympathikus.

Der Unterschied des in der KG negativen und in der MG positiven Trends der Mediane der SDRR, RMSSD und SD1 über die Zeit ist statistisch nicht signifikant. Die Verläufe würden jedoch zu der bereits vermuteten, postoperativen Reduktion des Vagotonus in der KG passen. 70 % aller Tiere weisen ihr $SD2_{\max}$ postoperativ

auf, dies könnte ebenfalls ein Anzeichen für eine erhöhte Sympathikusaktivität in dieser Phase sein. Allerdings bleibt offen, wieso der Vagotonus in der MG über die Zeit zunehmen soll und es scheint widersprüchlich, dass die $SDRR_{max}$, und $SD2_{max}$ in der MG höher sind als in der KG, die $RMSSD_{max}$ und $SD1_{max}$ jedoch niedriger.

Bei der Analyse des Frequenzbereichs lassen sich nur die Ergebnisse für die MG einigermaßen plausibel erklären. In der MG sinkt die LF/ HF-Ratio sowie der LF-Bereich im Median kontinuierlich über die Zeit, während die HF ansteigt. In der KG ist an D0 der gleiche Trend erkennbar wie in der MG, an D+1 steigt die LF/ HF-Ratio sowie der LF erneut an, während die HF abfällt. Das Maximum der LF/ HF-Ratio, der HF sowie der LF ist in der KG höher als in der MG. Beide Gruppen weisen ihr LF/ HF_{max} an D-1 und ihren HF_{max} an D0 auf. Das LF_{max} tritt in der KG meistens an D+1 auf, in der MG an D-1.

Im Vergleich zu den anderen Studien an Kälbern von MOHR et al. (2002), HAGEN et al. (2005) und STEWART et al. (2010b) sind die Höhen der Ausgangsherzfrequenzen, sowie deren Veränderungen ähnlich. Die Höhen von LF, HF sowie der LF/ HF-Ratio und entsprechend auftretende Veränderungen variieren hingegen sehr stark zwischen den verschiedenen Studien (MOHR et al., 2002, DOCKWEILER, 2012, DOCKWEILER et al., 2013). Dies kann prozedurabhängig sein, eventuell spielen die komplexen alters-, temperatur- körpermasse- und atemfrequenzabhängigen Einstellungsmöglichkeiten bei der FFT-Analyse hierbei ebenfalls eine maßgebliche Rolle. Im Vergleich zu MOHR et al. (2002) sind die in dieser Studie gemessenen Werte der LF mehr als doppelt so hoch, die der HF etwas höher. Veränderungen der LF/ HF-Ratio bewegen sich bei DOCKWEILER et al. (2013) und in dieser Studie stets unter 10, während sie bei MOHR et al. (2002) beispielsweise auf Werte von über 25 ansteigen.

Es lässt sich schlussfolgern, dass bei der prä- und postoperativen HRV-Analyse einzig die Auswertung der HR und des meanRR nachvollziehbare, signifikante und sicher interpretierbare Unterschiede zwischen der KG und der MG aufzeigt. Die zusätzliche Gabe von Metamizol führt demnach zu geringeren Imbalancen des vegetativen Nervensystems aufgrund einer Stabilisierung des Parasympathikotonus im Verlauf einer Nabelbruchexstirpation. Dieser Effekt hält mindestens über 28,5 Stunden an (Ende der Aufzeichnungen). Dies kann als Anzeichen verminderten Stresses der Tiere in der postoperativen Phase interpretiert werden kann.

3.4 Beobachtungen des Verhaltens und der Haltung

Aktives Verhalten kann nach CHAMBERS et al. (1994) schmerzassoziiert entweder zunehmen (Ausbruchsversuch) oder abnehmen (Meidungsversuch): Einerseits können Tiere aufgrund von Angst vor der Reizung schmerzhafter Körperteile aktives Verhalten reduzieren (weniger Bewegungen) und passives Verhalten erhöhen (mehr Stehen oder Liegen), andererseits aber auch verstärkt beispielsweise Abwehrbewegungen zeigen (z. B. Fliegenabwehr aufgrund erhöhter Sensibilität der Haut). Bei Nutztieren dienen die CoC_B und die Verhaltens- und Haltungsanalyse der Tiere daher häufig als Indikatoren bei der Evaluierung von Schmerz (KENT et al., 1993, MOLONY et al., 1993b, ROBERTSON et al., 1994, MOLONY et al., 1995). Die Gewichtung der Beobachtungen des Verhaltens und der Haltung und der CoC kann nach ROBERTSON et al. (1994) jedoch zu Konflikten führen: Haben Tiere, welche eine hohe CoC und wenig aktives Verhalten zeigen mehr oder weniger Schmerz als Tiere, welche eine niedrige CoC und viel aktives Verhalten zeigen? Nach ROBERTSON et al. (1994) kann dieses Problem erst durch die Entwicklung einer Werteskala für verschiedene Verhaltensweisen in Bezug auf Schmerz gelöst werden. Trotz aller Schwierigkeiten bei der Gewichtung der CoC einerseits und des Verhaltens und der Haltung in der Schmerzevaluierung andererseits, muss nach ROBERTSON et al. (1994) beim Kalb mit einem erhöhten Plasmacortisolspiegel und gesteigerter abnormaler Haltung und/ oder aktivem Verhalten von Schmerzen des Tieres ausgegangen werden. Zukünftig könnten automatisierte Videoanalysen, wie sie von RIALLAND et al. (2014) bereits bei der Evaluierung von akutem und chronischem Schmerz beim Rind eingesetzt werden, zumindest die Auswertung des Verhaltens erheblich erleichtern.

3.4.1 „aktives Verhalten“

Nach STASIAK et al. (2003) nimmt die Gesamtaktivität eines Tieres schmerzassoziiert häufig ab. Nach THÜER et al. (2007), ROBERTSON et al. (1994) und PAULL et al. (2015) steigt die Frequenz des „aktiven Verhaltens“ jedoch schmerzassoziiert an. Als „aktives Verhalten“ fassen THÜER et al. (2007) „Ruhelosigkeit“, „Fußstampfen“ und „Wunde lecken“, ROBERTSON et al. (1994) „Ruhelosigkeit“, „Fußstampfen“, „Ohrwackeln“, „Schwanzschlagen“ und „Kopfdrehen“ und PAULL et al. (2015) „Unruhe“, „Ruhelosigkeit“, „Fußstampfen“, „Strecken von Gliedmaße(n)“ und „Wunde lecken“ bei ihren

Kastrationsstudien an Kälbern zusammen. ROBERTSON et al. (1994) und PAULL et al. (2015) differenzieren im Anschluss das „aktive Verhalten“ für die weitere Analyse in die einzelnen Verhaltensweisen auf. Um eine Vergleichbarkeit mit diesen Studien zu schaffen wurde das „aktive Verhalten“ („Ruhelosigkeit“, „Fußstampfen“, „Strecken von Gliedmaße(n)“, „Lockerung von Gliedmaße(n)“, „Kopfdrehen“, „Schwanzschlagen“ und „Kopfschütteln“) in dieser Studie ebenfalls untersucht. Die wundgerichtete Bewegung wurde im Verhalten „Kopfdrehen“ miterfasst. Es fällt auf, dass in beiden Gruppen an D+1 im Median die Frequenz des „aktiven Verhaltens“ am Höchsten ist. In der KG steigt sie bereits am D0, in der MG erst am D+1. Aufgrund der großen Streuung der Daten ist dieser Unterschied zwischen den Gruppen jedoch nicht signifikant.

3.4.1.1 „Ruhelosigkeit“

Der nur an D+1 signifikante Unterschied zwischen den Gruppen in der Frequenz der „Ruhelosigkeit“ (MG $+2 \pm 1$ pro Stunde, bei fixem Basiswert) scheint von geringer klinischer Relevanz. Bei ROBERTSON et al. (1994) und MOLONY et al. (1995) erhöht sich die Frequenz der „Ruhelosigkeit“ postoperativ nur bei mit Gummiring kastrierten Kälbern; Unterschiede zwischen chirurgisch kastrierten und scheinkastrierten Kälbern treten hingegen nicht auf. Bei Lämmern erhöht sich die Frequenz der „Ruhelosigkeit“ nach der Kastration sehr stark im Vergleich zu unkastrierten Tieren (MOLONY et al., 1993b). In der Sensibilität der Verhaltensweise „Ruhelosigkeit“ scheint es daher nach ROBERTSON et al. (1994) speziesspezifische Unterschiede zu geben. Hingegen scheint bei THÜER et al. (2007) die „Ruhelosigkeit“ innerhalb der ersten 24 Stunden postkastrationem bei Kälbern maßgeblich an dem signifikant gesteigerten „aktiven Verhalten“ bei Tieren ohne Lokalanästhesie beteiligt zu sein. Auch SYLVESTER et al. (2004) sehen eine erhöhte Frequenz der „Ruhelosigkeit“ bei enthornten Kälbern über sechs Stunden nach dem Eingriff im Vergleich zu scheinenthornen Tieren. In unserer Studie wurde das Verhalten „Ruhelosigkeit“ insgesamt nur sehr selten gezeigt und der signifikante Unterschied zwischen der KG und der MG an D+1 ist daher kaum von klinischer Relevanz. Eine Aussage über die Qualität des Verhaltens „Ruhelosigkeit“ als Parameter in der Schmerzdetektion zu treffen ist aufgrund der schwer zu interpretierenden Ergebnisse daher kaum möglich. Die niedrige Frequenz der „Ruhelosigkeit“ in dieser Studie könnte zumindest teilweise in dem vergleichsweise geringen Unterschied im Analgesieregime zwischen der KG und

MG begründet sein oder mit den Nachwirkungen der Anästhesie zusammenhängen, aber auch an der anderen Lokalisation des Schmerzreizes im Vergleich zur Kastration oder Enthornung liegen.

3.4.1.2 „Fußstampfen“, „Lockerung von Gliedmaße(n)“ und „Strecken von Gliedmaße(n)“

Alle drei Verhaltensweisen „Fußstampfen“, „Lockerung von Gliedmaße(n)“ und „Strecken von Gliedmaße(n)“ können keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen aufzeigen. Über 80 % aller Tiere erreichen ihr „Fußstampfen“_{max}, „Lockerung von Gliedmaße(n)“_{max} und ihr „Strecken von Gliedmaße(n)“_{max} jedoch postoperativ. Nach anderen schmerzhaften Eingriffen beim Kalb erhöht sich zumindest die Frequenz der „Ruhelosigkeit“ häufig: Bei der Kastration und Enthornung von Kälbern steigt sie postoperativ im Vergleich zu scheinkastrierten/-enthornten Kälbern (SUTHERLAND et al., 2013), oder bei der Gegenüberstellung verschiedener Kastrationsmethoden unterschiedlich stark an (ROBERTSON et al., 1994, MOLONY et al., 1995). Bei MOLONY et al. (1995) zeigen auch die „Lockerung von Gliedmaße(n)“ und das „Strecken von Gliedmaße(n)“ diese Gruppenunterschiede auf. Aber es existieren nach unserem Kenntnisstand bisher keine direkt mit unserer Studie vergleichbaren Arbeiten, in denen diese drei Verhaltensweisen nach Bauchhöhlenoperationen von Kälbern untersucht wurden. Auch in der KG scheint die Frequenz des „Fußstampfens“ postoperativ tendenziell höher zu sein als in der MG. Um diese Hypothese statistisch zu untermauern, müsste – wegen der großen Streuung der Daten – in zukünftigen Studien die Anzahl an Versuchstieren erhöht werden.

3.4.1.3 „Kopfdrehen“

Bei ROBERTSON et al. (1994) unterscheidet sich die Frequenz des „Kopfdrehens“ postoperativ nur zwischen mit Gummiring kastrierten Kälbern und allen anderen Versuchsgruppen. MOLONY et al. (1995) sehen keinerlei Korrelation dieses Verhaltens mit einem ihrer Behandlungsregime. In dieser Studie erweist sich das weitere Differenzieren des „Kopfdrehens“ als nützlich. Während das „Kopf zur Brust Drehen“ eher als Komfortverhalten einzustufen ist, sind das „Nach-hinten-Schauen“ und „Kopf zum Bauch Drehen“ wundgerichtete Verhaltensweisen. Dies spiegelt sich im Zeitraum des Erreichens der Maxima dieser Verhaltensweisen wieder: 70 % der Tiere der KG erreichen ihr „Kopf zur Brust Drehen“_{max}

präoperativ und 70 % der MG postoperativ. Aber 90 % aller Tiere erreichen ihr „Kopf zum Bauch Drehen“_{max} und ihr „Nach-hinten-Schauen“_{max} nach dem Eingriff. Zwischen den Gruppen ist nur der Unterschied in der Frequenz des „Kopf zur Brust Drehens“ im postoperativen Verlauf signifikant (Details: Abschnitt V3.4.1.4). In beiden Gruppen nimmt die mediane Frequenz des „Nach-hinten-Schauens“ postoperativ zu. In der MG ist der Anstieg tendenziell geringer als in der KG. Während in der MG die mediane Frequenz des „Kopf zum Bauch Drehens“ bereits an D 0 ansteigt, erhöht sich dessen Frequenz in der KG erst am D+1. Die Steigerung beider Verhaltensweisen könnte eine postoperativ ansteigende Empfindlichkeit und/ oder Schmerzen im Abdomen der Kälber widerspiegeln und die Erhöhung der Frequenz des „Nach-hinten-Schauens“ gleichzeitig als Meidungsversuch interpretiert werden (kein vermehrtes „Kopf zum Bauch Drehen“ in der KG am Tag der Operation, um eine Provokation von zusätzlichen Schmerzen zu verhindern). Um diese Hypothesen statistisch zu belegen bedarf es, wegen der großen Streuung der Daten, weiterer Studien mit einem größeren Stichprobenumfang.

3.4.1.4 Körperpflege („Putzen“ und „Kopf zur Brust Drehen“)

Schmerz kann sich in einem reduzierten Putzverhalten äußern (COMMITTEE ON RECOGNITION AND ALLEVIATION OF PAIN IN LABORATORY ANIMALS, 2009). In dieser Studie wird die Körperpflege anhand von zwei Parametern erfasst: Einerseits wird das Säubern der Nase dokumentiert („Putzen“), andererseits das Pflegen des Brustbereiches, welcher aufgrund von Messgurt und Ultraschallgel einen erhöhten Säuberungsbedarf hat („Kopf zur Brust Drehen“). Die Unterschiede zwischen beiden Gruppen in der Frequenz dieser beiden Verhaltensweisen sind signifikant: Die Frequenz des „Putzens“ ($+10 \pm 2$ pro Stunde, bei fixem Basiswert) und des „Kopf zur Brust Drehens“ ($+2 \pm 1$ pro Stunde, bei fixem Basiswert) sind in der MG im postoperativen Verlauf höher als in der KG. Darüber hinaus ist der Unterschied im Zeitraum des Erreichens des „Putzens“_{max} signifikant: In der KG erreichen die meisten Tiere dieses präoperativ (60 %), in der MG postoperativ (100 %). Ein ähnlicher Trend zeigt sich beim „Kopf zur Brust Drehen“_{max}: Die Reduktion des Komfortverhaltens in der KG nach dem chirurgischen Eingriff kann als Anzeichen eines erhöhten Disstress der Tiere interpretiert werden (WEARY et al., 2006).

