

Inaugural-Dissertation

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

Untersuchung der perioperativen Hypothermie bei  
kombinierter Gabe von Acepromazin und  
Metamizol beim Hund

von

Judith Schidelko-Prandl

aus Hinterbrühl

München, 2023



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

Lehrstuhl für Chirurgie der Kleintiere

Arbeit angefertigt unter der Leitung von  
Univ.-Prof. Dr. Andrea Meyer - Lindenberg

Angefertigt in der Tierklinik Hollabrunn

Mentor: Dr. Günter Schwarz

Mitbetreuung durch Dr. Korbinian Pieper



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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Reinhard K. Straubinger, Ph.D.

Berichterstatterin: Univ.-Prof. Dr. Andrea Meyer-Lindenberg

Korreferentin: Univ.-Prof. Dr. Katrin Hartmann

**Tag der Promotion: 22.7.2023**



# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b><i>EINLEITUNG</i></b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b><i>LITERATURÜBERSICHT</i></b> .....	<b>3</b>
<b>2.1</b>	<b>Thermoregulation</b> .....	<b>3</b>
2.1.1	Normale Thermoregulation .....	3
2.1.2	Thermoregulation während der Anästhesie.....	4
<b>2.2</b>	<b>Hypothermie</b> .....	<b>5</b>
2.2.1	Definition von Hypothermie.....	5
2.2.2	Entstehung einer perioperativen Hypothermie .....	6
2.2.2.1	Konduktion .....	7
2.2.2.2	Konvektion.....	7
2.2.2.3	Radiation .....	7
2.2.2.4	Evaporation .....	7
2.2.3	Phasen der perioperativen Hypothermie .....	8
2.2.3.1	Phase des schnellen Abfalls .....	8
2.2.3.2	Lineare Phase .....	8
2.2.3.3	Plateauphase.....	8
2.2.3.4	Aufwachphase .....	9
2.2.4	Nachteile einer perioperativen Hypothermie.....	9
2.2.4.1	Beeinträchtigung der Blutgerinnung.....	9
2.2.4.2	Erhöhte Raten von Wundinfektionen und verzögerte Wundheilung.....	10
2.2.4.3	Negative Beeinflussung des Immunsystems.....	11
2.2.4.4	Einfluss auf den Sauerstoffverbrauch .....	11
2.2.4.5	Beeinflussung des Proteinstoffwechsels .....	11
2.2.4.6	Elektrolytverschiebungen .....	12
2.2.4.7	Wechselwirkungen mit Anästhetika .....	12
2.2.4.8	Erschwertes Monitoring des Patienten .....	12
2.2.4.9	Verlängerte Aufwachphase .....	13
2.2.4.10	Postoperatives Zittern.....	13
2.2.4.11	Kardiale Zwischenfälle .....	13
2.2.4.12	Einfluss auf die Mortalität .....	14
2.2.5	Vorteile einer perioperativen Hypothermie .....	15
<b>2.3</b>	<b>Maßnahmen zur perioperativen Patientenerwärmung</b> .....	<b>16</b>
2.3.1	Infusionswärmer.....	16
2.3.2	Konvektive Wärmesysteme.....	17
2.3.3	Heizmatten .....	17
2.3.4	Heat and moisture exchanger.....	17

<b>2.4</b>	<b>Postanästhetische Hyperthermie.....</b>	<b>18</b>
<b>2.5</b>	<b>Temperaturmessung.....</b>	<b>19</b>
<b>2.6</b>	<b>Verwendete Medikamente.....</b>	<b>20</b>
2.6.1	Acepromazin.....	20
2.6.1.1	Wirkmechanismus.....	20
2.6.1.2	Wirkung.....	21
2.6.1.3	Nebenwirkungen.....	22
2.6.1.4	Kontraindikationen.....	23
2.6.1.5	Wechselwirkungen.....	24
2.6.2	Metamizol.....	24
2.6.2.1	Wirkmechanismus.....	24
2.6.2.2	Wirkung.....	25
2.6.2.3	Nebenwirkungen.....	25
<b>3</b>	<b><i>PUBLIKATION</i>.....</b>	<b>27</b>
<b>4</b>	<b><i>DISKUSSION</i>.....</b>	<b>35</b>
<b>5</b>	<b><i>ZUSAMMENFASSUNG</i>.....</b>	<b>43</b>
<b>6</b>	<b><i>SUMMARY</i>.....</b>	<b>45</b>
<b>7</b>	<b><i>LITERATURVERZEICHNIS</i>.....</b>	<b>47</b>
<b>8</b>	<b><i>DANKSAGUNG</i>.....</b>	<b>61</b>

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ASA	American society of anesthesiologists
MAC	Mean alveolar concentration
TPLO	Tibial plateau leveling osteotomy
HME	Heat and moisture exchanger



# 1 Einleitung

Die perianästhetische Hypothermie zählt sowohl in der Tiermedizin als auch in der Humanmedizin zu den häufigen Begleitphänomenen einer Narkose (Doufas et al., 2003; Beal et al., 2000). Dabei fällt in humanmedizinischen Studien auf, dass Wundinfektionen selbst bei Patienten mit nur milden perioperativen Hypothermien dreimal häufiger auftreten (Beal et al., 2000). Die Liste weiterer Komplikationen perioperativer Hypothermie ist lang und umfasst zum Beispiel kardiovaskuläre Beeinträchtigung, verlängerte Aufwachzeiten und Gerinnungsstörungen (Anthony et al., 2003; Carli & Itiaba, 1986; Chen et al., 2019; Connolly & Worthley, 2000). Aus diesen Gründen werden während des perioperativen Zeitraums Bemühungen angestellt, der Entstehung einer Hypothermie entgegenzuwirken, zum Beispiel durch Zuführung von Wärme - sei es im Sinne von warmen Infusionlösungen, einer Abdominallavage mit warmen Spülflüssigkeiten oder der Zufuhr von Wärme über Heizmatten, konvektive Wärmesysteme oder Wärmelampen (Cabell et al., 1997; Campbell et al., 2015; Clark-Price et al., 2013).

Indes sind die Ursachen des Wärmeverlustes fraglich. Durch nähere Untersuchungen zu perioperativ auftretender Hypothermie konnte gezeigt werden, dass der Temperaturverlauf eines Patienten einem charakteristischen Muster folgt, das aus einem initialen schnellen Temperaturabfall (Phase I), gefolgt von einer linearen Reduktion der Kerntemperatur (Phase II) und schließlich einer ‚Steady state‘-Phase (Phase III) besteht, während derer die Temperatur nicht mehr nennenswert fällt (Cabell et al., 1997).

Die initiale Phase des schnellen Temperaturabfalls ist weniger einem wirklichen Wärmeverlust als vielmehr einer Redistribution von Wärme zuzuschreiben. Hier führt der Einsatz diverser Anästhetika bzw. Sedativa durch deren gefäßerweiternde Eigenschaften zu einer Umverteilung von Wärme aus zentralen Körperregionen in die Peripherie und somit zu einer Erniedrigung der gemessenen Körperkerntemperatur (Goldberg et al., 1997; Sessler, 1993, 2013).

Eines dieser Anästhetika mit gefäßerweiternden Eigenschaften ist das in der Tiermedizin weit verbreitete Acepromazin. Bedingt durch seinen  $\alpha$ 1-antagonistischen Effekt führt die Verabreichung von Acepromazin zu einer

dosisabhängigen Vasodilatation und trägt deshalb zu dem oben beschriebenen Temperaturabfall (Phase I) bei (Boström et al., 2003).

Metamizol ist ein nicht steroidales Antipyretikum, das aufgrund seiner guten analgetischen Wirkung auch in der Tiermedizin weit verbreitet im Einsatz ist (Imagawa et al., 2011). Da es ferner weniger gastrointestinale, renale und hepatische Nebenwirkungen aufweist als die klassischen nichtsteroidalen Antiphlogistika, findet es vielfach Anwendung (Imagawa et al., 2011; Steffen et al., 1996). Die antipyretische Wirkung des Metamizols hat jedoch in der Vergangenheit zu Unsicherheiten bezüglich der intraoperativen Anwendung geführt. Obwohl in gängigen Lehrbüchern die Kombinationstherapie von Acepromazin und Metamizol ausdrücklich empfohlen wird (Erhardt et al., 2015) findet sich der Hinweis, dass bei Patienten, denen Acepromazin verabreicht wurde bei einer zusätzlichen Gabe von Metamizol zu starken Hypothermien aufräten (Alef & Rohwedder, 2012).

Bisher gibt es keine kontrollierten Studien über den möglichen Einfluss von Metamizol auf den intraoperativen Temperaturverlauf bei Hunden, die mit Acepromazin prämediziert wurden. Daher wird mit der vorliegenden Studie angestrebt, diesen Zusammenhang zu untersuchen.

## 2 LITERATURÜBERSICHT

### 2.1 Thermoregulation

#### 2.1.1 Normale Thermoregulation

Das Thermoregulationszentrum besteht aus den hinteren Teilen des Hypothalamus. Afferente Impulse werden aus der Area praeoptica übertragen, die im vorderen Teil des Hypothalamus liegt und Signale aus anderen Teilen des Gehirns, des Rückenmark, des Abdomens und der Haut erhält. Die dafür entscheidenden Transmitterstoffe sind Histamin, Noradrenalin, Dopamin, Serotonin, Acetylcholin, und Prostaglandin E1 (Bräuer et al., 2006). Schwankungen der Umgebungstemperatur werden durch freie Nervenendigungen in den dermalen und epidermalen Schichten der Haut registriert, die die axonalen Verlängerungen von Neuronen sind, die in den dorsalen Nervenwurzeln liegen. Kältesignale werden über A $\delta$ -Fasern, Wärmesignale primär über C-Fasern übermittelt (Kurz, 2008a).

Der Schwellenwert für eine thermoregulatorische Reaktion wird durch diverse Faktoren beeinflusst. So sind beispielsweise körperliche Anstrengungen, die Nahrungsaufnahme, die Hyper- und Hypothyreose sowie die Verabreichung von Anästhetika oder anderen Medikamenten diesbezüglich von Relevanz. Auch die Gewöhnung an hohe oder niedrige Temperaturen spielt eine Rolle. Die Mediatoren dafür sind Noradrenalin, Dopamin, Serotonin, Acetylcholin, Prostaglandin E1 und Neuropeptide (Kurz, 2008a). Der Schwellenwert liegt beim Menschen bei ungefähr 37 °C (Sessler et al., 1991b).

Die körpereigene Wärmeproduktion ist abhängig vom Metabolismus des Gewebes, wobei der größte Anteil der metabolischen Wärme vom Gehirn und den wichtigsten Organen des Rumpfes produziert wird (Sessler, 2013). Der Wärmeunterschied zwischen Körperkern (gut durchblutete Gewebe in Rumpf und Gehirn) und Peripherie beträgt 2 bis 4 °C).

Bei einer Abkühlung des Körpers reagiert die posteriore Region im Hypothalamus, das sogenannte Krehl-Isenschmid-Zentrum (Hall, 1978). Bereits bei einer Absenkung der Körperinnentemperatur um 0,2 bis 0,4 °C werden  $\alpha$ 1-Rezeptoren an kutanen arteriovenösen Shunts aktiviert, die dort zu einer

Vasokonstriktion führen (Kurz et al., 1995b; Sessler, 1997). Dadurch kommt es zu einer Abkühlung der Haut, einer Umverteilung des venösen Rückstroms und einem vermehrten Blutfluss in den tiefen Venen. Wenn dieser Mechanismus nicht ausreicht, beginnt das Kältezittern (Bräuer et al., 2006; Lenhart et al., 1997).

Darüber hinaus kommt es zu einem Aufstellen der Haare und einer Verhaltensänderung wie einer vermehrten Muskelaktivität und einem Hungergefühl. Diese Effekte werden sowohl bei Menschen (Kurz, 2008a) als auch bei Hunden beschrieben (Hörnigke, 1987). Durch die Hypothermie kommt es zu einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems. Im Blut sind erhöhte Spiegel von TSH, Noradrenalin und Adrenalin nachweisbar. Noradrenalin bewirkt durch seine  $\beta$ -adrenergen Effekte einen vermehrten Metabolismus des braunen Fettgewebes (Frank et al., 1995). Zudem spielt Cortisol eine entscheidende Rolle bei der Reaktion des Körpers auf Kälte, indem es die Glykogenolyse aktiviert und ein Substrat für den Metabolismus darstellt (Alexander & Bell, 1982).

Pro 1-°C-Erhöhung der Raumtemperatur kommt es zu einer Reduktion des Wärmeverlusts um 10 % über die Haut (Bräuer et al., 2006). Bei einer Erhitzung des Körpers reagiert die anteriore Region des Hypothalamus, das sogenannte Aronsohn-Sachs-Zentrum (Hall et al., 1978). Dabei werden die Hautgefäße dilatiert, der Mensch schwitzt und es kommt zu Verhaltensänderungen wie einer verminderten Aktivität und Anorexie. Im Blut sind verminderte Spiegel von TSH, Noradrenalin und Adrenalin nachweisbar, zumal ein Hund zu hecheln beginnt (Frank et al., 1995; Hall et al., 1978).

### **2.1.2 Thermoregulation während der Anästhesie**

Durch die Anästhesie wird die physiologische Thermoregulation des Körpers deaktiviert. Der Schwellenwert für eine thermoregulatorische Reaktion verändert sich laut humanmedizinischen Studien um ca. 2 bis 4 °C (Lenhardt, 2010; Sessler et al., 1991b; Sessler, 1993, 2000). Die Funktion der präoptischen und hypothalamischen Kerne, die normalerweise Temperaturinformationen verarbeiten und die passende Reaktion generieren, ist eingeschränkt. Sobald die Anästhetika aus dem Körper ausgeschieden sind, ist das Temperaturzentrum hypersensitiv gegenüber Kälte und die Wärmeproduktion wird aktiviert. Sobald das Körperinnere normo- oder hypertherm ist, funktioniert die Regulation wieder normal (Hammel,

1988; Kurz, 2008b).

Die einzig verfügbaren Kompensationsmechanismen bei anästhesierten, hypothermen Patienten sind die Vasokonstriktion und die metabolische Wärmeproduktion (Sessler, 2013). Beim Menschen beginnt die Vasokonstriktion in Narkose erst ab einer Körpertemperatur von 33,2 °C. Dadurch wird zwar der Wärmeverlust vermindert, aber dieser ist noch immer größer als die metabolische Wärmeproduktion (Kurz et al., 1995b). Hinzu kommt die Tatsache, dass einige Anästhetika eine Vasodilatation bewirken (zum Beispiel Acepromazin oder Isofluran), die den angesprochenen Kompensationsmechanismen entgegenwirkt (Lenhardt, 2010; Sinclair & Dyson, 2012).

Die Beeinträchtigung der Thermoregulation durch Anästhetika ist indes dosisabhängig (Kurz et al., 1995b). Während Opioide und Propofol den Schwellenwert linear zu ihrer Dosierung senken, geschieht dies bei volatilen Anästhetika nicht linear (Lenhardt, 2010; Ramachandra et al., 1989). Es konnte gezeigt werden, dass der Wärmeverlust während einer Anästhesie mit Isofluran nur minimal durch vermehrte kutane Verluste verursacht wird. So sind die kutanen Wärmeverluste nur an den Händen und Füßen um 8 bis 15 % gestiegen (Sessler et al., 1991a; Stoehn & Sessler, 1990).

## **2.2 Hypothermie**

### **2.2.1 Definition von Hypothermie**

Bei Hunden liegt die normale Körpertemperatur zwischen 37,9 °C und 39,3 °C (Beal et al., 2000). Eine Hypothermie wird definiert als Kerntemperatur von < 37,8 °C vor (Greer et al., 2007), wobei an einer anderen Stelle in der Literatur die Angabe < 37 °C zu finden ist (Oncken et al., 2001). Zur circadianen Schwankung bei Hunden gibt es in der Literatur keine Angaben. Beim Menschen liegt diese bei  $\pm 0,6$  °C, wobei die niedrigsten Werte morgens um 6 Uhr und die höchsten abends um 20 Uhr gemessen werden (Connolly & Worthley, 2000).

Laut Oncken et al. (2001) kann bei Hunden und Katzen zwischen einer primären und einer sekundären Hypothermie unterschieden werden: Die primäre Hypothermie ist die Folge eines Aufenthaltes in einer kalten Umgebung, während

die sekundäre Hypothermie durch eine Krankheit oder Medikamente verursacht wird.

Die pathologischen Effekte kommen laut Oncken et al. (2001) bei der sekundären Hypothermie bereits früher zum Tragen. Außerdem kann eine Unterteilung in vier Schweregrade stattfinden. Dementsprechend werden primäre Hypothermien von 32 bis 37 °C bei Hunden und Katzen als mild, Hypothermien von 28 bis 32 °C als moderat und Hypothermien von 20 bis 28 °C als schwer eingestuft. Unterhalb dieser Temperaturschwelle sprechen Oncken et al. (2001) von kritischen primären Hypothermien.

Bei den sekundären Hypothermien liegen die jeweiligen Schwellenwerte wie oben angesprochen deutlich höher: Unter 33 °C sprechen die Autoren von kritischen sekundären Hypothermien, zwischen 33°C und 35,5 °C von schweren, zwischen 35,5 und 36,7 °C von moderaten und zwischen 36,7 und 37,7 °C von milden sekundären Hypothermien.

### **2.2.2 Entstehung einer perioperativen Hypothermie**

In der humanmedizinischen Literatur werden viele Faktoren genannt, die eine perioperative Hypothermie bedingen können. So wird unter anderem beschrieben, dass die Invasivität des operativen Eingriffs und der intraoperative Flüssigkeitsumsatz (Abelha et al., 2005) ebenso wie das Patientenalter eine entscheidende Rolle spielen, wobei der Temperaturabfall bei älteren Personen stärker ausgeprägt ist als bei jungen, da es häufiger zu Fehlregulationen im Hypothalamus kommt und oft eine Proteinunterernährung besteht (Hall, 1978; Heymannet, 1977). Besonders neugeborene Kinder sind gefährdet, da sie einen niedrigen Grundumsatz haben und im Vergleich zum Körpergewicht eine große Körperoberfläche besitzen (Hey, 1972). Weitere Einflussfaktoren stellen die Umgebungstemperatur des Operationsaals, die Temperatur der infundierten Lösungen und die Inhalation von kalten, trockenen Narkosegasen dar (Hall, 1978). Maßgeblich für die postoperative Hypothermie ist ferner der Krankheitsschweregrad des Patienten (Abelha et al., 2005).