3.4.1.5 „Lautäußerung“

„Lautäußerungen“ erweisen sich bei COETZEE et al. (2008) als sensibler Parameter, indessen sehen STILWELL et al. (2009), (2010) hierin keinen Mehrwert für die Schmerzforschung beim Kalb. Bei LAMBERTZ et al. (2015) zeigen Tiere aufgrund des Milchabsetzens mehr „Lautäußerung“ als aufgrund von Kastrationen, auch zwischen verschiedenen Kastrationsmethoden bestehe kein Unterschied in diesem Verhalten. Bei „Lautäußerungen“ sollten Geräusche wie „Zähneknirschen“ oder „-klappern“ und „Jaulen“ miterfasst werden (STASIAK et al., 2003), dies wurde in der vorliegenden Studie beachtet: Die Unterschiede zwischen den Gruppen in der Frequenz der „Lautäußerung“ sowie jener des „Zähneknirschens“ und des „Blökens“ einzeln betrachtet sind nicht signifikant. Die Frequenz des „Stöhnens“ ist in der MG im postoperativen Verlauf dagegen niedriger als in der KG (-5 ± 2 pro Stunde, bei fixem Basiswert), dieser Unterschied zwischen den Gruppen ist signifikant. Durch die weitere Differenzierung des Verhaltens „Lautäußerung“ in zukünftigen Studien, könnte die Schmerzforschung maßgeblich verbessert werden, da hinter „Blöken“ beispielsweise nachweislich eine andere Aussagekraft steht als hinter „Stöhnen“. Die Frequenz des „Stöhnens“ erweist sich in dieser Studie als sensitiver Marker für den unterschiedlichen postoperativen Disstress der Tiere der KG und der MG.

3.4.1.6 „Kopfschütteln“ und „Schwanzschlagen“

Die Frequenz des „Schwanzschlagens“ und des „Kopfschüttelns“ erhöht sich postoperativ in beiden Gruppen. Es sind keine signifikanten Unterschiede zwischen der KG und der MG nachweisbar, tendenziell ist jedoch der postoperative Anstieg der Frequenz des „Schwanzschlagens“ in der MG geringer als in der KG. Es liegen bisher keine vergleichbaren Studien über die Frequenz des „Schwanzschlagens“ und „Kopfschüttelns“ nach Bauchhöhlenoperationen von Kälbern vor. Warum sich der Gruppenunterschied nur in einer der beiden Verhaltensweisen andeutet, könnte mitunter an der kaudalen Lokalisation des Wundbereichs liegen. Möglicherweise erhöht sich aus einem ähnlichen Grund bei SUTHERLAND et al. (2013) und HEINRICH et al. (2010) nach der Enthornung die Frequenz des „Kopfwackeln“ und „Ohrschütteln“. Gegen diese Hypothese spricht jedoch, dass sich nach Kastrationen von Kälbern bei MOLONY et al. (1995) „Schwanzschlagen“ als unsensibler Parameter erweist und bei ROBERTSON et al. (1994) dafür „Kopfschütteln“, zumindest zwischen einigen Versuchsgruppen, als sensibel. Um

zu überprüfen, ob die Frequenz des „Schwanzschlagens“ signifikante Unterschiede zwischen Schmerzmittelregimen bei Bauchhöhlenoperationen aufzeigen kann, sollte wegen der großen Streuung der Daten in zukünftigen Studien die Anzahl an Versuchstieren erhöht werden.

3.4.1.7 „Nahrungsaufnahme“

Eine reduzierte Futter- und Wasseraufnahme steht als Indikator eines reduzierten Allgemeinzustandes des Tieres (STASIAK et al., 2003). Die Beobachtungen von ROBERTSON et al. (1994) und SUTHERLAND et al. (2013) bei Kastrations- und Enthornungsstudien von Kälbern untermauern diese Aussage, laut SYLVESTER et al. (2004) gilt dies auch für die Wiederkaurate. Während bei SYLVESTER et al. (2004) und SUTHERLAND et al. (2013) darüber hinaus sogar eine Korrelation mit dem Analgesie-/ Anästhesieregime sichtbar ist, können MOLONY et al. (1995), ebenso wie wir, keinen dieser Bezüge herstellen. In unserer Studie ist in der Frequenz der „Nahrungsaufnahme“, des „Wiederkauens“ und der „Festfutteraufnahme“ kein signifikanter Unterschied zwischen der KG und der MG feststellbar.

3.4.2 Haltung

Die Haltung eines Tieres lässt Rückschlüsse über die Stärke von Schmerzen zu (MOLONY et al., 1993a, MOLONY et al., 1995). Zwischen der KG und der MG treten signifikante Unterschiede in der Frequenz der „normalen Haltung“ auf: Diese ist in der MG postoperativ höher als in der KG ($+7 \pm 2$ pro Stunde, bei fixem Basiswert). In der KG nimmt die „normale Haltung“ im Median über die Zeit ab, während sie in der MG relativ konstant bleibt. Außerdem verzeichnen 80 % der KG ihr „normale Haltung“_{max} präoperativ, während in der MG 80 % der Kälber dieses im postoperativen Zeitraum erreichen. Dieser Unterschied ist ebenfalls signifikant. Auch bei THÜER et al. (2007) erweist sich die „normale Haltung“ als sensibler Parameter, so unterscheidet sich diese bei kastrierten und scheinkastrierten Tieren, sowie zwischen verschiedenen Kastrationsmethoden für bis zu drei Monate nach dem Eingriff. Bei PAULL et al. (2015) und ROBERTSON et al. (1994) hat sich die Beurteilung der Haltung bei Schmerzstudien am Kalb ebenfalls bewährt.

Die Länge der Liegephasen bleibt in beiden Gruppen im Verlauf unverändert. Nach PIELER et al. (2013) reduzieren sich die Liegephasen nach Kastration von Kälbern, die Gesamtaktivität nehme dafür zu. Die Steh- und Liegephasen werden bei

LAMBERTZ et al. (2015) durch verschiedene Kastrationsmethoden hingegen ebenfalls nicht beeinflusst, wohl aber beispielsweise durch das Absetzen der Kälber. Zwischen der KG und der MG treten signifikante Unterschiede in der Frequenz der „normalen Bauchlage“, des „abnormalen Liegens“ und der „Seitenlage“ auf: In der MG ist im postoperativen Verlauf die Frequenz der „normalen Bauchlage“ höher als in der KG ($+5 \pm 2$ pro Stunde, bei fixem Basiswert), und jene des „abnormalen Liegens“ und der „Seitenlage“ geringer (-6 ± 2 pro Stunde bzw. -4 ± 2 pro Stunde, bei fixem Basiswert). Der Unterschied zwischen den Gruppen in der Frequenz der „abnormalen Bauchlage“ ist hingegen nicht signifikant. Die Beobachtungen in unserer Studie decken sich mit denen von ROBERTSON et al. (1994): Bei Gummiring-kastrierten Kälbern im Vergleich zu schein- oder chirurgisch kastrierten Tieren nimmt „normales Liegen“ zugunsten von abnormalem Liegen ab, totale Veränderungen im Liegen treten daher kaum auf. Auch für COETZEE (2012), PAULL et al. (2015) und MOLONY et al. (1995) korreliert „abnormales Liegen“ stark mit den Behandlungsregimen und gelte daher als sehr aussagekräftig in Hinblick auf Schmerz. Der Unterschied zwischen den Gruppen in der Frequenz des „normalen Stehens“ im postoperativen Verlauf ist ebenfalls signifikant: Sie ist in der MG höher als in der KG ($+2 \pm 1$ pro Stunde, bei fixem Basiswert). Nach der Kastration von Kälbern reduziert sich nach PAULL et al. (2015) „normales Stehen“ in Abhängigkeit vom Analgesieregime. Bei ROBERTSON et al. (1994) erhöht sich bei fast allen Tieren nach einem solchen Eingriff die Frequenz von „abnormalem Stehen“ im Vergleich zu schein-kastrierten Kälbern. Eine Steigerung von „abnormalem Stehen“ tritt nach ROBERTSON et al. (1994) und THÜER et al. (2007) zeitgleich mit einer Erhöhung der CoC_B auf.

4. Fazit

Ein Anstieg der CoC , Verhaltensänderungen und Veränderungen physiologischer Parameter (HR, AF) können als Anzeichen von Stress und Schmerz interpretiert und es kann von einem entsprechend geringeren Komfortstatus bei den Kälbern ausgegangen werden (KUPCZYŃSKI et al., 2014). Die zusätzliche, präoperative Gabe von Metamizol reduziert bei Kälbern den Anstieg der CoC_P im Verlauf einer Nabelbruchexstirpation und mindestens über 28,5 Stunden nach dem Eingriff den offensichtlichen Schmerz der Tiere, das Auftreten einer Reaktion und hochgradiger Abwehrreaktionen bei Palpation der Wunde und den Schweregrad der Entzündung im Wundgebiet. Ferner wird häufiger Komfortverhalten („Putzen“ und „Kopf zur

Brust Drehen“) und eine „normale Haltung“ gezeigt und seltener schmerzspezifisches Verhalten („Stöhnen“). Die niedrigere Herzfrequenz und der größere meanRR der Kälber in diesem Zeitraum spricht außerdem für eine mindestens 28,5 Stunden anhaltende, metamizolinduzierte Stabilisierung des Vagotonus. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die Nozizeption bei Nabeloperationen, unter kombinierter Anästhesie mit Meloxicam, durch die einmalige, zusätzliche Gabe von Metamizol effektiv und anhaltend reduziert, und die Analgesie von Kälbern gerade postoperativ somit deutlich verbessert wird.

VI ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Praxisübliche Narkoseregime (Xylazin, Ketamin, Isofluran, Meloxicam) sind nach neueren Erkenntnissen möglicherweise nicht geeignet eine Nozizeption bei schmerzhaften chirurgischen Eingriffen zufriedenstellend zu reduzieren. Nur Metamizol hat unter den für das Rind zugelassenen NSAIDs eine Indikation zur präemptiven Analgesie. Es liegen jedoch keine Informationen in der Literatur über die Wirksamkeit von Metamizol bei chirurgischen Eingriffen beim Kalb vor. Daher wurde in einer Doppelblindstudie untersucht, ob auch beim Kalb bei schmerzhaften Eingriffen die zusätzliche Gabe von Metamizol die Anzeichen einer Nozizeption reduziert. Hierfür wurde die Cortisolkonzentration im Plasma (CoC_P), physiologische Parameter (Blutdruck, Herzfrequenz, Herzfrequenzvarianz), die Haltung und das Verhalten der Tiere, Äußerungen, die auf Schmerzen hindeuten (allgemein, bei Interaktion mit dem Menschen, bei Palpation der Wunde), die Entzündung im Wundgebiet, sowie die Körpermassenzu- und Tränkeaufnahme evaluiert.

Material und Methode: Es wurden 26 Kälber im Alter von vier Wochen bis drei Monaten mit operationswürdigem, unkompliziertem Nabelbruch und ansonsten unauffälligem Allgemeinbefinden in einer randomisierten Doppelblindstudie in zwei Gruppen, Metamizolgruppe (MG) und Kontrollgruppe (KG), mit je $n = 13$ Tieren eingeteilt. Die Versuchsdurchführung war streng standardisiert. Der einzige Unterschied zwischen MG und KG bestand im präoperativen Analgesieregime. Allen Tieren wurden 2,5 Stunden vor der geplanten Nabelexstirpation 0,5 mg/ kg KM Meloxicam über einen Jugularvenenkatheter verabreicht. Die Tiere in der MG erhielten eine Stunde vor dem Hautschnitt zusätzlich einmalig 40 mg/ kg KM Metamizol i.v. appliziert, die Tiere in der KG ein entsprechendes Volumen an steriler, isotoner Kochsalzlösung. Um möglichst standardisierte Versuchsbedingungen zu gewährleisten, wurde neben dem prä- und postoperativen Management auch der Ablauf der Nabelexstirpation zeitlich exakt getaktet. Für die 90-minütige Anästhesie wurden die Tiere mit Xylazin (0,2 mg/ kg KM i.m.) sediert, mittels Ketamin (2 mg/ kg KM i.v.) eingeleitet und die Narkose mit Isofluran aufrechterhalten. Alle Tiere wurden während der Anästhesie volumenkontrolliert beatmet. Es wurden 60 Minuten vor und 5, 30, 60 Minuten sowie 2,5 und 8,5 Stunden nach dem

Hautschnitt Blutproben für die Bestimmung der CoC_P gewonnen. Jeweils um 7:30 Uhr, 12:30 Uhr, 15:30 Uhr, am Tag vor der Operation und am Tag der Operation zusätzlich um 18:30 Uhr, wurden über drei Tage die Äußerungen, die auf Schmerzen hindeuten, über die Haltung und das Verhalten anhand eines standardisierten Beobachtungsverfahrens in einem Schmerzbogen evaluiert (allgemein (anhand einer visuellen Analogskala), die Reaktion auf den Untersucher, die Reaktion auf die Palpation der Wunde und die Entzündung im Wundgebiet). Zwischen 13:00 Uhr und 23:00 Uhr am Tag vor der Operation und am Tag der Nabelbruchexstirpation, sowie zwischen 13:00 Uhr und 15:30 Uhr am Tag nach dem chirurgischen Eingriff erfolgte eine videogestützte Beobachtung des Verhaltens und der Haltung sowie intermittierend eine Herzfrequenzlangzeitmessung mittels Pulsuhr und Brustgurt. Die Tageskörpermasse und Tränkeaufnahmen wurden einen Tag vor, bis sieben Tage nach der Operation erfasst. Das Signifikanzniveau α wurde auf kleiner oder gleich 0,05 festgelegt. Als nichtparametrischer Test wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für gebundene Stichproben genutzt. Häufigkeitsverteilungen wurden mittels exaktem Test nach Fisher untersucht. Bei metrischen Merkmalen wurden einfache lineare Modelle, multiple lineare Modelle, lineare gemischte Modelle und generalisierte additive (gemischte) Modelle angewendet, für kategoriale Zielgrößen binominale Logit-Modelle.

Ergebnisse: Beide Gruppen weisen eine adäquaten Anästhesietiefe bei einer durchschnittlichen endtidalen Isoflurankonzentration von 1,4 % auf. Intraoperativ: Es sind keine signifikanten Unterschiede zwischen der KG und der MG bei den physiologischen Parametern nachweisbar. In der Aufwachphase wird die stabile Brustlage in der MG etwas später eingenommen als in der KG, innerhalb von 30 Minuten zeigen alle Tiere einen sicheren Stand. Perioperativ: Die zusätzliche Gabe von Metamizol führt zu einem geringeren Anstieg der CoC_P im Verlauf einer Nabelbruchexstirpation und zu einer rascheren Abnahme der CoC_P nach dem chirurgischen Eingriff. Postoperativ: Der anhand der VAS-Werte gemessene, offensichtliche Schmerz der Tiere ist in der MG über den gesamten Beobachtungszeitraum (bis 28,5 Stunden nach dem Eingriff) geringer als in der KG. Die Gabe von Metamizol reduziert ferner das Auftreten einer Reaktion bei Palpation der Wunde und die relative Häufigkeit von hochgradigen Abwehrreaktionen. Außerdem treten in der MG geringere Entzündungssymptome

im Wundbereich auf als in der KG. Die Herzfrequenz ist im postoperativen Verlauf in der KG höher, und der mittlere Abstand zwischen zwei R-Zacken (meanRR) geringer als in der MG. Die Frequenzen der Körperpflege („Putzen“ und „Kopf zur Brust Drehen“), sowie der „normalen Haltung“ (inklusive jener der „normalen Bauchlage“ und des „normalen Stehens“) sind während des gesamten postoperativen Beobachtungszeitraums in der MG höher als in der KG. Die Frequenzen des „Stöhnens“, des „abnormalen Liegens“ (inklusive jener der „Seitenlage“) und des „abnormalen Stehens“ sind in der MG geringer als in der KG. Am Tag nach der Operation zeigt die MG eine etwas höhere Frequenz der „Ruhelosigkeit“ als die KG. Über sieben Tage nach dem Eingriff tritt kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen in der Tränkeaufnahme und Körpermassenzunahme auf.