Für den Hund wurden in der Vergangenheit diverse Faktoren beschrieben,

die für die Entstehung einer perioperativen Hypothermie von Bedeutung sind. Hierzu zählen die Narkosedauer, die physische Verfassung, definiert über eine Einteilung nach ASA-Klassifikation, der Grund für die Anästhesie, der Body-Condition-Score, die präanästhetische Körpertemperatur und die Lagerung des Patienten. So kommt es in Sternal- bzw. Rückenlage laut einer Studie von Redondo (Redondo et al., 2012) zu gravierenderen Hypothermien als in Seitenlage.

Tan et al. (2004) beschreibt zudem einen Zusammenhang zwischen der Körpergröße und der Hypothermie beim Hund: je kleiner der Patient, desto größer der Wärmeverlust. Der Wärmeaustausch und -verlust erfolgen über unterschiedliche Mechanismen: Konduktion, Konvektion, Radiation und Evaporation (Bräuer et al., 2006; Sessler, 2000). Diese Begriffe werden im Folgenden näher erläutert.

#### **2.2.2.1 Konduktion**

Die Konduktion ist der direkte Wärmeaustausch zwischen Festkörpern, beispielsweise dem Patienten und dem Operationstisch. Im Körper ist der konduktive Wärmeverlust ein langsamer zirkulärer Fluss von Wärme von wärmeren zentralen in kühlere periphere Gewebe (Sessler, 2000).

#### **2.2.2.2 Konvektion**

Mit der Konvektion ist der Wärmeaustausch mit Gasen oder Flüssigkeiten gemeint, das heißt mit der Raumluft oder einer Spüllösung. Der konvektive Wärmeverlust im Körper wird vom peripheren Blutfluss, dem gegenseitigen Wärmeaustausch zwischen nebeneinanderliegenden Venen und Arterien und dem Temperaturgradienten zwischen Kern und Peripherie beeinflusst (Sessler, 2000).

#### **2.2.2.3 Radiation**

Radiation ist der Austausch über elektromagnetische Wellen. Hierzu kann beispielsweise Infrarotlicht eingesetzt werden (Sessler, 2000).

#### **2.2.2.4 Evaporation**

Evaporation ist die Wärmeabgabe durch die Verdunstung von Feuchtigkeit wie beispielsweise beim Schwitzen (Bräuer et al., 2006). Der größte Wärmeverlust erfolgt über die Hautoberfläche und den Respirationstrakt (Sessler, 2000).

### **2.2.3 Phasen der perioperativen Hypothermie**

Die Entwicklung der intraoperativen Hypothermie erfolgt in drei Phasen, die für menschlichen Patienten umfassend dokumentiert wurden: die Phase des schnellen Abfalls, die lineare Phase und die Plateauphase. Die Thermoregulation normalisiert sich während der anschließenden Aufwachphase (Bräuer et al., 2006).

Die genaue Entwicklung der perioperativen Hypothermie beim Hund wurde bislang wenig untersucht. Indes wird ein ähnlicher Ablauf wie beim Menschen angenommen. Bei großen Hunden wird der stärkste Temperaturabfall während der ersten Stunde der Anästhesie beschrieben, der dann in der zweiten Stunde etwas weniger gravierend ausfällt, bevor er sich schließlich mit einer Schwankung um ca. 1 °C stabilisiert (Tan et al., 2004).

#### **2.2.3.1 Phase des schnellen Abfalls**

Zu Beginn der Anästhesie sinkt die Körpertemperatur rasch um 1 bis 1,5 °C. In dieser Phase erfolgt eine Wärmeumverteilung vom Körperkern in die Peripherie (Kurz et al., 1995b; Sessler, 2000). Durch die Gabe der Anästhetika kommt es in vielen Fällen zu einer Vasodilatation und somit zu einem erheblichen Wärmeverlust an die Umgebung (Matsukawa et al., 1995; Sessler, 2000). Die Morphologie des Körpers und die präoperative Körpertemperatur beeinflussen diese Phase am stärksten (Sessler, 2000).

#### **2.2.3.2 Lineare Phase**

Die zweite Phase dauert ca. drei bis fünf Stunden. Dabei erfolgt ein langsamerer, linearer Temperaturabfall, der dadurch verursacht ist, dass der Wärmeverlust höher ist als die metabolisch produzierte Körperwärme (Kurz et al., 1995b; Sessler, 2000). Ungefähr 90 % des Wärmeverlustes erfolgt über die Hautoberfläche (Kurz, 2008b). Bei einer Öffnung von Körperhöhlen entsteht ein größerer Wärmeverlust (Schoser & Messmer, 1999).

#### **2.2.3.3 Plateauphase**

In dieser Phase fällt die Kerntemperatur nicht weiter ab. Eine periphere Vasokonstriktion setzt ein, wodurch der Verlust der zentral produzierten Wärme an die Peripherie verhindert wird (Kurz et al., 1995b). Es stellt sich ein Gleichgewicht

zwischen der metabolisch produzierten Wärme und dem Wärmeverlust ein.

#### **2.2.3.4 Aufwachphase**

Während der Aufwachphase besteht meist eine Vasokonstriktion der peripheren Gefäße, da die Konzentration der Anästhetika im Gehirn rasch sinkt. Dies erlaubt eine Wiederaufnahme der Thermoregulation. Fällt die Isoflurankonzentration unter 0,3 %, steigt die Kerntemperatur wieder schneller an (Sessler, 2000). Häufig tritt in dieser Phase ein Muskelzittern auf, um die Wärmeproduktion zu steigern.

### **2.2.4 Nachteile einer perioperativen Hypothermie**

Im Folgenden werden Nachteile einer perioperativen Hypothermie beschrieben. Hierzu zählen eine Beeinträchtigung der Blutgerinnung, erhöhte Raten von Wundinfektionen und verzögerte Wundheilung, negative Beeinflussung des Immunsystems, Einfluss auf den Sauerstoffverbrauch, Beeinflussung des Proteinstoffwechsels, Elektrolytverschiebungen, Wechselwirkungen mit Anästhetika, erschwertes Monitoring, verlängerte Aufwachphase, postoperatives Zittern, kardiale Zwischenfälle, Einfluss auf die Mortalität.

#### **2.2.4.1 Beeinträchtigung der Blutgerinnung**

Die Beeinträchtigung der Blutgerinnung durch eine Hypothermie ist für den menschlichen Patienten umfassend untersucht. So entstehen morphologische Veränderungen in der Thrombozytenstruktur, die auf eine Aktivierung der Thrombozyten hindeuten (Ferrell & Martin, 1988). Die Thrombozytenzahl bleibt unbeeinträchtigt (Kettner et al., 2003). Nur die Adhäsion und die Aggregation werden gestört. Eine Ursache dafür kann eine geringere Bildung von Thromboxan A<sub>2</sub> sein (Valeri et al., 1992). Die Aktivität der plasmatischen Gerinnungsfaktoren und die Fibrinolyse werden ebenfalls beeinträchtigt (Pietsch et al., 2007; Sessler et al., 2001; Taggart et al., 2012). Je tiefer die Temperatur fällt, desto länger wird die partielle Thromboplastinzeit, da die Thrombinbildung unter hypothermen Bedingungen länger dauert (Rohrer & Natale, 1992). Gerinnungstests müssen auch in vitro bei niedrigeren Temperaturen durchgeführt werden, um diese Beeinträchtigungen

nachzuweisen (Shimokawa et al., 2003). Infolge der beeinträchtigten Blutgerinnung kommt es zu erheblichen Blutverlusten und dadurch zu einem erhöhten Transfusionsbedarf (Doufas, 2003; Kurz et al., 1995c; Lenhardt et al., 1997; Rajagopalan et al., 2008; Reynolds et al., 2008; Schmied et al., 1996; Sessler, 1997).

Bereits 1981 wurde eine Beeinträchtigung der Blutgerinnung beim Hund durch Hypothermie von Paul et al. (1981) beschrieben. Die Autoren schrieben: „Hypothermie resultiert in der Freisetzung eines zirkulierenden Antikoagulans mit heparinartigen Effekten.“ Ebenso gibt es Studien, im Rahmen derer ermittelt wurde, dass sich die Beeinträchtigung der Gerinnungstests mit den bereits beschriebenen Effekten deckt (Taggart et al., 2012).

#### **2.2.4.2 Erhöhte Raten von Wundinfektionen und verzögerte Wundheilung**

Bei Colonresektionen beim Menschen besteht eine dreifach erhöhte Wundinfektionsrate bei einem durchschnittlichen Temperaturverlust von 1,9 °C (Doufas, 2003). Nach einer präoperativen Erwärmung der Patienten sinkt die postoperative Infektionsrate hingegen deutlich (Melling et al., 2001).

Ein Grund für die verzögerte Wundheilung ist eine Störung der inflammatorischen Phase der Wundheilung, denn durch die Vasokonstriktion entsteht eine verminderte Sauerstoffverfügbarkeit im peripheren Gewebe (Doufas, 2003; Pietsch et al., 2007; Sheffield et al., 1997). Dadurch kommt es zu einer Beeinträchtigung der Synthese der Sauerstoffradikale und somit zur oxidativen Abtötung von Bakterien. Auch die verringerte Immunantwort spielt eine entscheidende Rolle (s. Kapitel 3.4.3) (Pietsch et al., 2007).

Außerdem wird während einer Sauerstoffunterversorgung des Gewebes die proliferative Phase der Wundheilung beeinflusst. In dieser Phase werden Prolin- und Lysinreste zur Vernetzung von Kollagensträngen hydroxyliert. Die Hydroxylaseaktivität verhält sich proportional zum Sauerstoffpartialdruck (Roe et al., 1966). Dadurch ist die Kollagenbildung im Bereich der Operationswunde vermindert (Kurz et al., 1996).

Auch bei Hunden wurde im Rahmen einer retrospektiven Studie gezeigt, dass bei sauberen Wunden, die sich postoperativ infizierten, die postoperative Körpertemperatur und die durchschnittlich tiefste Temperatur niedriger waren als

bei Wunden, die keine Infektionen aufwiesen (Beal et al., 2000).

#### **2.2.4.3 Negative Beeinflussung des Immunsystems**

Aus humanmedizinischen Studien ist bekannt, dass durch die Hypothermie die Anzahl der Leukozyten im peripheren Blut reduziert wird und deren Freisetzung aus dem Knochenmark negativ beeinflusst wird. Daraus resultiert eine Schwächung des Immunsystems (Biggar et al., 1983; Kurz et al., 1996). Die Immunantwort wird zudem gestört durch die herabgesetzte Motilität und die Fähigkeit zur Phagozytose von neutrophilen Granulozyten. Zugleich wird die Antikörperproduktion durch verminderte T-Zell beeinträchtigt (Doufas, 2003; Pietsch et al., 2007). Eine indirekte Beeinträchtigung erfolgt durch die Vasokonstriktion und die dadurch verursachte Hypoxie im Gewebe (Kurz et al., 1996). Diese Erkenntnisse stammen aus humanmedizinischen Studien.

Zu Hunden gibt bislang nur wenige Erkenntnisse – lediglich bei einer experimentell induzierten Bakteriämie bei Hunden wurde gezeigt, dass die Eliminationszeit durch eine Hypothermie signifikant verlängert wird (Gowen & Friou, 1961).

#### **2.2.4.4 Einfluss auf den Sauerstoffverbrauch**

Es kommt zu einer Linksverschiebung der Sauerstoff-Hämoglobin-Dissoziationskurve. Das heißt, dass bei gleichem Sauerstoffpartialdruck mehr Sauerstoff an Hämoglobin gebunden wird. Diese Bindung ist aber stabiler als unter physiologischen Temperaturbedingungen. Dadurch wird der Sauerstoff in der Peripherie schlechter abgegeben und es kommt auf der Gewebeebene zu einer Minderversorgung mit Sauerstoff (Doufas, 2003; Roe et al., 1966; Sheffield et al., 1997). Hierzu gibt es in der zugänglichen Literatur keine veterinärmedizinischen Studien.

#### **2.2.4.5 Beeinflussung des Proteinstoffwechsels**

Laut einer humanmedizinischen Studie von Carli et al. (1989) kommt es durch die Hypothermie vermehrt zu katabolen Vorgängen, vor allem im Sinne eines Abbaus von Muskelprotein. So konnte die Aufrechterhaltung einer Normothermie

während des Einsatzes eines Hüftgelenkersatzes beim Menschen der Plasmaproteinabfall und der Stickstoffverlust über den Urin nach der Operation verringern. Indes konnte der Stickstoffverlust nicht komplett verhindert werden, da die Hypothermie nicht die alleinige Ursache dafür darstellt (Reynolds et al., 2008).

#### **2.2.4.6 Elektrolytverschiebungen**

Eine milde Hypothermie ist beim Menschen assoziiert mit Hypokaliämie, Hypophosphatämie und Hypomagnesiämie (Doufas, 2003; Poldermann et al., 2001). Beim Hund findet sich hierzu in der verfügbaren Literatur keine Studie.

#### **2.2.4.7 Wechselwirkungen mit Anästhetika**

Hypothermie hat Auswirkungen sowohl auf die Wirkdauer als auch auf die Wirkstärke diverser Anästhetika. So verzögert sich abhängig von der Schwere der Hypothermie die Metabolisierung diverser Anästhetika durch die Leber (Sessler, 1997). Dies bedingt in der Folge eine längere Wirkdauer der betroffenen Medikamente. Ferner sorgt möglicherweise eine reduzierte interkompartimentelle Clearance dafür, dass bei hypothermen Patienten höhere Plasmakonzentrationen erreicht werden als bei normothermen Patienten zu erwarten ist. Dies gilt beispielsweise für Fentanyl und Propofol (Leslie et al., 1995; Sessler et al., 1998). Ein Körpertemperaturabfall von 3° C bewirkt einen Anstieg der Propofolplasmakonzentration von ca. 30 %. Des Weiteren sind die Plasmakonzentrationen volatiler Anästhetika bei hypothermen Patienten erhöht (Doufas, 2003). Ferner sinkt die minimale alveoläre Konzentration (MAC) von Isofluran bei Kindern um je 5 % pro 1 °C, den die Körpertemperatur abfällt (Liu et al., 2001). Die oben genannten Effekte wurden bislang vorwiegend bei Menschen beobachtet, wobei im Rahmen einer Studie die MAC von Isofluran und Halothan bei Ratten durch die Hypothermie um ca. 5 % gesenkt wurde (Eger & Johnson, 1987).

#### **2.2.4.8 Erschwertes Monitoring des Patienten**

Die Überwachung mittels Pulsoxymetrie ist durch die hypothermiebedingte Vasokonstriktion deutlich beeinträchtigt (Doufas, 2003). Ebenso besteht ein negativer Effekt auf die EEG-Aufzeichnung und die somatosensibel evozierten Potenziale. Dabei handelt es sich um Aufzeichnungen der elektrischen Antwort

schnell leitender sensibler Nervenfasern im Verlauf der Schleifenbahn. Dabei wird nach wiederholter elektrischer Reizung eines peripheren Nervs an verschiedenen Stellen im Verlauf ein Signal abgeleitet, zumeist in Höhe des Eintritts in das Rückenmark und über dem betreffenden Hirnareal (Andrews et al., 2015; Doufas, 2003; Reynolds et al., 2008).

#### **2.2.4.9 Verlängerte Aufwachphase**

Durch eine verlängerte Aufwachphase wird das Wohlbefinden der menschlichen Patienten maßgeblich beeinflusst und außerdem die Krankenhausaufenthalte signifikant verlängert (Lenhardt et al., 1997). Im Vergleich zu intraoperativ normothermen Patienten benötigen hypotherme Patienten ca. vier Stunden länger um ähnliche Kerntemperaturwerte zu erreichen (Kurz et al., 1995c). Zudem wurde im Rahmen einer Studie gezeigt, dass die Entlassung aus der Aufwachstation durchschnittlich 40 Minuten später erfolgt (Lenhardt et al., 1997).

#### **2.2.4.10 Postoperatives Zittern**

Durch das häufige Auftreten von postoperativem Zittern kommt es ferner zu erhöhten myokardialen Stoffwechsellanforderungen. Bei bereits bestehenden coronaren Läsionen kommt es dadurch zu einer Prädisposition für myokardiale Ischämien (Anthony et al., 2003). Die Inzidenz für myokardiale Infarkte wird durch eine Hypothermie indes verdreifacht (Doufas, 2003). Beim Menschen beginnt das postoperative Zittern im Schnitt zwei Stunden nach dem Operationsende (Kurz et al., 1995c). Für den Hund gibt es in der zugänglichen Literatur keine Untersuchungen dazu.

#### **2.2.4.11 Kardiale Zwischenfälle**

Nach einer intraoperativen Hypothermie gibt es postoperativ signifikant häufiger kardiale Zwischenfälle wie Herzstillstand, Myokardinfarkte, eine instabile Angina pectoris, Myokardischämien und ventrikuläre Tachykardien (Kurz, 2008b; Reynolds et al., 2008). Ursache für diese kardialen Zwischenfälle ist laut Frank et al. (1993) und Frank et al. (1997) nicht das postoperative Zittern, sondern die Hypertension durch den erhöhten Plasmaspiegel von Noradrenalin.

#### **2.2.4.12 Einfluss auf die Mortalität**

Eine Hypothermie direkt nach einem operativen Eingriff wird indes nicht mit einer erhöhten Mortalität beim Menschen assoziiert, es sei denn, sie hält auch zwei, vier oder acht Stunden nach dem operativen Eingriff noch an (Slotman et al., 1985). Auch hierfür existieren in der zugänglichen Literatur keine Studien für den Hund.

### 2.2.5 Vorteile einer perioperativen Hypothermie

Eine Hypothermie hat einen neuroprotektiven Effekt. So wurde gezeigt, dass bei menschlichen Schlaganfallpatienten, bei denen es zu einem Temperaturabfall kam, bessere Heilungserfolge erzielt werden konnten. Das Nervengewebe ist nicht so empfindlich gegenüber Ischämien, bei denen es zu einem verminderten Blutfluss und damit einer verminderten Gewebsversorgung kommt (Kurz, 2008a; Sessler, 1997). Dieser Schutz tritt auf bei einem Temperaturabfall um 1 bis 3 °C.

Auch ein protektiver Effekt gegenüber akuten myokardialen Infarkten beim Menschen wird diskutiert, konnte aber in einer Studie von Frank et al. (1993) nicht bestätigt werden.