Fazit: Die zusätzliche, präoperative Gabe von Metamizol reduziert bei Kälbern den Anstieg der CoC_P im Verlauf einer Nabelbruchexstirpation und mindestens über 28,5 Stunden nach dem Eingriff den offensichtlichen Schmerz der Tiere, das Auftreten einer Reaktion und hochgradiger Abwehrreaktionen bei Palpation der Wunde und den Schweregrad der Entzündung im Wundgebiet. Ferner wird häufiger Komfortverhalten („Putzen“ und „Kopf zur Brust Drehen“) und eine „normale Haltung“ gezeigt und seltener schmerzspezifisches Verhalten („Stöhnen“). Die niedrigere Herzfrequenz und der größere meanRR der Kälber in diesem Zeitraum spricht außerdem für eine mindestens 28,5 Stunden anhaltende, metamizolinduzierte Stabilisierung des Vagotonus. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die Nozizeption bei Nabeloperationen, unter kombinierter Anästhesie mit Meloxicam, durch die einmalige, zusätzliche Gabe von Metamizol effektiv und anhaltend reduziert, und die Analgesie von Kälbern gerade postoperativ somit deutlich verbessert wird.

VII SUMMARY

Objective: In reducing nociception in calves undergoing surgeries, the commonly used anesthesia regimes (xylazine, ketamine, isoflurane, meloxicam) may be insufficient. Under the NSAIDs admitted for cattle in Germany, only dipyrone has an indication for pre-emptive analgesia. In the present literature no information is available regarding the analgesic potency of metamizole in calves. For this reason, a double blind study in calves was conducted to examine if additional application of dipyrone, prior to an umbilical surgery, reduces the following indicators as possible signs of less nociception: operation induced cortisol release, changes in physiological parameters (heartrate, heart-rate-variability, arterial blood pressure), posture and behaviour, postoperative pain score (in general, in response to handling, in response to wound palpation), inflammation of the wound, daily average gain and milk intake.

Material and Methods: 26 one-three month old calves with uncomplicated umbilical hernia and unobtrusive general condition were randomly divided into a metamizole group (MG) and a control group (CG). The test procedure was strictly standardized. The groups differed only in the presurgical regime of analgesia. All calves received meloxicam (0,5mg/kg i.v.) preoperatively. One hour before skin incision, the MG got 40 mg / kg dipyrone i.v. and the CG received an equal volume of sterile, isotonic sodium chloride solution. To ensure the best possible conditions for the standardization of the trial, the pre- and postoperative treatment and each step of the operation were exactly timed. The calves were sedated with xylazine (0,2mg/kg i.m.), the anesthesia was induced with ketamine (2mg/kg i.v.) and maintained with isoflurane. Artificial respiration was given to all animals during the 90 minutes anaesthesia. For the analysis of plasma cortisol concentration, blood samples were taken 60 minutes before and 5, 30, 60, 150 and 510 minutes after skin incision. A standardized pain scoring system was used to evaluate the visible pain (in general (by a visual analogue scale (VAS)), in response to handling, in response to wound palpation) and the inflammation of the wound over three days at 7:30 a. m., 12:30 p. m. and 3:30 p. m. daily, and additionally at 6:30 p. m. on the day before and the day of the operation. Between 1:00 p. m. and 11:00 p. m. on the day before and the day of the surgery, and between 1:00 p. m. and 3:30 p. m. on the day after the operation, the posture and behavior of the animals were taped by

videorecorder. In intervals, simultaneous long term measurements of the heartrate by a pulse watch with a breast belt were performed. Over nine days, the daily average gain and milk intake were documented. Statistical significance was determined as a p-value less or equal 0,05. For the statistical analysis Wilcoxon signed-rank test, Fisher's exact test, multiple linear models, mixed linear models, generalized additive models and binomial logit models were used.

Results: In both groups an adequate depth of anesthesia was performed by an end tidal isoflurane concentration of 1,4 %. Intraoperative: The physiological parameters did not differ significantly between the MG and the CG. In the recovery phase, the MG showed a stable ventral position later than the CG, within 30 minutes all animals stayed stable. Perioperative: Considering the plasma cortisol concentration course, in the CG the cortisol level rose higher in the course of the umbilical surgery and decreased later after the surgery than in the MG. Postoperative: Over the entire period of postoperative recording (until 28,5 hours after surgery) the CG had a higher VAS-Score than the MG, the MG showed less reaction to wound palpation and less high grade defence reactions to wound palpation than the CG. Furthermore, the CG had more frequently signs of inflammation of the surgery wound. In the CG the heartrate was higher and the mean intervals between two R-peaks (meanRR) were shorter than in the MG. The MG showed more frequently body care behaviour („grooming“ and „head to breast turning“) and „normal posture“ (including “normal ventral lying” and “normal standing”) than the CG. “Groaning” and “abnormal lying” appeared less frequently in the MG than in the CG. At the day of surgery, the MG had a higher frequency of „restlessness“ than the CG. Regarding the daily average gain and the daily milk intake, over the entire seven days after the umbilical surgery, no differences between the groups were detectable.

Conclusion: The additional application of metamizole presurgically results in a significantly lower increase of the plasma cortisol concentration in the course of an umbilical surgery and to a quicker decrease of the cortisol level after the painful procedure. The visible pain of the animal is reduced for at least 28,5 hours after the procedure, as well as the appearance of a reaction and of high grade defense reactions to wound palpation and of inflammation of the wound. Furthermore the frequency of comfort behaviour („grooming“ and „head to breast turning“) and of “normal posture” is increased and pain associated behaviour reduced (“groaning”)

over this period. Simultaneously appearing lower heartrate and longer meanRRs indicate an at least over 28,5 hours lasting metamizole induced stabilisation of the vagotonus after the umbilical surgery. In conclusion it can be assumed that under combined anaesthesia with meloxicam nociception is effective and continually decreased by applying preoperative an additional, single dose of metamizole. Accordingly, the analgesia of the calf is particularly improved in the postoperative period.

VIII LITERATURVERZEICHNIS

Aarons L, Grennan DM, Siddiqui M. The binding of ibuprofen to plasma proteins. *European journal of clinical pharmacology* 1983; 25: 815-8.

Anil SS, Anil L, Deen J. Challenges of pain assessment in domestic animals. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2002; 220: 313-9.

Araújo MA, Dias BP, Bovino F, Deschk M, Abimussi CJX, Oliva VNLS, Rodrigues CA, Santos PSP. Cardiovascular effects of a continuous rate infusion of lidocaine in calves anesthetized with xylazine, midazolam, ketamine and isoflurane. *Vet Anaesth Analg* 2014; 41: 145-52.

Arras M, Autenried P, Rettich A, Spaeni D, Rüllicke T. Optimization of intraperitoneal injection anesthesia in mice: drugs, dosages, adverse effects, and anesthesia depth. *Comparative medicine* 2001; 51: 443-56.

Atkinson JLD, Anderson RE, Sundt Jr TM. The effect of carbon dioxide on the diameter of brain capillaries. *Brain Research* 1990; 517: 333-40.

Barter LS, Epstein SE. Cardiopulmonary effects of three concentrations of isoflurane with or without mechanical ventilation and supramaximal noxious stimulation in New Zealand white rabbits. *American Journal of Veterinary Research* 2013; 74: 1274-80.

Bates AJ, Eder P, Laven RA. Effect of analgesia and anti-inflammatory treatment on weight gain and milk intake of dairy calves after disbudding. *New Zealand Veterinary Journal* 2014: 1-17.

Baumgartner C, Koenighaus H, Ebner J, Henke J, Schuster T, Erhardt W. Comparison of dipyrone/propofol versus fentanyl/propofol anaesthesia during surgery in rabbits. *Laboratory animals* 2011; 45: 38-44.

Baumgartner CM, Koenighaus H, Ebner JK, Henke J, Schuster T, Erhardt WD. Cardiovascular effects of dipyrone and propofol on hemodynamic function in rabbits. *American Journal of Veterinary Research* 2009; 70: 1407-15.

Beirith A, Santos A, Rodrigues A, Creczynski-Pasa TB, Calixto JB. Spinal and supraspinal antinociceptive action of dipyrone in formalin, capsaicin and glutamate tests. Study of the mechanism of action. *European Journal of Pharmacology* 1998; 345: 233.

Benito J, Aguado D, Abreu M, Garcia-Fernandez J, De Segura IG. Remifentanyl and cyclooxygenase inhibitors interactions in the minimum alveolar concentration of sevoflurane in the rat. *British journal of anaesthesia* 2010; 105: 810-7.

Berchtold JF, Constable PD, Smith GW, Mathur SM, Morin DE, Tranquilli WJ. Effects of Intravenous Hyperosmotic Sodium Bicarbonate on Arterial and Cerebrospinal Fluid Acid-Base Status and Cardiovascular Function in Calves with Experimentally Induced Respiratory and Strong Ion Acidosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2005; 19: 240-51.

Berger JS. UTILISATION D'UN DERIVE DE LA PYRAZOLONE, LE METAMIZOL (1), COMME ANTALGIQUE ET ANTICHOC PRE ET POST-OPERATOIRE CHEZ LE CHEVAL ET LES CARNIVORES. *Bulletin Mensuel de la Société Vétérinaire Pratique de France* 1976; 60: 139-51.

Brodbelt D, Taylor P, Stanway G. A comparison of preoperative morphine and buprenorphine for postoperative analgesia for arthrotomy in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 1997; 20: 284-9.

Campbell K, Klavano P, Richardson P, Alexander J. Hemodynamic effects of xylazine in the calf. *American Journal of Veterinary Research* 1979; 40: 1777-80.

Campos C, de Gregorio R, García-Nieto R, Gago F, Ortiz P, Alemany S. Regulation of cyclooxygenase activity by metamizol. *European Journal of Pharmacology* 1999; 378: 339-47.

Cantalapiedra AG, Villanueva B, Pereira JL. Anaesthetic potency of isoflurane in cattle: determination of the minimum alveolar concentration. *Vet Anaesth Analg* 2000; 27: 22-6.

Caray D, de Boyer des Roches A, Frouja S, Andanson S, Veissier I. Hot-iron disbudding: stress responses and behavior of 1- and 4-week-old calves receiving anti-inflammatory analgesia without or with sedation using xylazine. *Livestock Science* 2015; 179: 22-8.

Cardiology TFotESo. the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996; 93: 1043-65.

Carlsson K-H, Helmreich J, Jurna I. Activation of inhibition from the periaqueductal grey matter mediates central analgesic effect of metamizol (dipyrone). *Pain* 1986; 27: 373-90.

Carlsson K-H, Monzel W, Jurna I. Depression by morphine and the non-opioid analgesic agents, metamizol (dipyrone), lysine acetylsalicylate, and paracetamol, of activity in rat thalamus neurones evoked by electrical stimulation of nociceptive afferents. *Pain* 1988; 32: 313-26.

Carroll GL, Hartsfield SM. General anesthetic techniques in ruminants. *Vet Clin North Am Food Anim Pract* 1996; 12: 627-61.

Chambers J, Waterman A, Livingston A. Further development of equipment to measure nociceptive thresholds in large animals. *Vet Anaesth Analg* 1994; 21: 66-72.

Christ O, Kellner HM, Ross G, Rupp W, Schwarz A. [Biopharmaceutical and pharmacokinetic studies on metamizol-14C (Novalgin 14C) given to rats, dogs and men]. *Arzneimittelforschung* 1973; 23: 1760-7.

Clabough DL, Swanson CR. Heart rate spectral analysis of fasting-induced bradycardia of cattle. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 1989; 257: R1303-R6.

Clapp JB, Croarkin S, Dolphin C, Lyons SK. Heart rate variability: a biomarker of dairy calf welfare. *Animal Production Science* 2014; 55: 1289-94.

Clemm A. Vergleichsuntersuchungen zur intraoperativen analgetischen Wirksamkeit von Metamizol, Carprofen und Fentanyl bei der Orchiektomie des Kaninchens. Diss. med. vet. 2008. Ludwig-Maximilians-Universität München.

Coetzee JF, Lubbers BV, Toerber SE, Gehring R, Thomson DU, White BJ, Apley MD. Plasma concentrations of substance P and cortisol in beef calves after castration or simulated castration. *American Journal of Veterinary Research* 2008; 69: 751-62.

Coetzee JF. A review of pain assessment techniques and pharmacological approaches to pain relief after bovine castration: Practical implications for cattle production within the United States. *Applied Animal Behaviour Science* 2011; 135: 192-213.

Coetzee JF, Mosher RA, Anderson DE, Robert B, Kohake LE, Gehring R, White BJ, KuKanich B, Wang C. Impact of oral meloxicam administered alone or in combination with gabapentin on experimentally induced lameness in beef calves. *J Anim Sci* 2014a; 92: 816-29.

Coetzee JF, Lechtenberg KF, Stock ML, KuKanich B. Pharmacokinetics and effect of intravenous nalbuphine in weaned Holstein calves after surgical castration. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 2014b; 37: 169-77.

Coetzee JFaM, Ruby A and KuKanich, Butch and Gehring, Ronette and Robert, Brad and Reinbold, J Brandon and White, Brad J. Pharmacokinetics and effect of intravenous meloxicam in weaned Holstein calves following scoop dehorning without local anesthesia. *BMC Vet Res* 2012; 8: 153.

Cohen O, Zylber-Katz E, Caraco Y, Granit L, Levy M. Cerebrospinal fluid and plasma concentrations of dipyrrone metabolites after a single oral dose of dipyrrone. *European journal of clinical pharmacology* 1998; 54: 549-53.

Committee on Recognition and Alleviation of Pain in Laboratory Animals IFLAR, Division on Earth and Life Studies, National Research Council. Recognition and Assessment of Pain. In: Recognition and Alleviation of Pain in Laboratory Animals, 1 edn: The National Academies Press 2009: 47-70.

Crunfli FaV, Fabiana C. and Giusti-Paiva, Alexandre. Cannabinoid CB1 receptors mediate the effects of dipyrrone. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 2015; 42: 246-55.

Dauderer M. *Klinische Toxikologie*. 156. Ergänzungslieferung: Hüthig Jehle Rehm 2002: 24-30.

Derry S, Faura, C, Edwards, J, McQuay, HJ, Moore, RA. Single dose dipyrrone for acute postoperative pain (Review). *The Cochrane Library* 2010;

Dockweiler J. 2012;

Dockweiler JC, Coetzee JF, Edwards-Callaway LN, Bello NM, Glynn HD, Allen KA, Theurer ME, Jones ML, Miller KA, Bergamasco L. Effect of castration method on neurohormonal and electroencephalographic stress indicators in Holstein calves of different ages. *Journal of Dairy Science* 2013; 96: 4340-54.