Nach traumatisch bedingten Gehirnverletzungen verbessert eine Gehirntemperatur um 32 °C laut der Literatur die Heilungschancen (Crompton et al., 2017; Marion et al., 1997). Ein Grund dafür ist die Reduktion des intrakraniellen Drucks (Polderman et al., 2002). Die Langzeitprognose dieser Intervention durch induzierte Hypothermien wird in der Humanmedizin jedoch bislang kontrovers diskutiert. So beschreiben Andrews et al. (2015) Hinweise auf eine schlechtere Prognose bei induzierten Hypothermien nach einer traumatischen Hirnschädigung.

In einer im Jahr 2019 erschienenen Metaanalyse (Chen et al., 2019) wurde ermittelt, dass die Mortalität durch eine induzierte Hypothermie bei Patienten mit traumatischen Hirnschädigungen erhöht werden kann. Allerdings gibt es Anzeichen dafür, dass therapeutische (und nicht prophylaktische) Hypothermien innerhalb der ersten 24 Stunden nach Hirnschädigung möglicherweise die Prognose von Hirntrauma-Patienten verbessern könnte. Ähnliches gilt bei diesem Patientengut für Hypothermien, die infolge von Kraniotomien induziert wurden (Andrews et al., 2015).

Bei septischen menschlichen Patienten mit akutem Lungenversagen (ARDS) trugen Körpertemperaturen um 34 °C deutlich zur Erholung bei und bewirkten eine Senkung der Mortalitätsrate (Villar & Slutsky, 1993). Veterinärmedizinische Studien zu diesem Thema existieren in der zugänglichen Literatur nicht.

## **2.3 Maßnahmen zur perioperativen**

### **Patientenerwärmung**

In einer Studie wurde gezeigt, dass die Hypothermie und der Wärmeverlust in der Phase II bei Hunden durch das Anwärmen der Haut an den Gliedmaßen deutlich reduziert werden können. Durch das Wärmen der Haut konnte die Vasokonstriktion in Phase III verhindert werden, wodurch ein kontinuierlicher Wärmeaustausch ermöglicht wurde (Cabell et al., 1997). Dass das Anwärmen der Haut einen positiven Effekt auf die intraoperative Temperaturentwicklung hat ist auch durch eine humanmedizinische Studie belegt. (Camus et al., 1995).

Durch Prämedikation mit Neuroleptika kann laut einer Studie von Toyota et al. (2001) die perioperative Hypothermie reduziert werden. Wie oben (2.2.1) erwähnt wurde, kommt es im Regelfall zu Beginn einer Anästhesie durch die Umverteilung von Wärme vom Körperkern in die Peripherie zu einem steilen Abfall der Körperkerntemperatur. Dieser Effekt ist durch die anästhetikabedingte Vasodilatation (und somit bessere Durchblutung) der Peripherie zu erklären. Wird – so die Autoren - diese Gefäßerweiterung in einem warmen Raum im Rahmen der Prämedikation herbeigeführt (zum Beispiel durch eine Prämedikation mit Neuroleptika), dann findet diese Reaktion laut den Autoren schon frühzeitig statt.

Folglich kommt es in der sich anschließenden Narkose zu einer geringeren Verschiebung von Wärme aus dem Körperkern in die Peripherie. Wichtig scheint den Autoren in diesem Zusammenhang eine frühzeitige Verabreichung des gefäßerweiternden Wirkstoffes und eine warme Raumtemperatur, um ein Auskühlen des Körperkerns noch vor der Einleitung der Anästhesie zu verhindern (Toyota et al., 2001).

#### **2.3.1 Infusionswärmer**

Es besteht die Möglichkeit, mithilfe der Verabreichung von angewärmten Infusionslösungen ein Auskühlen der Patienten zu verhindern bzw. zu reduzieren. Dabei wird der Infusionsschlauch möglichst patientennah durch eine speziell für diesen Bedarf konzipierte Wärmeverrichtung geführt (Camus et al., 1996). Im Rahmen von Studien an Katzen konnte allerdings gezeigt werden, dass mit dieser

Methode eine Auskühlung der Patienten nicht verhindern werden kann (Jourdan et al., 2017). Dies steht jedoch im Gegensatz zu der aus der Humanmedizin bekannten Literatur, wobei die Effektivität der Methoden potenziell von der Infusionsrate und der Narkosedauer abhängig ist (Campbell et al., 2015).

Im Zuge von Untersuchungen zur Verwendung von angewärmten intraartikulären Spüllösungen im Rahmen von Arthroskopien beim Hund konnte in der Veterinärmedizin ebenfalls kein signifikanter Effekt auf die intraoperative Entwicklung der Körpertemperatur ermittelt werden (Thompson et al., 2013)

### **2.3.2 Konvektive Wärmesysteme**

Eine effektive Form der Patientenwärmung stellen mit warmer Luft betriebene Wärmedecken dar. Diese haben beim Menschen auch bereits einen Effekt, wenn man sie vor der Narkoseeinleitung verwendet (Machon et al., 1999).

### **2.3.3 Heizmatten**

Im Vergleich dazu haben sich elektrisch betriebene Heizmatten zwar als sinnvolle Wärmemaßnahme, aber als weniger effektiv herausgestellt. Das Gleiche gilt für Heizmatten, die mit warmem Wasser betrieben und unter dem Patienten platziert werden (Evans et al., 1973; Govendir et al., 2004). Bewährt hat sich hingegen die Verwendung von mit Silber bedampften Rettungsdecken, die die Körperwärme reflektieren, Abstrahlungsverluste reduzieren und somit einer Auskühlung entgegenwirken (Tünsmeier et al., 2009). Die Verwendung von letzteren ist aber auf operative Eingriffe beschränkt, die Kopf und Extremitäten betreffen.

### **2.3.4 Heat and moisture exchanger**

Obwohl Atemwegsfilter mit sogenannter ‚Heat and moisture exchanger‘(HME)-Funktion durchaus zu signifikant höheren Temperaturen und Luftfeuchtwerten in der Inspirationsluft führen, konnte im Rahmen einer Studie an Hunden mit Körpergewicht unter 10 kg kein signifikanter Effekt auf die

Körpertemperaturentwicklung während einer Anästhesie bestätigt werden (Khenissi et al., 2017). Zum gleichen Ergebnis gelangten zwei weitere Studien mit Hunden mit höherem Körpergewicht (Hofmeister et al., 2010; Kanda et al., 2020). Auch hier konnte keine positive Beeinflussung der Körpertemperatur nachgewiesen werden.

## 2.4 Postanästhetische Hyperthermie

Problematisch ist eine Hyperthermie aufgrund einer Erhöhung der Stoffwechselrate und einen dadurch erhöhten Sauerstoffbedarf im Gewebe. Bei ausgeprägten Hyperthermien kann es durch die Denaturierung von Enzymen, Proteinen und Zellmembranen außerdem zur Nekrose von Zellen kommen (Breves et al., 2015).

Bei Katzen ist die Entstehung einer postoperativen Hyperthermie mit Temperaturen über 40° Celsius beschrieben. Diese entwickelt sich vor allem nach der Gabe von Opioiden. In der Literatur finden sich Fallberichte und Studien zu Katzen, die eine Hyperthermie nach der Gabe von Morphin, Meperidin, transkutanem Fentanyl und Alfentanil aber auch Ketamin entwickelten (Niedfelt & Robertson, 2006; Posner et al., 2007). In einer Studie aus dem Jahr 2022 konnte mithin ein höheres Risiko für postoperative Hyperthermie infolge der Verabreichung von hochdosiertem Buprenorphin ermittelt werden als nach der Gabe von Morphin (Gomez-Flores et al., 2022).

Der genaue Mechanismus dafür ist noch unklar. Da die Hyperthermie durch die Gabe von Naloxon reversibel ist, besteht die Vermutung, dass  $\mu$ -Opioidrezeptoren im Hypothalamus bei einer Katze an der Thermoregulation beteiligt sind. Allerdings gibt es auch Studien, im Zuge derer Hyperthermien ohne die vorige Verabreichung von Opioiden beobachtet wurden (Posner et al., 2007).

Die Entstehung einer Hyperthermie durch eine vermehrte motorische Aktivität während der Aufwachphase wurde von Posner et al. (2007) vermutet, konnte aber nicht bestätigt werden. Ein weiterer denkbarer Mechanismus verläuft laut Posner et al. über die Aktivierung von N-Methyl-D-Aspartat(NMDA)-Rezeptoren dar. So hat Morphin einen indirekten Effekt auf die NMDA-Rezeptoren, indem dadurch die Ausschüttung von Glutamat in der Umgebung erhöht wird. Die

Bindung von Glutamat an die NMDA-Rezeptoren resultiert möglicherweise in der beschriebenen Hyperthermie. Eine weitere Folge der Opioidgabe ist eine vermehrte Ausschüttung von Serotonin im Hypothalamus, was ebenfalls zu einer Hyperthermie führen kann (Posner et al., 2007).

## 2.5 Temperaturmessung

Das Kontrollzentrum für die Thermoregulation ist bei Mensch, Hund und Katze der Hypothalamus. Aus diesem Grund ist die Temperatur des Hypothalamus die, die als ‚richtige‘ Körpertemperatur angesehen wird (Benzinger & Taylor, 1963; Breves et al., 2015). Beim Menschen kommt die Temperatur des Trommelfells der Temperatur des Blutes sehr nah, durch das der Hypothalamus versorgt wird (Benzinger & Taylor, 1963).

Der Goldstandard der Körpertemperaturermittlung ist laut Kurz et al. (2008) die Messung über einen Katheter in der Pulmonalarterie. Da dieses Vorgehen jedoch mit hohen Risiken verbunden, teuer und technisch schwierig ist, wird davon meist abgesehen (Kurz, 2008b).

Die Messung der ‚Kerntemperatur‘ kann laut humanmedizinischen Studien rektal, intravaskulär, ösophageal, nasopharyngeal und in der Harnblase erfolgen. An diesen Stellen liegt die Temperatur ca. 0,5 °C höher als die oral bzw. die axillär gemessene Temperatur (Cork et al., 1983; Kurz, 2008b). Hierbei deutet die Studienlage in der Humanmedizin darauf hin, dass- jeweils verglichen mit einer Temperaturmessung am Trommelfell- die Messungen in Nasopharynx, Ösophagus und Blase (mittels Foley-Katheter) am genauesten sind (Cork et al., 2008; Sessler, 1997). Die Hauttemperatur ist beim Menschen zudem ein guter Indikator, wobei sie meist ca. 2 °C unter der Kerntemperatur liegt (Sessler, 1997).

Für die Messung beim Hund beschrieben Southward et al. (2006), dass sowohl die rektal als auch die aurikulär gemessene Temperatur hinreichend mit der Kerntemperatur korreliert. In dieser Studie wurde zwischen pulmonal-arteriellem Katheter, einer rektalen und aurikulären Messung verglichen. Dabei lieferten die Messungen des pulmonal-arteriellen Katheters die geringsten Schwankungen, während die aurikulären Messungen die meisten Schwankungen in den

Messergebnissen ergaben.

Auch bei Hunden mit Otitis externa korrelieren die rektale und aurikuläre Messung miteinander (Gonzales et al., 2002).

Am besten korrelierten im Vergleich sowohl beim Menschen als auch beim Hund die Werte des rektalen Thermometers. Da dieses Messverfahren nur wenig invasiv ist, wird es als Methode der Wahl empfohlen. Beeinflusst werden kann eine solche Messung jedoch durch Kot im Enddarm (falsch niedrig), rektale Entzündungen (falsch hoch) und thrombotische Zustände (falsch niedrig (Govendir et al., 2004; Greenes & Fleisher, 2004; Greer et al., 2007; Sessler, 1997; Southward et al., 2006).

## **2.6 Verwendete Medikamente**

### **2.6.1 Acepromazin**

#### **2.6.1.1 Wirkmechanismus**

Acepromazin ist ein Phenothiazinderivat und wird chemisch als 2-acetyl-10-(3-diethylaminopropyl) phenothizyn bezeichnet (Lumb & Jones, 2007; Valverde et al., 2004). Es beeinflusst die Aktivität von Katecholaminen in der Peripherie und blockiert den Effekt von Dopamin in den Basalganglien, dem Vorderhirn, der Chemorezeptortrigerzone der Medulla oblongata und dem Hypothalamus (Boström et al., 2003; Brock, 1994; Hashem et al., 1992; Lumb & Jones, 2007). Darüber hinaus werden Acepromazin Blockadewirkungen zulasten der Histamin(H1) Rezeptoren und antagonistische Effekte an  $\alpha 1$ -Rezeptoren zugesprochen (Grint et al., 2010). Dadurch entsteht eine Vasodilatation der peripheren Gefäße und eine arterielle Hypotension.

Stepien et al. (1995) stellten hingegen die Hypothese auf, dass der Blutdruckabfall kein Resultat der Vasodilatation ist, sondern eine Folge der kardialen Depression (negativ inotrope Wirkung), da sie im Zuge einer Studie mit elf Hunden keine signifikante Veränderung des systemischen Gefäßwiderstands nachweisen konnten.

Der sedative Effekt tritt zehn bis zwanzig Minuten nach der intramuskulären Injektion ein, wobei dies in Kombination mit einem Opioid bereits innerhalb von

fünf Minuten geschieht (Hofmeister et al., 2010; Lumb & Jones, 2007; Valverde et al., 2004). In dieser Kombination wirkt der sedative Effekt beider Medikamente synergistisch (Monteiro et al., 2008; Smith et al., 2001). Die maximale Wirkung zeigt sich in aller Regel nach ca. dreißig Minuten (Lumb & Jones, 2007; Monteiro et al., 2008).

Die Plasmahalbwertszeit von Acepromazin beim Hund beträgt vier bis fünf Stunden (Boström et al., 2003; Hofmeister et al., 2010). Nach oraler Verabreichung steigt sie auf ca. 16 Stunden an (Hashem et al., 1992).

Der klinische Effekt ist dosisabhängig. Bei Dosen von 0,05 mg/kg hält er eine bis zwei Stunden an, bei höheren vier bis sechs Stunden. Eine Wirkdauer von bis zu 24 Stunden ist ebenfalls möglich (Brock, 1994).

### **2.6.1.2 Wirkung**

Acepromazin bewirkt eine deutliche Sedation, wirkt zentral antiemetisch sowie antiarrhythmisch (Boström et al., 2003; Brock, 1994; Dyson et al., 1997; Valverde et al., 2004) und anxiolytisch (Monteiro et al., 2007). Eine analgetische Wirkung ist nicht vorhanden (Lumb & Jones, 2007).

Der antiarrhythmische Effekt zeigt sich in einer Reduktion der catecholamininduzierten Myokardreizung: Nach einer Prämedikation mit Acepromazin sind deutlich höhere Dosen von Epinephrin notwendig, um bei Hunden eine ventrikuläre Arrhythmie zu verursachen. Grund dafür ist wahrscheinlich die Blockade von myokardialen  $\alpha_1$ -Rezeptoren (Lumb & Jones, 2007).

Nach der Prämedikation von Hunden mit Acepromazin wurde für eine Intubationsfähigkeit signifikant weniger Thiopental benötigt als bei einer Kontrollgruppe (Boström et al., 2003). Auch die notwendigen Dosen Propofol zur Einleitung bei Katzen wurden reduziert (Hall et al., 1999; Thurmon et al., 1996). Während der Narkose ist ferner der Bedarf an volatilen Anästhetika reduziert (MAC-Reduktion) und die Aufwachphase ist sanfter (Lumb & Jones, 2007; Heard et al., 1986).

Die Inzidenz des Erbrechens nach Gabe von Morphin, Hydromorphon oder Oxymorphon ist bei einer Prämedikation mit Acepromazin deutlich reduziert (Lumb

& Jones, 2007; Valverde et al., 2004). Dieser Effekt trat in einer Studie allerdings nur dann auf, wenn Acepromazin 15 Minuten vor dem Opioid verabreicht wurde (Valverde et al., 2004). Auch das Hecheln wurde deutlich verringert (Smith et al., 2001).

Hohe Dosen von Acepromazin können beim Hund extrapyramidale Symptome verursachen wie Unruhe oder einen generalisierten Muskelzittern. Obwohl diese Symptome nur vorübergehend auftreten und selten vorkommen wurde daher lange von der Gabe von Acepromazin bei Hunden mit anamnestischer Epilepsie abgeraten (Brock, 1994). Acepromazin kann jedoch nach neueren Untersuchungen auch bei Hunden mit Anfallsgeschehen angewendet werden. So konnten Tobias et al. (2006) keine epileptiformen Anfälle bei Prämedikation von Hunden mit einer solchen Anamnese beobachten. Bei der Gabe von Acepromazin im Zuge von epileptiformen Anfällen konnten diese in acht von zehn Fällen gestoppt werden. Anfälle, die mit Aufregung assoziiert waren, wurden signifikant reduziert.

### **2.6.1.3 Nebenwirkungen**

Der mittlere arterielle Blutdruck ist nach Gabe von Acepromazin deutlich niedriger und die Herzfrequenz sinkt in den meisten Fällen (Boström et al., 2003; Brock, 1994; Farver et al., 1986; Grint et al., 2010; Monteiro et al., 2008). Bei hohen Dosierungen (1 mg/kg) kann es zu atrioventrikulären Blöcken kommen. Bei manchen Patienten können auch Tachykardien auftreten (Lumb & Jones, 2007). Das Schlagvolumen des Herzens und das linksventrikuläre Auswurfvolumen sind ebenfalls reduziert. Dies kann auch nicht durch erhöhte Infusionsraten beeinflusst werden (Sinclair & Dyson, 2012).

Bei einer Untersuchung der Zirkulationszeit des Blutes von den Extremitäten zur Lunge war beim Hund nach Verabreichung von Acepromazin der mittlere arterielle Blutdruck zwar niedriger, die Zirkulationszeit aber kürzer (Rocchi et al., 2013). Ähnlich verhielt es sich bei einer Studie zum Blutfluss in der Femoralarterie. So gab es qualitative Veränderungen des Blutflusses, beispielsweise eine erhöhte Flussgeschwindigkeit, wenngleich weder der Gesamtblutfluss noch der renale Blutfluss beeinträchtigt wurden (Nogueira et al., 2012). Daraus lässt sich der Rückschluss ziehen, dass der mittlere arterielle Blutdruck den renalen Blutfluss und damit die glomeruläre Filtrationsrate nicht beeinflusst (Boström et al., 2003; Lumb

& Jones, 2007).

Darüber hinaus wurde eine Reduktion der Atemfrequenz, des Atemminutenvolumens und der Sauerstoffsättigung beobachtet (Farver et al., 1986; Lumb & Jones, 2007). Diese Effekte waren aber bei den meisten Patienten mild und somit zu vernachlässigen (Monteiro et al., 2009; Smith et al., 2001).