Domínguez-Ramírez AMaC, Patricia Carrillo and Cortés-Arroyo, Alma Rosa and López, José Raúl Medina and Gómez-Hernández, Martín and López-Muñoz, Francisco Javier. High-performance liquid chromatographic assay for metamizol metabolites in rat plasma: Application to pharmacokinetic studies. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* 2012; 71: 173-8.

dos Santos GG, Dias EV, Teixeira JM, Athie MCP, Bonet IJM, Tambeli CH, Parada

CA. The analgesic effect of dipyron in peripheral tissue involves two different mechanisms: Neuronal KATP channel opening and CB1 receptor activation. *European Journal of Pharmacology* 2014; 741: 124-31.

Ebert UF, H.-H.; Schulz, R. Pharmakologie des zentralen Nervensystems (ZNS). In: *Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin*. Frey H-HL, Wolfgang, ed. Stuttgart: Enke Verlag 2007: 87-138.

EMA (1999) METAMIZOLE SUMMARY REPORT (1). The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). 1-10

EMA (2003) METAMIZOLE SUMMARY REPORT (2). The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). 1-10

Erber R, Wulf M, Becker-Birck M, Kaps S, Aurich JE, Möstl E, Aurich C. Physiological and behavioural responses of young horses to hot iron branding and microchip implantation. *The Veterinary Journal* 2012; 191: 171-5.

Erber R, Wulf M, Aurich J, Rose-Meierhöfer S, Hoffmann G, von Lewinski M, Möstl E, Aurich C. Stress Response of Three-year-old Horse Mares to Changes in Husbandry System During Initial Equestrian Training. *Journal of Equine Veterinary Science* 2013; 33: 1088-94.

Erhardt W. 3.1 Allgemeinanästhetika. In: *Anästhesie und Analgesie beim Klein- und Heimtier: mit Exoten, Labortieren, Vögeln, Reptilien, Amphibien und Fischen*: Schattauer Verlag 2012a: 17-110.

Erhardt W. 10.1 Allgemeinanästhesie. In: *Anästhesie und Analgesie beim Klein- und Heimtier: mit Exoten, Labortieren, Vögeln, Reptilien, Amphibien und Fischen*: Schattauer Verlag 2012b: 350-82.

Ertin IH, Gunduz O, Ulugol A. Contribution of nociceptin/orphanin FQ receptors to the anti-nociceptive and hypothermic effects of dipyron. *Acta neuropsychiatrica*

2014: 1-5.

Firth AM, Haldane SL. Development of a scale to evaluate postoperative pain in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1999; 214: 651-9.

Flores-Maldonado A, Medina-Escobedo CE, Ríos-Rodríguez HMG, Fernández-Domínguez R. Mild Perioperative Hypothermia and the Risk of Wound Infection. *Archives of Medical Research* 2001; 32: 227-31.

Gencer A, Gunduz O, Ulugol A. Involvement of Descending Serotonergic and Noradrenergic Systems and their Spinal Receptor Subtypes in the Antinociceptive Effect of Dipyrone. *Drug Res (Stuttg)* 2015;

Glynn HD, Coetzee JF, Edwards-Callaway LN, Dockweiler JC, Allen KA, Lubbers B, Jones M, Fraccaro E, Bergamasco LL, Kukanich B. The pharmacokinetics and effects of meloxicam, gabapentin, and flunixin in postweaning dairy calves following dehorning with local anesthesia. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 2013; 36: 550-61.

Gonzalez MI, Field MJ, Bramwell S, McCleary S, Singh L. Ovariohysterectomy in the rat: a model of surgical pain for evaluation of pre-emptive analgesia? *Pain* 2000; 88: 79-88.

Grape S, Tramèr MR. Do we need preemptive analgesia for the treatment of postoperative pain? *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 2007; 21: 51-63.

GrØndahl-Nielsen C, Simonsen HB, Damkjær Lund J, Hesselholt M. Behavioural, Endocrine and Cardiac Responses in Young Calves Undergoing Dehorning Without and With Use of Sedation and Analgesia. *The Veterinary Journal* 1999; 158: 14-20.

Grundmann U, Wörnle C, Biedler A, Kreuer S, Wrobel M, Wilhelm W. The

efficacy of the non-opioid analgesics parecoxib, paracetamol and metamizol for postoperative pain relief after lumbar microdiscectomy. *Anesthesia & Analgesia* 2006; 103: 217-22.

Hagen K, Langbein J, Schmied C, Lexer D, Waiblinger S. Heart rate variability in dairy cows—influences of breed and milking system. *Physiol Behav* 2005; 85: 195-204.

Hansen S. Kurz-und langfristige Änderungen von Herzschlagvariabilität und Herzschlagfrequenz als Reaktion auf Veränderungen in der sozialen Umwelt (Gruppierung und Grooming-Simulation) von Hausschweinen. Diss. med. vet. 2000. Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.

Hefti A, Schlemmer I, Sauter-Louis C, Metzner M. Comparison of three different anesthesia procedures in calves with respect to possible pain-associated reactions. *Berliner und Muenchener tierarztliche Wochenschrift* 2012; 125: 315-25.

Heinrich A, Duffield T, Lissemore K, Squires E, Millman S. The impact of meloxicam on postsurgical stress associated with cautery dehorning. *Journal of Dairy Science* 2009; 92: 540-7.

Heinrich A, Duffield TF, Lissemore KD, Millman ST. The effect of meloxicam on behavior and pain sensitivity of dairy calves following cautery dehorning with a local anesthetic. *Journal of Dairy Science* 2010; 93: 2450-7.

Hernández-Delgadillo GP, Ventura Martínez R, Díaz Reval MI, Domínguez Ramírez AM, López-Muñoz FJ. Metamizol potentiates morphine antinociception but not constipation after chronic treatment. *European Journal of Pharmacology* 2002; 441: 177-83.

Hernández-Delgadillo GP, López-Muñoz FJ, Salazar LA, Cruz SL. Morphine and dipyrrone co-administration delays tolerance development and potentiates antinociception. *European Journal of Pharmacology* 2003; 469: 71-9.

Hernández-Delgadillo GP, Cruz SL. Endogenous opioids are involved in morphine and dipyron analgesic potentiation in the tail flick test in rats. *European Journal of Pharmacology* 2006; 546: 54-9.

Hernández N, Vanegas H. Antinociception induced by PAG-microinjected dipyron (metamizol) in rats: involvement of spinal endogenous opioids. *Brain Research* 2001; 896: 175-8.

Hikasa Y, Hokushin S, Takase K, Ogasawara S. Cardiopulmonary, hematological, serum biochemical and behavioral effects of sevoflurane compared with isoflurane or halothane in spontaneously ventilating goats. *Small Ruminant Research* 2002; 43: 167-78.

Hirata N, Miyashita R, Maruyama D, Kawaguchi R, Shimizu H, Yamakage M. Heart rate variability during abdominal surgical manipulation under general and epidural anesthesia. *Journal of Anesthesia* 2012; 26: 900-4.

Hirshman C, McCullough R, Cohen P, Weil J. Depression of hypoxic ventilatory response by halothane, enflurane and isoflurane in dogs. *British journal of anaesthesia* 1977; 49: 957-63.

Holton L, Reid J, Scott E, Pawson P, Nolan A. Development of a behaviour-based scale to measure acute pain in dogs. *Vet Rec* 2001; 148: 525-31.

Hopster H, Blokhuis HJ. Validation of a heart-rate monitor for measuring a stress response in dairy cows. *Canadian Journal of Animal Science* 1994; 74: 465-74.

Horn E-P, Torossian A. Perioperative Hypothermie-Prophylaxe, Therapie und Physiologie. *AINS-Anästhesiologie · Intensivmedizin · Notfallmedizin · Schmerztherapie* 2010; 45: 160-7.

Ille N, Erber R, Aurich C, Aurich J. Comparison of heart rate and heart rate variability obtained by heart rate monitors and simultaneously recorded

electrocardiogram signals in nonexercising horses. *Journal of Veterinary Behavior: Clinical Applications and Research* 2014; 9: 341-6.

Imagawa VH, Fantoni DT, Tatarunas AC, Mastrocinque S, Almeida TF, Ferreira F, Posso IP. The use of different doses of metamizol for post-operative analgesia in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2011; 38: 385-93.

Kaiser JR, Gauss CH, Williams DK. The Effects of Hypercapnia on Cerebral Autoregulation in Ventilated Very Low Birth Weight Infants. *Pediatr Res* 2005; 58: 931-5.

Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *British journal of anaesthesia* 1997; 78: 606-17.

Kent J, Molony V, Robertson I. Changes in plasma cortisol concentration in lambs of three ages after three methods of castration and tail docking. *Research in Veterinary Science* 1993; 55: 246-51.

Kerr CL, Windeyer C, Boure LP, Mirakhur KK, McDonell W. Cardiopulmonary effects of administration of a combination solution of xylazine, guaifenesin, and ketamine or inhaled isoflurane in mechanically ventilated calves. *American Journal of Veterinary Research* 2007; 68: 1287-93.

Khanna AK, McDonell WN, Dyson DH, Taylor PM. Cardiopulmonary effects of hypercapnia during controlled intermittent positive pressure ventilation in the horse. *Canadian Journal of Veterinary Research* 1995; 59: 213.

Kissin I. Preemptive Analgesia. *Anesthesiology* 2000; 93: 1138-43.

Kley H, Rick W. Einfluß von Lagerung und Temperatur auf die Analyse von Steroiden in Plasma und Blut. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 1984; 22: 371-8.

Knill RL, Kieraszewicz HT, Dodgson BG, Clement JL. Chemical regulation of ventilation during isoflurane sedation and anaesthesia in humans. *Canadian Anaesthetists' Society Journal* 1983; 30: 607-14.

Koch-Weser J, Sellers EM. Binding of drugs to serum albumin (first of two parts). *N Engl J Med* 1976; 294: 311-6.

Korkmaz Dilmen O, Tunalı Y, Cakmakkaya OS, Yentur E, Tutuncu AC, Tureci E, Bahar M. Efficacy of intravenous paracetamol, metamizol and lornoxicam on postoperative pain and morphine consumption after lumbar disc surgery. *European Journal of Anaesthesiology (EJA)* 2010; 27: 428-32.

Kupczyński R, Budny A, Śpitalniak K, Tracz E. Dehorning of Calves—Methods of Pain and Stress Alleviation—A Review. *Annals of Animal Science* 2014; 14: 231-43.

Lambertz C, Farke-Röver A, Moors E, Gauly M. Effects of castration and weaning conducted concurrently or consecutively on behaviour, blood traits and performance in beef calves. *animal* 2015; 9: 122-9.

Landa L. Pain in domestic animals and how to assess it: a review. *Veterinarni Medicina* 2012; 57: 185-92.

Lees P, Landoni MF, Giraudel J, Toutain PL. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in species of veterinary interest. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 2004; 27: 479-90.

Levy M, Flusser D, Zylber-Katz E, Granit L. Plasma kinetics of dipyron metabolites in rapid and slow acetylators. *European journal of clinical pharmacology* 1984; 27: 453-8.

Liles JH, Flecknell PA. The effects of surgical stimulus on the rat and the influence of analgesic treatment. *British Veterinary Journal* 1993; 149: 515-25.

Lorenzetti BB, Ferreira SH. Mode of analgesic action of dipyron: Direct antagonism of inflammatory hyperalgesia. *European Journal of Pharmacology* 1985; 114: 375-81.

Löscher W. Pharmaka mit Wirkung auf das Zentralnervensystem. In: *Pharmakotherapie bei Haus-und Nutztieren*. Löscher WU, Fritz Rupert; Kroker, Reinhard; , ed.: Georg Thieme Verlag 2010: 64-133.

Lürzel S, Münsch C, Windschnurer I, Futschik A, Palme R, Waiblinger S. The influence of gentle interactions on avoidance distance towards humans, weight gain and physiological parameters in group-housed dairy calves. *Applied Animal Behaviour Science* 2015; 172: 9-16.

Maione S, Radanova L, De Gregorio D, Luongo L, De Petrocellis L, Di Marzo V, Imming P. Effects of metabolites of the analgesic agent dipyron (metamizol) on rostral ventromedial medulla cell activity in mice. *European Journal of Pharmacology* 2015; 748: 115-22.

Malvar DdC, Aguiar FA, Vaz AdLL, Assis DCR, de Melo MCC, Jabor VAP, Kalapothakis E, Ferreira SH, Clososki GC, de Souza GEP. Dipyron metabolite 4-MAA induces hypothermia and inhibits PGE2-dependent and -independent fever while 4-AA only blocks PGE2-dependent fever. *British journal of pharmacology* 2014; 171: 3666-79.

Martín-Cancho MF, Lima JR, Luis L, Crisóstomo V, Ezquerro LJ, Carrasco MS, Usón-Gargallo J. Bispectral index, spectral edge frequency 95%, and median frequency recorded for various concentrations of isoflurane and sevoflurane in pigs. *American Journal of Veterinary Research* 2003; 64: 866-73.

Mazario J, Herrero JF. Antinociceptive effects of metamizol (dipyron) in rat single motor units. *Neuroscience Letters* 1999; 274: 179-82.

McCarthy D, Lomax S, Windsor P, White P. Effect of a topical anaesthetic formulation on the cortisol response to surgical castration of unweaned beef calves.

animal 2015: 1-7.

McCulloch TJ, Visco E, Lam AM. Graded Hypercapnia and Cerebral Autoregulation during Sevoflurane or Propofol Anesthesia. *Anesthesiology* 2000; 93: 1205-9.

McMeekan C, Stafford K, Mellor D, Bruce R, Ward R, Gregory N. Effects of regional analgesia and/or a non-steroidal anti-inflammatory analgesic on the acute cortisol response to dehorning in calves. *Research in Veterinary Science* 1998a; 64: 147-50.

McMeekan C, Mellor D, Stafford K, Bruce R, Ward R, Gregory N. Effects of local anaesthesia of 4 to 8 hours duration on the acute cortisol response to scoop dehorning in calves. *Australian Veterinary Journal* 1998b; 76: 281-5.

Meier PDJ, Habler O. Rationaler Einsatz von Sauerstoff in Anästhesie und Intensivmedizin. *Der Anaesthetist* 2011; 60: 292-302.

Mellor DJ, Stafford KJ, Todd SE, Lowe TE, Gregory NG, Bruce RA, Ward RN. A comparison of catecholamine and cortisol responses of young lambs and calves to painful husbandry procedures. *Australian Veterinary Journal* 2002; 80: 228-33.

Metzner M, Sauter-Louis C, Seemueller A, Petzl W, Klee W. Infrared thermography of the udder surface of dairy cattle: Characteristics, methods, and correlation with rectal temperature. *The Veterinary Journal* 2014; 199: 57-62.

Meyer H, Kästner SBR, Beyerbach M, Rehage J. Cardiopulmonary effects of dorsal recumbency and high-volume caudal epidural anaesthesia with lidocaine or xylazine in calves. *The Veterinary Journal* 2010; 186: 316-22.

Mohr E, Langbein J, Nürnberg G. Heart rate variability: a noninvasive approach to measure stress in calves and cows. *Physiol Behav* 2002; 75: 251-9.

Møiniche S, Kehlet H, Dahl JB. A Qualitative and Quantitative Systematic Review of Preemptive Analgesia for Postoperative Pain Relief: The Role of Timing of Analgesia. *Anesthesiology* 2002; 96: 725-41.

Molony V, Kent J, Robertson I. Behavioural responses of lambs of three ages in the first three hours after three methods of castration and tail docking. *Research in Veterinary Science* 1993a; 55: 236-45.

Molony V, Kent JE, Robertson IS. Behavioural responses of lambs of three ages in the first three hours after three methods of castration and tail docking. *Research in Veterinary Science* 1993b; 55: 236-45.

Molony V, Kent JE, Robertson IS. Assessment of acute and chronic pain after different methods of castration of calves. *Applied Animal Behaviour Science* 1995; 46: 33-48.

Molony V, Kent J. Assessment of acute pain in farm animals using behavioral and physiological measurements. *J Anim Sci* 1997; 75: 266-72.

Moreno-Rocha LA, Domínguez-Ramírez AM, Cortés-Arroyo AR, Bravo G, López-Muñoz FJ. Antinociceptive effects of tramadol in co-administration with metamizol after single and repeated administrations in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 2012; 103: 1-5.

Morton CM, Reid J, Scott EM, Holton LL, Nolan AM. Application of a scaling model to establish and validate an interval level pain scale for assessment of acute pain in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 2005; 66: 2154-66.

Murdoch FR, Maker GL, Nitsos I, Polglase GR, Musk GC. Intraperitoneal medetomidine: a novel analgesic strategy for postoperative pain management in pregnant sheep. *Laboratory animals* 2013; 47: 66-70.

Murrell J, Psatha E, Scott E, Reid J, Hellebrekers L. Application of a modified form

of the Glasgow pain scale in a veterinary teaching centre in the Netherlands. *Vet Rec* 2008; 162: 403-8.

Mutoh T, Nishimura R, Kim HY, Matsunaga S, Sasaki N. Cardiopulmonary effects of sevoflurane, compared with halothane, enflurane, and isoflurane, in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 1997; 58: 885-90.

Nagel C, Erber R, Ille N, von Lewinski M, Aurich J, Möstl E, Aurich C. Parturition in horses is dominated by parasympathetic activity of the autonomous nervous system. *Theriogenology* 2014; 82: 160-8.

Nikolova IaT, Jasmina and Voinikov, Julian and Petkova, Valentina and Benbasat, Niko and Danchev, Nikolai. Metamizole: A Review Profile of a Well-Known "Forgotten" Drug. Part I: Pharmaceutical and Nonclinical Profile. *Biotechnology & Biotechnological Equipment* 2012; 26: 3329-37.

Offinger J, Meyer H, Fischer J, Kastner SB, Piechotta M, Rehage J. Comparison of isoflurane inhalation anaesthesia, injection anaesthesia and high volume caudal epidural anaesthesia for umbilical surgery in calves; metabolic, endocrine and cardiopulmonary effects. *Vet Anaesth Analg* 2012; 39: 123-36.

Onmaz A, Gunes V, Atalan G, Gelfert C, Atalan G. Comparison of arterial and venous blood gas values in sheep before and during isoflurane anaesthesia. *Revue de médecine vétérinaire* 2009; 160: 356-61.

Ortiz MI, Castañeda-Hernández G, Granados-Soto V. Possible involvement of potassium channels in peripheral antinociception induced by metamizol: lack of participation of ATP-sensitive K⁺ channels. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 2003; 74: 465-70.

Otto KA, Steiner KHS, Zailskas F, Wippermann B. Comparison of the postoperative analgesic effects of buprenorphine and piritramide following experimental orthopaedic surgery in sheep. *Journal of Experimental Animal Science* 2000; 41: 133-43.

Pascoe PJ. Perioperative pain management. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice* 2000; 30: 917-32.

Paul DR, Small AH, Lee C, Labeur L, Colditz IG. Effect of local infusion of NSAID analgesics administered alone or in combination on the pain associated with band castration in calves. *Australian Veterinary Journal* 2015; 93: 271-7.

Petherick JC, Small AH, Reid DJ, Colditz IG, Ferguson DM. Welfare outcomes for 3- and 6-month-old beef calves in a tropical environment castrated surgically or by applying rubber rings. *Applied Animal Behaviour Science* 2015; 171: 47-57.

Picavet M-TJE, Gasthuys FMR, Laevens HH, Watts SA. Cardiopulmonary effects of combined xylazine–guaiphenesin–ketamine infusion and extradural (inter-coccygeal lidocaine) anaesthesia in calves. *Vet Anaesth Analg* 2004; 31: 11-9.

Pieler D, Peinhopf W, Becher AC, Aurich JE, Rose-Meierhöfer S, Erber R, Möstl E, Aurich C. Physiological and behavioral stress parameters in calves in response to partial scrotal resection, orchidectomy, and Burdizzo castration. *Journal of Dairy Science* 2013; 96: 6378-89.

Pierre S, Schmidt R, Brenneis C, Michaelis M, Geisslinger G, Scholich K. Inhibition of cyclooxygenases by dipyron. *British journal of pharmacology* 2007; 151: 494-503.

Pietsch A, Lindenblatt N, Klar E. Perioperative Hypothermie. *Der Anaesthesist* 2007; 56: 936-9.

Poeck K. Untersuchungsmethoden. In: *Neurologie*. Poeck K, ed.: Springer Verlag 1992: 1-62.

Potkin RT, Swenson ER. REsuscitation from severe acute hypercapnia. determinants of tolerance and survival. *CHEST Journal* 1992; 102: 1742-5.

Prunier A, Mounier L, Le Neindre P, Leterrier C, Mormède P, Paulmier V, Prunet P, Terlouw C, Guatteo R. Identifying and monitoring pain in farm animals: a review. *animal* 2012; FirstView: 1-13.

Pyörälä S, Laurila T, Lehtonen S, Leppä S, Kaartinen L. Local tissue damage in cows after intramuscular administration of preparations containing phenylbutazone, flunixin, ketoprofen and metamizole. *Acta Vet Scand* 1999; 40: 145-50.

Rees J, Meseguer F, Faura C, Moore R, McQuay H. Single-dose dipyron for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;

Reid J, Nolan A, Hughes J, Lascelles D, Pawson P, Scott E. Development of the short-form Glasgow Composite Measure Pain Scale (CMPS-SF) and derivation of an analgesic intervention score. *Animal Welfare* 2007; 16: 97-104.

Rialland P, Otis C, de Courval ML, Mulon PY, Harvey D, Bichot S, Gauvin D, Livingston A, Beaudry F, Hélie P, Frank D, del Castillo JRE, Troncy E. Assessing experimental visceral pain in dairy cattle: A pilot, prospective, blinded, randomized, and controlled study focusing on spinal pain proteomics. *Journal of Dairy Science* 2014; 97: 2118-34.

Rings D, Muir W. Cardiopulmonary effects of intramuscular xylazine-ketamine in calves. *Canadian Journal of Comparative Medicine* 1982; 46: 386.

Robertson IS, Kent JE, Molony V. Effect of different methods of castration on behaviour and plasma cortisol in calves of three ages. *Research in Veterinary Science* 1994; 56: 8-17.

ROCHLITZ I, PODBERSCEK A, BROOM D, BROOM D, Ethology E. Comparison of pethidine, buprenorphine and ketoprofen for postoperative analgesia after ovariohysterectomy in the cat. *Vet Rec* 1998; 143: 185-9.

Rogosch T, Sinning C, Podlewski A, Watzer B, Schlosburg J, Lichtman AH, Cascio

MG, Bisogno T, Di Marzo V, Nusing R, Imming P. Novel bioactive metabolites of dipyron (metamizol). *Bioorg Med Chem* 2012; 20: 101-7.

Roughan JV, Flecknell PA. Evaluation of a short duration behaviour-based post-operative pain scoring system in rats. *European Journal of Pain* 2003; 7: 397-406.

Santos M, Kunkar V, García-Iturralde P, Tendillo FJ. Meloxicam, a specific COX-2 inhibitor, does not enhance the isoflurane minimum alveolar concentration reduction produced by morphine in the rat. *Anesthesia & Analgesia* 2004; 98: 359-63.

Saray A, Buyukkocak U, Cinel I, Tellioglu AT, Oral U. Diclofenac and metamizol in postoperative analgesia in plastic surgery. *Acta Chir Plast* 2001; 43: 71-6.

Schmidt A, Aurich J, Möstl E, Müller J, Aurich C. Changes in cortisol release and heart rate and heart rate variability during the initial training of 3-year-old sport horses. *Hormones and Behavior* 2010a; 58: 628-36.

Schmidt A, Biau S, Möstl E, Becker-Birck M, Morillon B, Aurich J, Faure JM, Aurich C. Changes in cortisol release and heart rate variability in sport horses during long-distance road transport. *Domestic Animal Endocrinology* 2010b; 38: 179-89.

Schmidt A, Hödl S, Möstl E, Aurich J, Müller J, Aurich C. Cortisol release, heart rate, and heart rate variability in transport-naive horses during repeated road transport. *Domestic Animal Endocrinology* 2010c; 39: 205-13.

Schmidt A, Möstl E, Wehnert C, Aurich J, Müller J, Aurich C. Cortisol release and heart rate variability in horses during road transport. *Hormones and Behavior* 2010d; 57: 209-15.

Sellers G, Lin H-C, Chamorro MF, Walz PH. COMPARISON OF ISOFLURANE AND SEVOFLURANE ANESTHESIA IN HOLSTEIN CALVES FOR

PLACEMENT OF PORTAL AND JUGULAR VEIN CANNULAS. American Journal of Animal and Veterinary Sciences 2013; 8: 1.

Sener M, Yilmazer C, Yilmaz I, Bozdogan N, Ozer C, Donmez A, Arslan G. Efficacy of lornoxicam for acute postoperative pain relief after septoplasty: a comparison with diclofenac, ketoprofen, and dipyron. Journal of Clinical Anesthesia 2008; 20: 103-8.

Sener M, Kocum A, Caliskan E, Yilmaz I, Caylakli F, Aribogan A. Administration of paracetamol versus dipyron by intravenous patient-controlled analgesia for postoperative pain relief in children after tonsillectomy. Brazilian Journal of Anesthesiology (English Edition) 2013; 65: 476-82.

Seo T, Sato S, Kosaka K, Sakamoto N, Tokumoto K. Tongue-playing and heart rate in calves. Applied Animal Behaviour Science 1998; 58: 179-82.

Shawley RV, Mandsager RE. Clinical use of positive-pressure ventilation in the horse. Vet Clin North Am Equine Pract 1990; 6: 575-85.

Shpigel N, Winkler M, Saran A, Zrv G. The Anti-inflammatory Drugs Phenylbutazone and Dipyron in the Treatment of Field Cases of Bovine Mastitis. Journal of Veterinary Medicine Series A 1996; 43: 331-6.

Soltesz S, Gerbershagen M, Pantke B, Eichler F, Molter G. Parecoxib versus Dipyron (Metamizole) for Postoperative Pain Relief after Hysterectomy. Clinical Drug Investigation 2008; 28: 421-8.

Spadavecchia C, Haga HA, Ranheim B. Concentration-dependent isoflurane effects on withdrawal reflexes in pigs and the role of the stimulation paradigm. The Veterinary Journal 2012; 194: 375-9.

Stafford K, Mellor D, Todd S, Ward R, McMeekan C. The effect of different combinations of lignocaine, ketoprofen, xylazine and tolazoline on the acute

cortisol response to dehorning in calves. *New Zealand Veterinary Journal* 2003; 51: 219-26.

Stafford KJ, Mellor DJ. Dehorning and disbudding distress and its alleviation in calves. *The Veterinary Journal* 2005; 169: 337-49.

Stasiak KL, Maul D, French E, Hellyer PW, VandeWoude S. Species-specific assessment of pain in laboratory animals. *Contemp Top Lab Anim Sci* 2003; 42: 13-20.

Stewart M, Stafford KJ, Dowling SK, Schaefer AL, Webster JR. Eye temperature and heart rate variability of calves disbudded with or without local anaesthetic. *Physiol Behav* 2008; 93: 789-97.

Stewart M, Stookey JM, Stafford KJ, Tucker CB, Rogers AR, Dowling SK, Verkerk GA, Schaefer AL, Webster JR. Effects of local anesthetic and a nonsteroidal antiinflammatory drug on pain responses of dairy calves to hot-iron dehorning. *Journal of Dairy Science* 2009; 92: 1512-9.

Stewart M, Webster JR, Stafford KJ, Schaefer AL, Verkerk GA. Technical note: Effects of an epinephrine infusion on eye temperature and heart rate variability in bull calves. *Journal of Dairy Science* 2010a; 93: 5252-7.

Stewart M, Verkerk GA, Stafford KJ, Schaefer AL, Webster JR. Noninvasive assessment of autonomic activity for evaluation of pain in calves, using surgical castration as a model. *Journal of Dairy Science* 2010b; 93: 3602-9.

Stilwell G, de Carvalho RC, Lima MS, Broom DM. Effect of caustic paste disbudding, using local anaesthesia with and without analgesia, on behaviour and cortisol of calves. *Applied Animal Behaviour Science* 2009; 116: 35-44.

Stilwell G, Carvalho RC, Carolino N, Lima MS, Broom DM. Effect of hot-iron disbudding on behaviour and plasma cortisol of calves sedated with xylazine.

Research in Veterinary Science 2010; 88: 188-93.

Stilwell G, Lima MS, Carvalho RC, Broom DM. Effects of hot-iron disbudding, using regional anaesthesia with and without carprofen, on cortisol and behaviour of calves. Research in Veterinary Science 2012; 92: 338-41.

Stokes JE, Leach KA, Main DCJ, Whay HR. An investigation into the use of infrared thermography (IRT) as a rapid diagnostic tool for foot lesions in dairy cattle. The Veterinary Journal 2012; 193: 674-8.

Sutherland MA, Ballou MA, Davis BL, Brooks TA. The effect of castration and dehorning singularly or combined on the behavior and physiology of Holstein calves. J Anim Sci 2013;

Sylvester SP, Mellor DJ, Stafford KJ, Bruce RA, Ward RN. Acute cortisol responses of calves to scoop dehorning using local anaesthesia and/or cautery of the wound. Australian Veterinary Journal 1998; 76: 118-22.

Sylvester SP, Stafford KJ, Mellor DJ, Bruce RA, Ward RN. Behavioural responses of calves to amputation dehorning with and without local anaesthesia. Australian Veterinary Journal 2004; 82: 697-700.

Tacke S, Henke J, Erhardt W. Schmerztherapie mit Metamizol - Literaturübersicht und eigene klinische Erfahrungen. Tierärztliche Praxis Kleintiere 2008; 36: 19-25.

Tarvainen MP, Niskanen J-P, Lipponen JA, Ranta-aho PO, Karjalainen PA. Kubios HRV – Heart rate variability analysis software. Computer Methods and Programs in Biomedicine 2014; 113: 210-20.

Thüer S, Mellema S, Doherr MG, Wechsler B, Nuss K, Steiner A. Effect of local anaesthesia on short- and long-term pain induced by two bloodless castration methods in calves. The Veterinary Journal 2007; 173: 333-42.

Tortorici V, Vanegas H. Putative role of medullary off- and on-cells in the antinociception produced by dipyrone (metamizol) administered systemically or microinjected into PAG. *Pain* 1994; 57: 197-205.

Tournadre JP, Allaouchiche B, Malbert CH, Chassard D. Metabolic Acidosis and Respiratory Acidosis Impair Gastro-Pyloric Motility in Anesthetized Pigs. *Anesthesia & Analgesia* 2000; 90: 74.