Bei Hunden, die Acepromazin als Prämedikation bekamen, sank die Körpertemperatur zwar ähnlich schnell wie in der Kontrollgruppe, blieb aber länger auf einem niedrigen Niveau. Der Einfluss auf die Temperatur kann durch eine Depression des Thermoregulationszentrum im Hypothalamus und die Vasodilatation der peripheren Gefäße erklärt werden (Brock, 1994; Pottie et al., 2007). Der Schwellenwert für die Thermoregulation bei Katzen änderte sich nach einer Medikation mit Acepromazin hingegen nicht signifikant (Steagall et al., 2008).

Hämoglobin und Hämatokrit sind bei Patienten, die kein Acepromazin erhalten, signifikant höher (Boström et al., 2003; Lumb & Jones, 2007). Diese Veränderung ist aber vorübergehend und für Tiere, die vor der Medikation einen physiologischen Hämatokrit haben, ohne klinische Bedeutung (Brock, 1994). Grund für den Abfall der Werte ist eine vorübergehende Blutspeicherung in der Milz (Lang et al., 1979)

Für Hunde wurde nach einer Sedation mit Acepromazin und Atropin eine deutliche Reduktion der Thrombozytenzahl beobachtet. Ferner wurde gezeigt, dass die Aggregationsfähigkeit der Thrombozyten beeinträchtigt ist. Allerdings wies keiner der untersuchten Hunde klinische Anzeichen einer Gerinnungsstörung auf (Barr et al., 1992; Lumb & Jones, 2007). Laut Conner et al. (2012) konnten bei einer Acepromazin Dosis von 0,05 bis 0,1 mg/kg keine Störungen der Thrombozytenfunktion ermittelt werden.

Acepromazin hat auch gastrointestinale Nebenwirkungen. Es reduziert den Tonus des ösophagealen Sphinkters, verzögert die Magenentleerung und soll die Inzidenz von Reflux aus dem Magen erhöhen (Lumb & Jones, 2007; Strombeck & Harrold, 1985).

#### **2.6.1.4 Kontraindikationen**

Die Anwendung von Acepromazin bei kreislaufschwachen Tieren sollte vermieden werden, ebenso bei Patienten mit Hypovolämie oder einem atrioventrikulärem Block 2. oder 3. Grades. Grund dafür sind die hypotensiven Nebenwirkungen durch die verursachte periphere Vasodilatation. Hyperthyroide Katzen, die Propranolol als Therapie gegen Tachykardie erhalten, sollten ebenfalls nicht mit Acepromazin prämediziert werden, da bei der Anwendung von beiden Medikamenten erhöhte Blutspiegel von Propranolol auftreten können (Brock, 1994).

### **2.6.1.5 Wechselwirkungen**

An verschiedenen Stellen der Literatur findet sich der Hinweis, dass Acepromazin und Metamizol nach Möglichkeit nicht in Kombination verwendet werden sollten, da sich sonst starke Hypothermien bei den Patienten entwickeln können (Alef et al., 2012; Frey & Löscher, 2010).

Eine weitere Wechselwirkung besteht bei der Verwendung von Dopamin nach einer Prämedikation mit Acepromazin. Der systemische Gefäßwiderstand wird durch Acepromazin gesenkt, wodurch der vasopressorische Effekt von Dopamin und anderen  $\alpha$ -Rezeptor-agonistischen Katecholaminen beeinträchtigt und der Einfluss auf den Blutdruck reduziert wird (Monteiro et al., 2009; Sinclair & Dyson, 2012).

## **2.6.2 Metamizol**

### **2.6.2.1 Wirkmechanismus**

Metamizol ist ein wasserlösliches Pyrazolonderivat und gehört zur Gruppe der sauren Enole. Der eigentliche Wirkstoff ist 4-Methylaminophenon. Metamizol wirkt analgetisch und antipyretisch, in höheren Dosen hat es auch einen antiphlogistischen Effekt. Die Dosierung für den Hund wird angegeben mit 20 bis 50 mg/kg (Imagawa et al., 2011).

Zum genauen Wirkmechanismus gibt es unterschiedliche Angaben. Beim Menschen wird die Prostaglandinsynthese deutlich und anhaltend gehemmt (Levy et al., 1995). Zusätzlich spielt eine Cyclooxygenase-2-Hemmung bei den pharmakologischen Effekten von Metamizol eine bedeutsame Rolle. Hier ist vor

allem die Hemmung von Prostaglandin E2 relevant. Zudem wurde eine Cyclooxygenase-3 Aktivität nachgewiesen (Campos et al., 1999). Ein zentraeler Wirkmechanismus an Neuronen des Thalamus und Hypothalamus wird vermutet (Frey & Löscher, 2010). Die Verstoffwechslung erfolgt hepatisch, die Elimination renal. Die Plasmahalbwertszeit beim Hund beträgt etwa fünf Stunden (Frey & Löscher, 2010; Levy et al., 1995).

### **2.6.2.2 Wirkung**

Metamizol hat eine gute analgetische Wirkung, insbesondere bei schmerzhaften, spasmogenen Störungen der glatten Muskulatur des Verdauungstraktes, bei Gallenkoliken und bei Koliken des Harnapparates. Es wirkt außerdem antipyretisch und in hohen Dosen (50mg/kg) entzündungshemmend (Frey & Löscher, 2010; Levy et al., 1995).

Bei einer humanmedizinischen Studie nach orthopädischen und laparoskopischen Eingriffen hatten die Patienten signifikant weniger Schmerzen und benötigten die ersten 24 Stunden nach dem chirurgischen Eingriff weniger Opioide. Um eine besonders gute analgetische Wirkung zu erreichen, sollte die erste Dosis bereits vor der Einleitung der Narkose verabreicht werden (Steffen et al., 1996).

Bei Hunden wurde ebenfalls eine gute postoperative analgetische Wirkung nachgewiesen. Die Patienten hatten deutliche weniger Schmerzen und niedrigere Cortisolplasmaspiegel als die Angehörigen der Kontrollgruppe (Imagawa et al., 2011). Auch Untersuchungen zur postoperativen Analgesie nach Hüftgelenkersatz beim Hund konnten zeigen, dass Metamizol ein potentes Analgetikum ist (Stotz-Rudolf, 2011).

### **2.6.2.3 Nebenwirkungen**

Für Metamizol sind in erster Linie beim Menschen toxische Auswirkungen auf das hämatopoetische System wie aplastische Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie (Fröhlich et al., 1986). Eine Agranulozytose ist indes selten, sodass die Inzidenz bei weniger als eins zu einer Million Fälle liegt (Ibanez et al., 2005).

Bei einer Überdosierung kann es zu Salivation, Erbrechen, Blutdruckabfall und einer erhöhten Atemfrequenz kommen bis hin zu Atemlähmung und Koma. Eine schnelle intravenöse Injektion kann zudem einen Kreislaufschock bewirken (Frey & Löscher, 2010).

In einer Studie zu Hunden konnten hingegen keine hämatologischen, renalen, hepatischen oder anderen klinisch ersichtliche Nebenwirkungen festgestellt werden (Imagawa et al., 2011).

### 3 PUBLIKATION

Der Originalartikel „Untersuchung der perioperativen Hypothermie bei kombinierter Gabe von Acepromazin und Metamizol beim Hund“ wurde am 03.01.2019 beim Fachjournal „Tierärztliche Praxis“ eingereicht und am 15.10.2019 angenommen.

**Untersuchung der perioperativen Hypothermie bei kombinierter Gabe von Acepromazin und Metamizol beim Hund**

**Perioperative hypothermia in dogs receiving combined administration of acepromazin and metamizol**

Judith Schidelko-Prandl, Andrea Meyer-Lindenberg, Günter Schwarz, Korbinian Pieper

*Tierärztliche Praxis Ausgabe K Kleintiere Heimtiere* 2019;47:412-

DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1031-1443>

---

## Untersuchung der perioperativen Hypothermie bei kombinierter Gabe von Acepromazin und Metamizol beim Hund

### Perioperative hypothermia in dogs receiving combined administration of acepromazin and metamizol

#### Autoren

Judith Schidelko-Prandl<sup>1</sup>, Andrea Meyer-Lindenberg<sup>2</sup>, Günter Schwarz<sup>1</sup>, Korbinian Pieper<sup>2</sup>

#### Institute

- 1 Tierklinik Hollabrunn, Hollabrunn, Österreich
- 2 Chirurgische und Gynäkologische Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

#### Schlüsselwörter

Körpertemperatur, Anästhesie, Antipyretikum, medikamentöse Wechselwirkungen, Neuroleptika

#### Key words

Body temperature, anesthesia, antipyretics, drug interactions, neuroleptic agents

eingereicht 03.01.2019

akzeptiert 15.10.2019

#### Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-1031-1443>  
 Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere 2019; 47: 412–418  
 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York  
 ISSN 1434–1239

#### Korrespondenzadresse

Judith Schidelko-Prandl  
 Helmstreitgasse 11  
 2371 Hinterbrühl  
 Österreich  
 judith-schidelko@web.de

#### ZUSAMMENFASSUNG

**Gegenstand und Ziel** Untersuchung des perioperativen Temperaturverlaufs bei gleichzeitiger Anwendung von Acepromazin und Metamizol (AM) im Vergleich zur Anwendung von Acepromazin alleine (A).