Tranquilli WJ TJ, Grimm, KA. Airway Management and Ventilation. In: Lumb & Jones' *Veterinary Anesthesia and Analgesia*, 4 edn. Tranquilli WJT, J.C; Grimm, K.A., ed.: Blackwell Publishing 2007: 495-531.

Turner PV, Kerr CL, Healy AJ, Taylor WM. Effect of meloxicam and butorphanol on minimum alveolar concentration of isoflurane in rabbits. *American Journal of Veterinary Research* 2006; 67: 770-4.

Vanegas H, Tortorici Vc, Eblen-Zajjur A, Vásquez E. PAG-microinjected dipyrone (metamizol) inhibits responses of spinal dorsal horn neurons to natural noxious stimulation in rats. *Brain Research* 1997; 759: 171-4.

Vazquez E, Hernandez N, Escobar W, Vanegas H. Antinociception induced by intravenous dipyrone (metamizol) upon dorsal horn neurons: Involvement of endogenous opioids at the periaqueductal gray matter, the nucleus raphe magnus, and the spinal cord in rats. *Brain Research* 2005; 1048: 211-7.

Vesal N, Spadavecchia C, Steiner A, Kirscher F, Levionnois OL. Evaluation of the isoflurane-sparing effects of lidocaine infusion during umbilical surgery in calves. *Vet Anaesth Analg* 2011; 38: 451-60.

Vettorato E, Schöffmann G, Burke JG, Gibson AJN, Clutton ER. Clinical effects of isoflurane and sevoflurane in lambs. *Vet Anaesth Analg* 2012; 39: 495-502.

Vlahov V, Badian M, Verho M, Bacracheva N. Pharmacokinetics of metamizol

metabolites in healthy subjects after a single oral dose of metamizol sodium. *European journal of clinical pharmacology* 1990; 38: 61-5.

Volz M, Kellner HM. Kinetics and metabolism of pyrazolones (propyphenazone, aminopyrine and dipyron). *British Journal of Clinical Pharmacology* 1980; 10: 299S-308S.

von BORELL E. Stress and coping in farm animals. *Archiv Tierzucht* 2000; 43: 144-52.

von Borell E, Langbein J, Després G, Hansen S, Leterrier C, Marchant-Forde J, Marchant-Forde R, Minero M, Mohr E, Prunier A. Heart rate variability as a measure of autonomic regulation of cardiac activity for assessing stress and welfare in farm animals--a review. *Physiol Behav* 2007; 92: 293-316.

Walker KA, Duffield TF, Weary DM. Identifying and preventing pain during and after surgery in farm animals. *Applied Animal Behaviour Science* 2011; 135: 259-65.

Weary D, Huzzey J, Von Keyserlingk M. BOARD-INVITED REVIEW: Using behavior to predict and identify ill health in animals. *J Anim Sci* 2009; 87: 770-7.

Weary DM, Niel L, Flower FC, Fraser D. Identifying and preventing pain in animals. *Applied Animal Behaviour Science* 2006; 100: 64-76.

Whay H, Webster A, Waterman-Pearson A. Role of ketoprofen in the modulation of hyperalgesia associated with lameness in dairy cattle. *Veterinary record* 2005; 157: 729-33.

White BJ, Coetzee JF, Renter DG, Babcock AH, Thomson DU, Andresen D. Evaluation of two-dimensional accelerometers to monitor behavior of beef calves after castration. *American Journal of Veterinary Research* 2008; 69: 1005-12.

Willis JV, Kendall MJ, Jack DB. A study of the effect of aspirin on the pharmacokinetics of oral and intravenous diclofenac sodium. *European journal of clinical pharmacology* 1980; 18: 415-8.

Zbinden AM, Petersen-Felix S, Thomson DA. Anesthetic depth defined using multiple noxious stimuli during isoflurane/oxygen anesthesia. II. Hemodynamic responses. *Anesthesiology* 1994; 80: 261-7.

Zylber-Katz E, Granit L, Levy M. Plasma protein binding of dipyron metabolites in man. *European journal of clinical pharmacology* 1985; 29: 67-71.

Zylber-Katz E, Granit L, Levy M. Formation and excretion of dipyron metabolites in man. *European journal of clinical pharmacology* 1992; 42: 187-91.

IX ANHANG

Tabelle IX-1: Abkürzungsverzeichnis, Interpretationen und stress- oder schmerzassoziierte Veränderungen der Parameter der HRV nach Autoren*

Bezeichnung	Kürzel	Analyse	Interpretation	Stress	Schmerz
Herzfrequenz	HR		Balance zwischen Sympathiko- und Parasympathikotonus ^{1,7,8}	↑ ^{3,4,6,10, 14}	↑ ^{5,6,7} = ^{7,8,14}
mittlerer Abstand zwischen zwei R-Zacken (mittleres RR-Intervall)	meanRR	Zeitbereich	hoch: Vagotonus dominant ³ niedrig: ↓Vagotonus ^{3,4,10-13} (+) ↑ Sympathikotonus ^{2,3,4}	↓ ^{2,3,4,10-13}	= 5
Standardabweichung aller RR-Intervalle	SDRR	Zeitbereich	Feintuning der Herzaktivität in Ruhe ¹ niedrig: ↓Vagotonus ^{10,11,13}	↓ ^{2,3,4,10,11,13} ↑ ¹⁴	= 14
Quadratwurzel aus Mittel der Summe der Quadrate der Standardabw. benachbarter RR-Intervalle	RMSSD	Zeitbereich	Vagotonus ^{2,3,4,6,7,10,11,13}	↓ ^{2,3,4,10,11,13} ↑ ¹⁴	= 5,14 ↓ ⁽⁶⁾ ↑ ⁷
Standardabw. der Kurzzeitvariabilität geplotteter RR-Intervallabstände	SD1	geometrisch	Vagotonus ²	↓ ^{2,11}	
Standardabw. der Langzeitvariabilität geplotteter RR-Intervallabstände	SD2	geometrisch	Sympathikotonus ^{2,11-13}	↑ ^{2,11-13}	
Niederfrequenz	LF	Frequenzbereich	Sympathikusaktivität (n. u.)^{1,8} Sympathikus- und Parasympathikusaktivität ^{1,9}	= 3	↑ ^{5,(6),8} ↓ ⁷
Hochfrequenz	HF	Frequenzbereich	Vagotonus ^{1,7,8}	↓ ³	↓ ^{5,(6),8} ↑ ⁷
Verhältnis Niederfrequenz zu Hochfrequenz	LF/HF	Frequenzbereich	Sympathovagale Balance^{1,6,7} Sympathikusaktivität ^{1,8}	↑ ⁴	↑ ^{5,(6),8} ↓ ⁷

*Interpretation/ Beobachtung: ¹(CARDIOLOGY, 1996), ²(VON BORELL et al., 2007), ³(MOHR et al., 2002), ⁴(SCHMIDT et al., 2010a), ⁵(STEWART et al., 2008), ⁶(STEWART et al., 2009), ⁷(STEWART et al., 2010b), ⁸(DOCKWEILER et al., 2013), ⁹(CLABOUGH und SWANSON, 1989), ¹⁰(SCHMIDT et al., 2010d), ¹¹(SCHMIDT et al., 2010a), ¹²(SCHMIDT et al., 2010c), ¹³(SCHMIDT et al., 2010b), ¹⁴(PIELER et al., 2013)

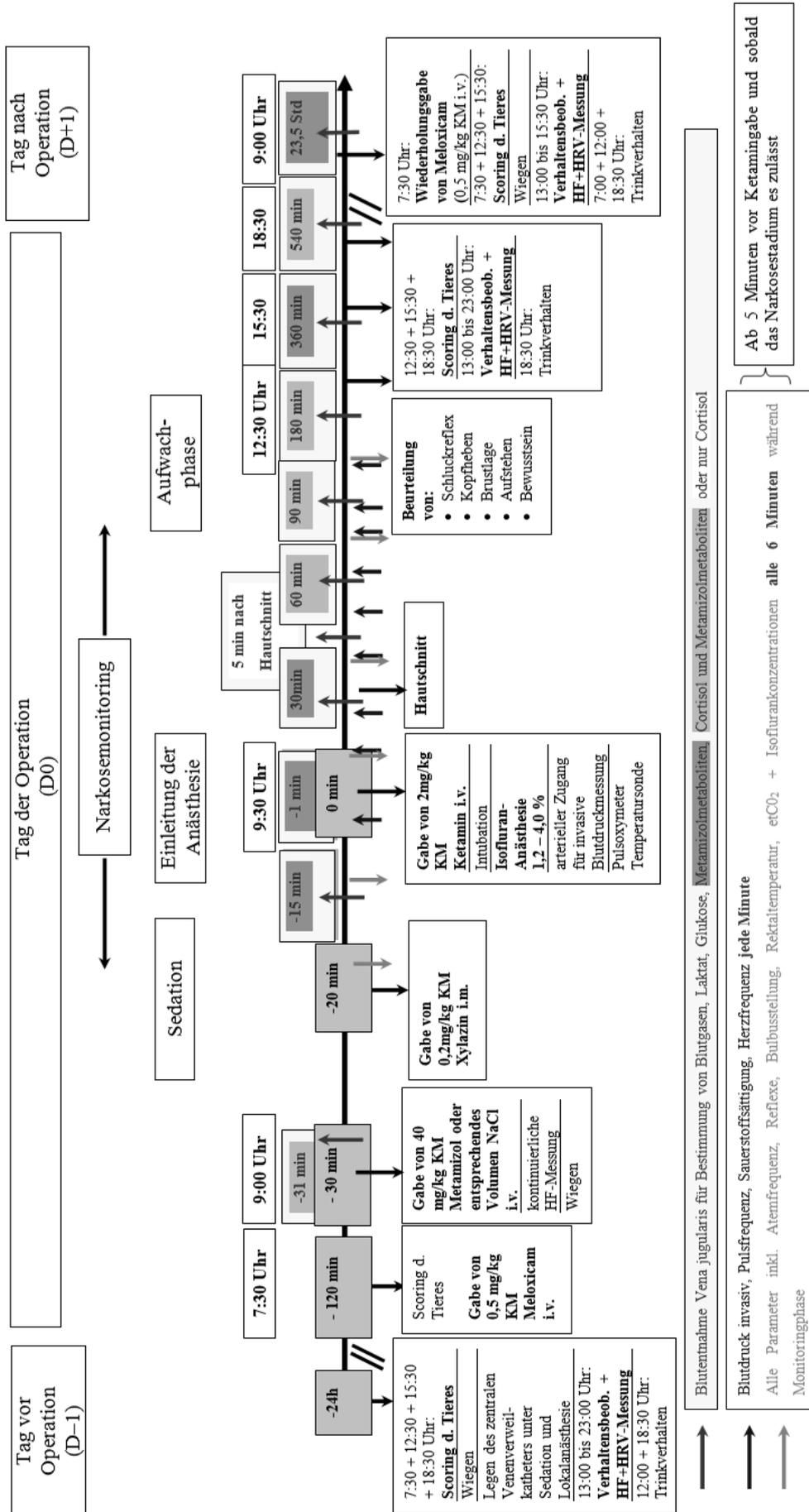


Abbildung IX-1: Zeitstrahl der Versuchsdurchführung (ein Tag vor der Operation bis ein Tag nach der Operation)

Tabelle IX-3: Klinikinterne Abbruchkriterien für Versuche an Kälber

Herzfrequenz	Atmung	Körpertemp.	Hydratationsstatus	Körperhaltung	Verhalten	Score
72 – 100 (Schläge/Minute)	ruhig und gleichmäßig, normale Atemtiefe	38,5 - 39,0 °C	Hautturgor nicht reduziert, Bulbi nicht eingesunken	Kalb belastet alle vier Gliedmaßen, Rückenlinie gerade, Kopf wird locker von Hals und Nacken getragen, Ohren werden dem Untersucher zugewandt	Kalb ist munter, reagiert auf Untersucher interessiert	0
101 – 110 (Schläge/Minute)	ruhig, gleichmäßig, aber nur ca. Hälfte des normalen Atemzugvolumens	39,0 – 39,3 °C	Hautturgor mittelgradig reduziert, Bulbi geringgradig eingesunken	Kalb belastet alle vier Gliedmaßen, Rückenlinie gerade, Kopf leicht gesenkt, Ohren werden dem Untersucher zugewandt	Kalb reagiert verzögert auf Untersucher	1
111 – 120 (Schläge/Minute)	unregelmäßig in Frequenz und Atemtiefe	39,4 – 39,5 °C	Hautturgor mittelgradig bis hochgradig reduziert, Bulbi mittelgradig eingesunken	Kalb belastet alle vier Gliedmaßen, Rückenlinie gerade, Kopf deutlich gesenkt, Ohren hängen	Kalb ist matt, apathisch, reagiert stark verzögert auf Untersucher	2
121 – 140 oder 60 – 71 (Schläge/Minute)	flach aber noch regelmäßig	39,6 – 39,7 °C	Hautturgor hochgradig reduziert, Bulbi hochgradig eingesunken	Kalb liegt in Brust-Seitenlage, steht nach Aufstellen sicher, Rückenlinie nach Aufstellen gerade, Kopf deutlich gesenkt, Ohren hängen	Kalb ist depressiv, reagiert kaum auf Untersucher	3
141 – 160 oder 55 – 59 (Schläge/Minute)	unregelmäßig und flach	39,8 – 39,9 °C	Hautturgor hochgradig reduziert, Bulbi hochgradig eingesunken	Kalb liegt fest in Brust-Seitenlage, steht nach Aufstellen nur mit Hilfe	Kalb ist somnolent, reagiert nicht auf Untersucher, lässt sich nur durch massive Umwelt-reize zu Reaktionen erwecken	4
> 160 oder < 55 (Schläge/Minute)	Atemstillstand für mehr als 30 Sekunden	>= 40,0	Hautturgor hochgradig reduziert, Bulbi hochgradig eingesunken	Kalb liegt fest in Seitenlage, lässt sich nicht aufstellen	Kalb ist komatös, lässt sich auch durch massive Umweltreize nicht zu Reaktionen erwecken	5

Tabelle IX-4: Bewertungsschlüssel der Tränkeaufnahme¹

Schlüssel	Bewertung	Saug- / Trink- verhalten	Aufgenommene Milchmenge im Verhältnis zu angebotener Milchmenge
0	gut	zügig	gesamte angebotene Menge
1	gut – mäßig	gut - mäßig	mindestens die Hälfte der angebotenen Milchmenge
	mäßig	mäßig	
2	mäßig – schlecht	mäßig - schlecht	mindestens die Hälfte der angebotenen Milchmenge
	schlecht	schlecht	mehr als nichts und weniger als die Hälfte der angebotenen Milchmenge
3	nicht	nicht	nichts

¹Patientenleitlinien der Klinik für Wiederkäuer der LMU München

Tabelle IX-5: Schmerzbogen

Visuelle Einschätzung des Schmerzzustandes des Kalbes auf einer Skala von 1 bis 10:	
0 ----- 10	
kein Schmerz	stärkste Schmerzen
Reaktion des Kalbes auf den Menschen:	
0	munter, aufmerksam, steht selbstständig auf, ist neugierig (rüstet an, scherzt), wacher Blick
1	ruhig, aufmerksam, steht mit Zuspruch auf, zeigt Interesse an Umwelt
2	gedämpft, steht nicht ohne Hilfe auf, wenig Interesse an Umwelt, wirkt depressiv, hängende Ohren
3	lethargisch (lässt Kopf hängen, Ohren hängen und reagieren nicht), lässt sich nur mit großer Mühe aufrichten, kein Interesse an Umwelt
4	keine Reaktion auf Annäherung, apathisch, lässt sich nicht aufrichten, nimmt die Umwelt nicht wahr, starrer Blick oder Augen halb geschlossen
Reaktion des Kalbes auf leichte Palpation der Wunde:	
0	keine Reaktion, normale Haltung
1	leichtes Aufziehen des Bauches, leichtes Zucken der Haut, des Muskels
2	mittelgradiges Aufziehen des Bauches, Zucken der Haut, des Muskels
3-1.	starkes Aufziehen des Bauches, Ausschlagen
3-2.	starkes Aufziehen des Bauches, Erstarren
Schwellung und Wärme des Wundgebiets:	
0	keine
1	geringgradig
2	mittelgradig
3	hochgradig

Tabelle IX-6: Statistische Modelle

Name des Modells	Formel	Erläuterung
lineares Modell (LM)	Formel IX-1 $y_i = \alpha + \beta x_i + \varepsilon$	x_i = Einflussgröße (unabhängige Variable), y_i = Zielgröße (abhängige Variable), Indizes $i=1, \dots, N$ Individuen, Störfaktor ε Es wird von einem linearen Zusammenhang zwischen y_i und x_i ausgegangen (eine Gerade wird gesucht, welche möglichst nah an allen vorhandenen Messwerten von y_i und x_i liegt, die Regressionsparameter α und β resultieren aus dieser Schätzung).
multiple lineares Modell (MLM)	Formel IX-2 $y_i = \alpha + \beta_1 x_{1i} + \beta_2 x_{2i} + \varepsilon$	Gleiche Annahmen wie beim linearen Modell, es werden jedoch mehrere Einflussgrößen (x_{1i} und x_{2i}) berücksichtigt.
lineares gemischtes Modell (LMM)	Formel IX-3 $y_i = \alpha + \beta x_i + \vartheta z_i + \varepsilon$	Modell wird angewendet, um den festen Effekt β einer oder mehrerer Einflussgrößen x_i auf mehrere Zielgrößen (eine Messreihe/ y_1, y_2, y_3, \dots) unter Berücksichtigung des zufälligen Effekts ϑ (hier: Tiereffekt) zu analysieren.
Signifikanztest LMM	Schätzwert $\pm 1,96 \cdot$ Standardabweichung = $\sqrt{\frac{S-x}{S+x}}$	Das Konfidenzintervall überdeckt den wahren Wert mit einer Wahrscheinlichkeit von 95%, wenn 0 in diesem Intervall nicht enthalten ist, wird von einer Signifikanz ausgegangen.
generalisiertes additives (gemischtes) Modell (GAM)	Formel IX-4 $y_i = \alpha + \beta x_i + (\vartheta z_i) + f(t_i) + \varepsilon$	Nicht lineare, glatte Effekte werden berücksichtigt. Der Einfachheit halber sei das Modell der linearen einfachen Regression zu Grunde gelegt ($\alpha + \beta x_i$). Der Einfluss einer einzelnen Kovariablen t_i soll nichtparametrisch wirken. Die Zielvariable lässt sich durch eine deterministische Funktion der Kovariablen $f(t_i)$ und einen additiven Messfehler ε erklären. Unterschiedliche Annahmen über die Funktion f führen zu verschiedenen Modellierungsmöglichkeiten.
binomiales Logitmodell	Formel IX-5 $\ln\left(\frac{\pi_1}{\pi_2}\right) = \alpha + \beta x_i$	Logitmodell wird bei kategorialen Einflussgrößen angewendet. Bei einem binomialen Logitmodell werden die Wahrscheinlichkeiten für Response (Wert 1) und für Nonresponse (Wert 0) mit π_1 und $\pi_{2,u}$ beschrieben.

Tabelle IX-7: Einfluss- und Zielgrößen in verwendeten Modellen (1/2)

Parameter	Modell	Einflussgrößen	Zielgrößen
KM	MLM	Zugehörigkeit zur MG + KM_B (Mittelwert KM an D-1 und D 0)	KM zu Messzeitpunkt: D+1/ .../ D+7
	LMM	Zugehörigkeit zur MG + KM_B + Tiereffekt + Zeit	KM D+1 bis D+7
CoC _p	MLM	Zugehörigkeit zur MG + C_B	CoC _p zu Messzeitpunkt: C_5/.../ C_510
	LMM	Zugehörigkeit zur MG + C_B + Tiereffekt	C_5 bis C_510
etCO ₂	LM	Zugehörigkeit zur MG	etCO ₂ zu Messzeitpunkt: B3/.../ E05
	LMM	Zugehörigkeit zur MG + Tiereffekt	alle etCO ₂
pSO ₂	BLM Wert 1 (≥ 95 %) Wert 0 (< 95 %)	Zugehörigkeit zur MG	pSO ₂ zu Messzeitpunkt: B3/.../ E05
KT intraoperativ	MLM	Zugehörigkeit zur MG + KT_B (KT D0 7:30 Uhr)	KT zu Messzeitpunkt: B9/ .../ E0
	LMM	Zugehörigkeit zur MG + KT_B + Tiereffekt	KT B9 bis E0
HR/ MAD/ SAD/ DAD intraoperativ	GAM	Zeit + Zugehörigkeit zur MG + (HR/ MAD/ SAD/ DAD)_B (B9-B11) + Tiereffekt	HR/ MAD/ SAD/ DAD in den einzelnen Phasen der Operation
KT/ AT prä- und postoperativ	MLM	Zugehörigkeit zur MG + Uhrzeit entsprechende KT/ AT an D-1	der Uhrzeit entsprechende KT/ AT an D 0 oder D+1
	LMM	Zugehörigkeit zur MG + Uhrzeit entsprechende KT/ AT an D-1 + Tiereffekt	der Uhrzeit entsprechende KT/ AT an D 0 und D+1
visuelle Analogskala (VAS)-Werte	GAM	Zeit + Zugehörigkeit zur MG	alle postoperativen VAS-Werte

Multiples lineares Modell (MLM), lineares Modell (LM), gemischtes lineares Modell (LMM), binomiales Logitmodell (BLM), Metamizolgruppe (MG), Körpermasse (KM), Cortisolkonzentration im Plasma (CoC_p), endtidale CO₂-Konzentration (etCO₂), Sauerstoffsättigung im Blut (pSO₂), Körpertemperatur (KT), Herzfrequenz (HR), mittlerer arterieller Druck (MAD), systolischer arterieller Druck (SAD), diastolischer arterieller Druck (DAD), Außentemperatur (AT), Basis (B), generalisiertes additives Modell (GAM), Tag vor der Operation (D-1), Tag der Operation (D 0), Tag nach der Operation (D+1)

Tabelle IX-8: Einfluss- und Zielgrößen in verwendeten Modellen (2/2)

Parameter	Modell	Einflussgrößen	Zielgrößen
Messgrößen der HRV	MLM	Zugehörigkeit zur MG + Mittelwert Ausprägung Messgröße an D-1	Mittelwert Ausprägung der Messgröße an D+0 oder D+1
	LMM	Zugehörigkeit zur MG + Mittelwert Ausprägung Messgröße an D-1 + Tiereffekt	Mittelwert Ausprägung der Messgröße an D+0 und D+1
HR prä- und postoperativ	MLM	Zugehörigkeit zur MG + mittlere HR an D-1	mittlere HR an D+0 oder D+1
	LMM	Zugehörigkeit zur MG + mittlere HR an D-1 + Tiereffekt	mittlere HR an D+0 und D+1
Merkmale der Beobachtung des Verhaltens und der Haltung	MLM	Zugehörigkeit zur MG + Mittelwert Ausprägung Merkmal an D-1	Mittelwert Ausprägung des Merkmals an D+0 oder D+1
	LMM	Zugehörigkeit zur MG + Mittelwert Ausprägung Merkmal an D-1 + Tiereffekt	Mittelwert Ausprägung des Merkmals an D+0 und D+1

Multiples lineares Modell (MLM), gemischtes lineares Modell (LMM), Metamizolgruppe (MG), Herzfrequenz (HR), Herzfrequenzvarianz (HRV), Tag vor der Operation (D-1), Tag der Operation (D 0), Tag nach der Operation (D+1)

Tabelle IX-9: Körpermasse (in kg)

Zeitraum	Kontrollgruppe					Metamizolgruppe				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
D-1	63,0	76,5	83,0	87,0	90,5	74,5	83,0	89,3	94,0	108,0
D 0	62,0	75,8	84,3	88,0	90,0	75,5	82,3	88,5	94,8	113,0
D+1	62,5	75,8	83,0	88,5	90,5	71,0	79,0	89,3	94,5	112,5
D+2	64,0	77,5	85,5	90,0	93,0	76,0	85,0	91,3	96,5	108,5
D+3	63,5	79,0	85,0	89,5	93,5	79,0	86,0	92,5	98,3	115,5
D+4	64,5	79,3	88,3	91,5	94,5	79,5	86,8	92,5	98,3	115,5
D+5	66,0	80,8	89,0	93,8	97,0	79,5	87,3	93,0	98,5	108,5
D+6	66,5	81,0	89,5	94,0	98,5	81,0	89,0	94,5	101,3	119,0
D+7	68,3	83,5	92,0	96,5	100,5	83,5	90,0	95,5	100,3	113,0

Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75), Tag bezogen auf Operation (D)

Tabelle IX-10: Cortisolkonzentrationen (in nmol/ l)

Zeitraum	Kontrollgruppe					Metamizolgruppe				
	MIN	25 %	MED	Q75	MAX	MIN	25 %	MED	Q75	MAX
C_B	3,17	4,32	5,06	9,46	12,9 6	2,18	4,41	5,95	6,76	7,55
C_5	8,32	12,76	24,48	34,30	36,31	4,39	8,82	16,07	23,88	39,74
C_30	7,02	37,47	55,25	60,57	83,96	10,02	11,87	29,14	47,65	59,55
C_60	19,60	26,45	44,84	49,52	69,03	8,28	20,20	33,25	55,57	77,54
C_150	5,62	27,32	39,06	81,43	122,00	5,83	8,40	11,55	16,50	16,50
C_510	7,84	11,62	14,78	21,93	26,37	5,52	10,25	12,44	20,37	25,99

Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75)

Tabelle IX-11: Ergebnisse des multiplen linearen Modells der Cortisolkonzentration im Plasma (in nmol/l)

Messzeitpunkt	Effekt		p-Wert
C_5	MG	-3,74	0,54
	C_B	2,02	0,08
C_30	MG	-15,16	0,05*
	C_B	2,99	0,04*
C_60	MG	1,42	0,88
	C_B	2,76	0,13
C_150	MG	-37,84	0,00*
	C_B	-0,61	0,77
C_510	MG	-4,00	0,35
	C_B	-0,57	0,47

Effekt der Zugehörigkeit zur Metamizolgruppe (MG), *Effekt von Null signifikant verschieden

Tabelle IX-12: Abkürzungsverzeichnis Narkoseprotokoll (1/2)

Abkürzung	Bezeichnung Phase	Minute bezogen auf		Uhrzeit
		Phase	HS	
B1	Basiswert (5 Minuten vor Ketamin)	0	-35	09:25
B2	Basiswert	6	-29	09:31
B3	Basiswert	12	-23	09:37
B4	Basiswert	15	-20	09:40
B5	Basiswert	18	-17	09:43
B6	Basiswert	21	-14	09:46
B7	Basiswert	24	-11	09:49
B8	Basiswert	27	-8	09:52
B9	Basiswert	30	-5	09:55
B10	Basiswert	31	-4	09:56
B11	Basiswert	32	-3	09:57
KL0	Klemme setzen	0	-2	09:58
FZ0	Faßzange setzen	0	-1	09:59
HS0	Hautschnitt	0	0	10:00
HS1	Hautschnitt	1	1	10:01
HS2	Hautschnitt	2	2	10:02
HS3	Hautschnitt	3	3	10:03
UP0	Unterhaut präparieren	0	4	10:04
UP1	Unterhaut präparieren	1	5	10:05
UP2	Unterhaut präparieren	2	6	10:06
UP3	Unterhaut präparieren	3	7	10:07
UP4	Unterhaut präparieren	4	8	10:08
UP5	Unterhaut präparieren	5	9	10:09
PS0	Peritoneum schneiden	0	10	10:10
PS1	Peritoneum schneiden	1	11	10:11
PS2	Peritoneum schneiden	2	12	10:12
PS3	Peritoneum schneiden	3	13	10:13
PS4	Peritoneum schneiden	4	14	10:14
PS5	Peritoneum schneiden	5	15	10:15
LV0	Ligatur Nabelvene	0	16	10:16
LV1	Ligatur Nabelvene	0	17	10:17
LV2	Ligatur Nabelvene	0	18	10:18

Tabelle IX-13: Abkürzungsverzeichnis Narkoseprotokoll (2/2)

Abkürzung	Bezeichnung Phase	Minute bezogen auf		Uhrzeit
		Phase	HS	
ME0	Manipulation Eingeweide	0	19	10:19
ME1	Manipulation Eingeweide	1	20	10:20
ME2	Manipulation Eingeweide	2	21	10:21
ME3	Manipulation Eingeweide	3	22	10:22
ME4	Manipulation Eingeweide	4	23	10:23
NPF0	Naht Peritoneum + Faszien	0	24	10:24
NPF1	Naht Peritoneum + Faszien	1	25	10:25
NPF2	Naht Peritoneum + Faszien	2	26	10:26
NPF3	Naht Peritoneum + Faszien	3	27	10:27
NPF4	Naht Peritoneum + Faszien	4	28	10:28
NPF5	Naht Peritoneum + Faszien	5	29	10:29
NPF6	Naht Peritoneum + Faszien	6	30	10:30
NPF7	Naht Peritoneum + Faszien	7	31	10:31
NPF8	Naht Peritoneum + Faszien	8	32	10:32
NPF9	Naht Peritoneum + Faszien	9	33	10:33
NPF10	Naht Peritoneum + Faszien	10	34	10:34
NPF11	Naht Peritoneum + Faszien	11	35	10:35
NSK0	Naht Subkutis	0	36	10:36
NSK1	Naht Subkutis	1	37	10:37
NSK2	Naht Subkutis	2	38	10:38
NSK3	Naht Subkutis	3	39	10:39
NSK4	Naht Subkutis	4	40	10:40
NSK5	Naht Subkutis	5	41	10:41
NH0	Naht Haut	0	42	10:42
NH1	Naht Haut	1	43	10:43
NH2	Naht Haut	2	44	10:44
NH3	Naht Haut	3	45	10:45
NH4	Naht Haut	4	46	10:46
NH5	Naht Haut	5	47	10:47
NH6	Naht Haut	6	48	10:48
NH7	Naht Haut	7	49	10:49
NH8	Naht Haut	8	50	10:50
E0	OP-Ende	0	51	10:51
E5	OP-Ende	1	56	10:56
E10	OP-Ende	2	61	11:01

Tabelle IX-14: Atemfrequenz intraoperativ (in Zügen/ Minute)

Zeitpunkt	Kontrollgruppe					Metamizolgruppe				
	MIN	25 %	MED	Q75	MAX	MIN	25 %	MED	Q75	MAX
B1	20	24	29	38	52	20	20	25	32	32
B3	13	17	22	25	36	17	19	25	30	35
B5	15	18	20	24	25	13	16	23	24	32
B7	14	17	18	23	25	12	15	18	24	33
B9	13	17	19	21	24	12	14	18	22	24
HS1	13	17	17	21	23	12	15	18	22	26
UP3	13	15	17	20	25	11	15	19	21	23
PS3	9	14	15	19	20	11	14	19	20	28
ME0	12	13	15	19	25	11	14	17	20	26
NPF1	11	14	16	19	25	11	14	17	20	26
NPF7	9	13	14	19	25	9	14	17	20	23
NSK1	9	14	15	19	25	9	14	17	19	21
NH1	10	14	15	19	25	9	14	17	19	21
NH7	10	14	15	19	25	9	14	17	19	21
E05	0	7	46	53	65	3	15	40	45	56

Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75), einzelne Messzeitpunkte (Legende siehe Tabelle III 3)

Tabelle IX-15: Endexpiratorische CO₂-Konzentration (in mmHg)

Zeitpunkt	Kontrollgruppe					Metamizolgruppe				
	MIN	25 %	MED	Q75	MAX	MIN	25 %	MED	Q75	MAX
B3	44	45	48	50	54	38	41	45	46	46
B5	39	41	45	46	50	31	38	43	46	49
B7	38	40	45	47	57	37	40	43	46	48
B9	37	40	43	48	54	38	41	44	47	49
HS1	37	43	45	48	50	39	42	44	48	49
UP3	37	41	45	47	52	37	42	44	46	46
PS3	43	43	45	46	47	37	40	44	46	49
ME0	38	42	43	45	48	37	41	44	45	46
NPF1	38	41	43	45	47	36	41	44	45	47
NPF7	39	41	44	45	46	36	42	45	46	48
NSK1	40	43	44	45	47	36	41	45	46	47
NH1	41	42	44	45	47	36	42	45	47	48
NH7	41	43	45	45	48	36	41	45	47	49
E05	42	46	50	53	56	36	42	48	57	59

Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75), einzelne Messzeitpunkte (Legende siehe Tabelle III 3)

Tabelle IX-16: Inspiratorische Isoflurankonzentration (in %)

Zeitpunkt	Kontrollgruppe					Metamizolgruppe				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
B3	1,5	1,6	1,9	2,2	2,4	2,0	2,1	2,1	2,2	2,2
B5	1,5	1,8	2,0	2,2	2,5	1,5	1,7	1,9	2,1	2,6
B7	1,5	1,7	1,9	2,0	2,0	1,6	1,7	1,8	1,9	1,9
B9	1,5	1,5	1,7	1,8	2,0	1,4	1,6	1,7	1,8	1,9
HS1	1,5	1,6	1,7	1,7	1,8	1,4	1,7	1,7	1,9	1,9
UP3	1,6	1,6	1,7	1,7	1,8	1,6	1,7	1,7	1,8	1,9
PS3	1,4	1,6	1,6	1,8	1,8	1,6	1,6	1,7	1,8	1,8
ME0	1,5	1,6	1,6	1,7	1,8	1,5	1,6	1,7	1,7	1,8
NPF1	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,5	1,6	1,7	1,7	1,8
NPF7	1,4	1,5	1,6	1,6	1,7	1,5	1,6	1,7	1,7	1,8
NSK1	1,5	1,6	1,6	1,7	1,8	1,5	1,6	1,6	1,7	1,8
NH1	1,5	1,5	1,6	1,7	2,0	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6
NH7	1,5	1,5	1,6	1,6	1,6	1,5	1,5	1,6	1,6	1,7

Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75), einzelne Messzeitpunkte (Legende siehe Tabelle III 3)

Tabelle IX-17: Endtidale Isoflurankonzentration (in %)

Zeitpunkt	Kontrollgruppe					Metamizolgruppe				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
B3	0,9	1,0	1,2	1,3	1,4	1,2	1,3	1,5	1,6	1,7
B5	1,2	1,4	1,5	1,7	1,8	1,3	1,4	1,4	1,6	1,9
B7	1,3	1,4	1,5	1,6	1,6	1,4	1,4	1,4	1,5	1,5
B9	1,3	1,4	1,4	1,5	1,5	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4
HS1	1,3	1,4	1,4	1,4	1,4	1,3	1,4	1,4	1,4	1,4
UP3	1,4	1,4	1,4	1,5	1,6	1,3	1,4	1,4	1,5	1,5
PS3	1,3	1,4	1,4	1,5	1,5	1,3	1,4	1,4	1,5	1,5
ME0	1,3	1,4	1,4	1,5	1,6	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4
NPF1	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,5	1,5
NPF7	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,3	1,4	1,4	1,5	1,6
NSK1	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,3	1,4	1,4	1,5	1,6
NH1	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,3	1,4	1,4	1,5	1,5
NH7	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4

Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75), einzelne Messzeitpunkte (Legende siehe Tabelle III 3)

Tabelle IX-18: Isoflurankonzentration am Verdampfer (in %)

Zeitpunkt	Kontrollgruppe					Metamizolgruppe				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
B3	2,0	3,1	3,8	4,8	5,0	1,8	2,3	3,7	5,0	5,0
B5	1,9	2,2	3,1	3,8	5,0	1,9	2,1	2,3	3,0	3,0
B7	1,5	1,8	2,4	3,0	3,2	1,8	1,9	2,2	2,5	3,1
B9	1,3	1,7	2,0	2,5	2,8	1,5	1,8	2,0	2,5	2,8
HS1	1,5	1,8	2,0	2,4	3,0	1,5	1,9	2,1	2,5	2,9
UP3	1,3	1,7	2,0	2,2	2,4	1,3	1,8	2,2	2,3	2,5
PS3	1,3	1,7	1,8	2,1	2,4	1,5	1,9	2,1	2,3	2,4
ME0	1,4	1,6	1,8	1,8	2,0	1,5	1,7	1,9	2,0	2,3
NPF1	1,4	1,6	1,6	1,8	2,0	1,6	1,8	1,8	2,0	2,2
NPF7	1,5	1,6	1,8	1,8	2,1	1,6	1,8	1,8	2,0	2,3
NSK1	1,5	1,6	1,8	1,8	2,0	1,6	1,7	1,8	1,9	2,0
NH1	1,5	1,6	1,7	1,8	2,0	1,6	1,7	1,7	1,8	1,8
NH7	1,5	1,5	1,6	1,6	1,7	1,5	1,6	1,8	1,8	1,8

Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75), einzelne Messzeitpunkte (Legende siehe Tabelle III 3)

Tabelle IX-19: Sauerstoffsättigung im Blut (in %)

Zeitpunkt	Kontrollgruppe					Metamizolgruppe				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
B3	95	97	99	100	100	99	99	100	100	100
B5	99	99	100	100	100	99	99	100	100	100
B6	99	99	100	100	100	100	100	100	100	100
B7	93	96	100	100	100	98	99	100	100	100
B8	98	99	100	100	100	98	99	100	100	100
B9	99	99	99	100	100	90	95	99	100	100
B10	99	99	100	100	100	98	98	100	100	100
B11	98	99	100	100	100	94	98	99	100	100
KL0	95	96	100	100	100	98	99	100	100	100
FZ0	95	97	99	100	100	93	97	100	100	100
HS0	97	97	99	100	100	95	97	100	100	100
HS1	97	98	99	99	100	92	95	99	100	100
HS2	91	95	98	100	100	88	95	97	100	100
HS3	90	95	99	100	100	96	98	100	100	100
UP0	92	96	99	99	100	79	92	97	100	100
UP1	97	98	99	99	100	95	96	99	100	100
UP2	90	96	98	100	100	88	94	99	100	100
UP3	86	94	99	100	100	95	96	99	100	100
UP4	90	96	99	100	100	93	97	99	100	100
UP5	90	95	97	100	100	93	97	99	100	100
PS0	97	98	99	100	100	95	97	100	100	100
PS1	98	99	100	100	100	96	98	99	100	100
PS2	97	99	99	100	100	89	96	98	100	100
PS3	97	99	99	100	100	92	95	100	100	100
PS4	96	98	99	100	100	85	93	99	100	100
PS5	97	98	99	100	100	97	97	98	100	100
LV0	98	99	99	100	100	89	93	98	100	100
LV1	98	99	99	100	100	83	93	99	100	100
LV2	95	98	99	100	100	96	97	99	100	100
ME0	99	99	99	100	100	98	99	100	100	100
ME1	98	99	99	100	100	97	98	99	100	100
ME2	95	98	99	100	100	96	98	99	100	100
ME3	94	97	99	100	100	97	97	99	100	100
ME4	98	99	99	100	100	99	99	99	100	100
NPF0	97	98	99	100	100	98	99	99	100	100

Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75), einzelne Messzeitpunkte (Legende siehe Tabelle III 3)

Tabelle IX-20: Sauerstoffsättigung im Blut (in %) (2/2)

Zeitpunkt	Kontrollgruppe					Metamizolgruppe				
	MIN	Q25	MED	Q75	MAX	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
NPF1	98	99	99	100	100	91	95	99	100	100
NPF2	99	99	100	100	100	98	99	100	100	100
NPF3	94	97	100	100	100	96	98	99	100	100
NPF4	97	99	100	100	100	95	98	99	100	100
NPF5	96	97	99	100	100	93	97	100	100	100
NPF6	94	97	100	100	100	93	96	98	100	100
NPF7	98	99	100	100	100	93	95	97	100	100
NPF8	99	99	100	100	100	95	98	99	100	100
NPF9	99	99	100	100	100	98	98	99	100	100
NPF10	99	99	100	100	100	95	97	99	100	100
NPF11	99	99	100	100	100	86	94	99	100	100
NSK0	99	99	100	100	100	95	97	98	100	100
NSK1	99	99	100	100	100	92	95	98	100	100
NSK2	99	99	99	100	100	98	99	100	100	100
NSK3	99	99	99	100	100	95	98	99	100	100
NSK4	99	99	99	100	100	92	95	99	100	100
NSK5	98	99	100	100	100	91	94	97	100	100
NH0	98	99	100	100	100	85	92	98	100	100
NH1	98	99	99	100	100	88	94	99	100	100
NH2	99	99	99	100	100	85	94	99	100	100
NH3	98	99	99	100	100	76	90	98	100	100
NH4	98	99	100	100	100	86	93	98	100	100
NH5	99	99	100	100	100	92	94	99	100	100
NH6	97	98	100	100	100	93	95	99	100	100
NH7	98	99	100	100	100	93	97	98	100	100
NH8	99	99	99	100	100	96	97	99	100	100
E0	97	99	100	100	100	94	96	98	100	100
E5	98	99	100	100	100	99	99	100	100	100

Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), 25 %- und 75 %-Quantil (Q25/Q75), einzelne Messzeitpunkte (Legende siehe Tabelle III 3)

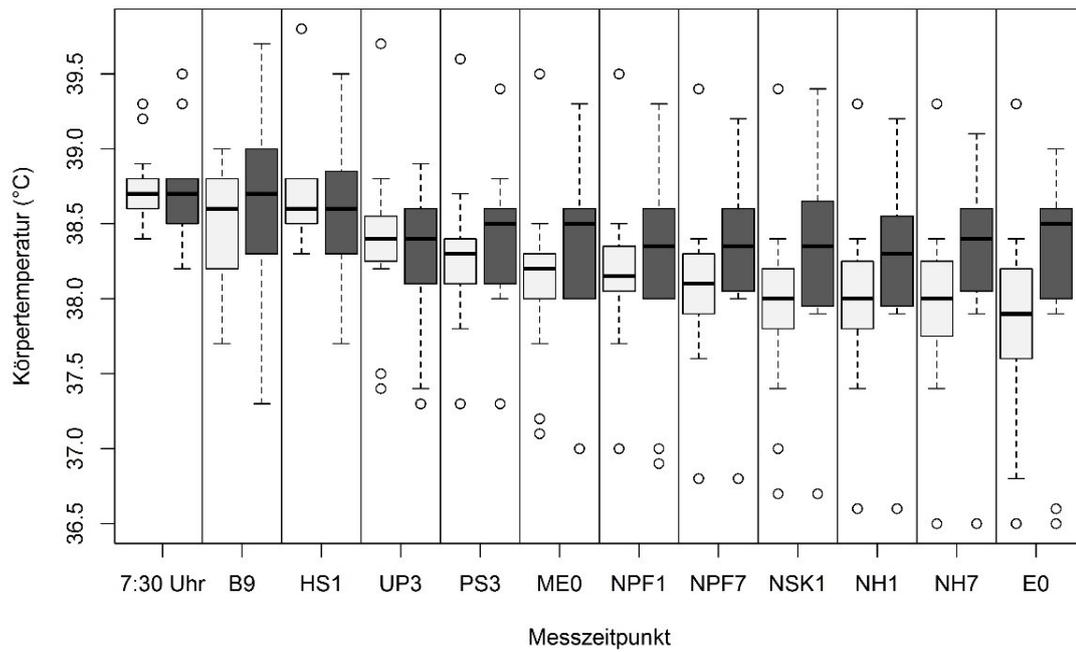


Abbildung IX-2: Intraoperative Körpertemperatur der Kontrollgruppe (dunkel) und Metamizolgruppe (hell) zu den einzelnen Messzeitpunkten, (Legende siehe Tabelle III-3)

X DANKSAGUNG

Ich danke Frau Prof. Dr. Gabriela Knubben-Schweizer für die Überlassung des spannenden Dissertationsthemas.

Im Besonderen richtet sich mein Dank an die H. Wilhelm Schaumann Stiftung für die Gewährung eines Promotionsstipendiums über 2,5 Jahre.

Meinen Eltern Dr. Angela Jurgeit-Wippermann und Klaus Wippermann bin ich zutiefst dankbar für Ihre Liebe, ihren bedingungslosen Rückhalt, ihren Rat und die finanzielle Unterstützung während meiner Kindheit, meiner Schulzeit, im Studium und während meiner Promotion. Sie haben mich mit ihrer Erziehung und ihren Idealen geprägt, stets gefördert, mich vor dem Stolpern bewahrt und mir über jede Hürde meines Lebens hinweggeholfen.

Auch meinem Mann Timo Behrendt und meiner guten Freundin Caroline Keeling bin ich für Ihren Rückhalt sehr dankbar.

Ich danke allen meinen Betreuern für Ihre Unterstützung. Mein spezieller Dank richtet sich an Herrn Dr. Moritz Metzner für seine Förderung und Hilfestellung, insbesondere bei dem Einbau von eigenen Ideen in den Ablauf der Studie, aber auch bei der praktischen Durchführung der Tierversuche. Er hat mich in den letzten drei Jahren oft motiviert und stets kompetent betreut.

Ich bin allen Mitarbeitern der Klinik für Ihre Unterstützung und Geduld bei der Versuchsdurchführung dankbar. Insbesondere gilt mein Dank Herrn Matthias Berger, die gemeinsamen Fahrten zum Kälbermarkt in Miesbach werden mir für immer in Erinnerung bleiben. Außerdem möchte ich Frau Anne Zimmermann, Nicole Menzel und Jana Dodt für ihr Engagement danken. Ein riesiger Dank gilt auch den Mitarbeiterinnen des Labors Frau Ingrid Hartmann, Monika Altmann und Sandra Kirsch. Sie haben mich stets liebevoll beraten und wo immer sie konnten unterstützt.

Ich bedanke mich sehr herzlich bei Frau Noemi Castelletti und Veronika Deffner, den Mitarbeiterinnen des Instituts für Statistik der LMU München, für ihre statistische Beratung.

Außerdem danke ich der Firma Richter Pharma AG für die großzügige Sachmittelspende.