**Material und Methoden** In dieser prospektiven, quasi-randomisierten, kontrollierten Studie wurden 20 Hunde, bei denen eine standardisierte Tibial Plateau Leveling Osteotomy erfolgte,

hinsichtlich der Prämedikation alternierend 2 Gruppen (A und AM) zugeordnet (je n = 10). Der Verlauf der Rektaltemperaturen wurde ab der Prämedikation bis zum Wiedererreichen einer physiologischen Körpertemperatur nach der Narkose überwacht.

**Ergebnisse** Der Abfall der Temperatur während der Narkose war bei beiden Gruppen vergleichbar (p = 0,12). Postoperativ differierten die Temperaturverläufe der beiden Gruppen signifikant (p = 0,0455). Bei 6 Hunden, die Metamizol erhalten hatten, fiel die Temperatur nach Extubation weiter ab, bevor sie wieder auf physiologische Werte anstieg.

**Schlussfolgerung** Unabhängig von der Studiengruppe entwickelten alle Probanden intraoperativ eine Hypothermie. Postoperativ stabilisierte sich die Körpertemperatur in Gruppe A schneller als in Gruppe AM.

#### ABSTRACT

**Objective** Evaluation the development of perioperative body temperature while administrating a combination of acepromazine and metamizol (AM) versus anesthesia with acepromazine (A) alone.

**Material and methods** In this prospective, quasi-randomized controlled study 20 dogs undergoing standardized tibial plateau leveling osteotomy were alternately assigned to group A or group AM (n = 10 each). The patients' body temperature values were recorded from the time of premedication up to its post-surgical return to reference values.

**Results** Body temperature decreases during anesthesia in both groups were comparable (p = 0.12). Postoperatively on the other hand, temperature development differed significantly between the two groups (p = 0.0455). In 6 dogs of the group AM, body temperature continued to decrease following extubation prior to returning to normothermic values.

**Conclusion** Intraoperatively, all patients developed hypothermia, regardless of the investigated anesthetic medication administered. Postoperatively, patients not receiving metamizol reached normothermia more rapidly.

#### Einleitung

Die perianästhetische Hypothermie zählt sowohl in der Tiermedizin als auch in der Humanmedizin zu den relativ häufigen Begleit-

phänomenen einer Narkose. Dabei fällt in humanmedizinischen Studien auf, dass selbst bei Patienten mit einer nur milden perioperativen Hypothermie Wundinfektionen mit 3-facher Häufig-

keit auftreten [20]. Die Liste weiterer Komplikationen einer perioperativen Hypothermie ist lang und umfasst z. B. kardiovaskuläre Beeinträchtigung (reduziertes Herzzeitvolumen, Absinken der Herzfrequenz), verlängerte Aufwachzeit und Gerinnungsstörungen [9][20][28][31]. Aus diesen Gründen wird im perioperativen Zeitraum versucht, einer entstehenden Hypothermie entgegenzuwirken. Bei den Maßnahmen dazu handelt es sich in aller Regel um eine Wärmezufuhr, beispielsweise mit warmen Infusionslösungen (diese haben sich allerdings als nicht effektiv erwiesen [17][25]), durch eine Abdominallavage mit warmer Spülflüssigkeit oder durch Anwendung von Heizmatten, konvektiven Wärmesystemen oder Wärmelampen [10].

Außerdem stellt sich die Frage nach den Ursachen des Temperaturverlusts. Eine nähere Untersuchung perioperativ auftretender Hypothermie beim Menschen hat gezeigt, dass der Temperaturverlauf eines Patienten einem charakteristischen Muster folgt: Auf einen initialen schnellen Temperaturabfall (Phase I) folgt eine lineare Reduktion der Kerntemperatur (Phase II) und schließlich eine „Steady-state“-Phase (Phase III), in der die Temperatur nicht mehr nennenswert abfällt. Während der initialen Phase des schnellen Temperaturabfalls führt der Einsatz diverser Anästhetika bzw. Sedativa durch deren gefäßerweiternde Wirkung zu einer Umverteilung von Wärme aus zentralen Körperregionen in die Peripherie, sodass die Erniedrigung der gemessenen Körperkerntemperatur primär einer Redistribution von Wärme zuzuschreiben ist [25]. Eines dieser vasodilatativ wirkenden Anästhetika ist das in der Tiermedizin weit verbreitete Acepromazin. Bedingt durch seinen  $\alpha_1$ -antagonistischen Effekt führt die Verabreichung zu einer dosisabhängigen Vasodilatation und trägt deshalb zu dem oben beschriebenen Temperaturabfall (Phase I) bei [15].

Metamizol, ein nicht steroidales Antipyretikum, besitzt auch eine gute analgetische Wirkung. Da es weniger gastrointestinale, renale und hepatische Nebenwirkungen aufzuweisen scheint als die klassischen nicht steroidalen Antiphlogistika, kommt es in der Veterinärmedizin vielfach zur Anwendung [16]. Die antipyretische Wirkung von Metamizol hat jedoch in der Vergangenheit zu Unsicherheiten bezüglich der intraoperativen Anwendung geführt [2]. Bislang liegen in der zugänglichen Literatur keine Untersuchungen zum kombinierten Einsatz von Acepromazin und Metamizol vor, doch findet sich der Hinweis, dass bei Patienten, denen Acepromazin verabreicht wurde, auf eine Metamizolgabe verzichtet werden sollte, da bei dieser Kombination das Auftreten einer ausgeprägten Hypothermie beobachtet wurde [2]. Aufgrund fehlender klinischer Studien über den möglichen Einfluss von Metamizol auf den intraoperativen Temperaturverlauf bei mit Acepromazin prämedizierten Hunden war es Ziel der vorliegenden Studie zu untersuchen, ob es unter Metamizoltherapie tatsächlich verstärkt zu einer Hypothermie kommt. Die aufgestellte Hypothese lautete, dass Metamizol keinen Einfluss auf den intraoperativen Temperaturabfall hat.

## Material und Methoden

### Patienten

In die prospektive Studie aufgenommen wurden Hunde, die im Zeitraum zwischen August 2012 und Februar 2013 in der Tierklinik Hollabrunn wegen eines Kreuzbandrisses vorgestellt, mittels TPLO (Tibial Plateau Leveling Osteotomy) versorgt wurden und folgende

Einschlusskriterien erfüllten: unauffällige Befunde der Allgemeuntersuchung, keinerlei Auffälligkeiten im Differenzialblutbild und bei klinisch-chemischen Parametern (Glukose, ALT, AP, Kreatinin, Harnstoff, Gesamteinweiß), Körpergewicht zwischen 26 und 35 kg, Body Condition Score 4/9 oder 5/9 [41], kurzes Haarkleid ohne Unterwolle, Einordnung in ASA-Klasse 1 oder 2 [40]. Bei allen Probanden wurde der Verlauf der Körpertemperatur unter standardisierten Operationsbedingungen untersucht, wobei alle Patienten eine Prämedikation mit Acepromazin erhielten. Die insgesamt 20 Hunde im Alter zwischen 2 und 10 Jahren wurden alternierend 2 Gruppen (A: Acepromazin ohne Metamizol, AM: Acepromazin plus Metamizol) zugeteilt.

### Versuchsdesign

Bei allen Probanden wurde der Verlauf der Körpertemperatur unter standardisierten Operationsbedingungen untersucht, wobei bei allen Patienten eine Prämedikation mit Acepromazin erfolgte. Die insgesamt 20 Hunde im Alter zwischen 2 und 10 Jahren wurden alternierend 2 Gruppen (A: Acepromazin ohne Metamizol, AM: Acepromazin plus Metamizol) zugeteilt.

Dreißig Minuten vor Narkoseeinleitung erhielten die Patienten zur Prämedikation eine intramuskuläre Injektion von 0,05 mg/kg Acepromazin (Vanastress®, Firma Vana, Wien, Österreich [A]). Zur intravenösen Narkoseeinleitung dienten Fentanyl (2 µg/kg, Fentanyl-Janssen®, Beerse, Belgien) und Propofol (dosiert nach Wirkung bis zur Intubationsfähigkeit, Propofol-Lipuro®, Fa. Braun, Melsungen, Deutschland [D]). Hunden der Gruppe AM wurden zum Zeitpunkt der Narkoseeinleitung zusätzlich 20 mg/kg Metamizol (Novasul® Fa. Richterpharma, Wels, A) intravenös appliziert [18]. Die Aufrechterhaltung der Narkose erfolgte nach Intubation mit Isofluran (Isoba®, Fa. Intervet, Wien, A) nach Bedarf in Sauerstoff in einem halbgeschlossenen Kreisstrom für adulte Patienten sowie einem Fentanyl-Dauertropf (10 µg/kg/h i. v.). Alle Tiere wurden maschinell in Normokapnie beatmet (CO<sub>2</sub> expiratorisch 35–45 mmHg, Atemfrequenz 10–15/min). Zur intravenösen Flüssigkeitstherapie erhielten sie eine intravenöse Dauertropfinfusion von Ringer-Laktat-Lösung (10 ml/kg/h, Fa. Braun, Maria Enzersdorf, A) und zur antibiotischen Abdeckung 20 mg/kg Cefazolin (Kefzol®, Fa. astropharma, Wien, A) intravenös 30 Minuten vor Operationsbeginn. Die Rescue-Analgesie war wie folgt festgelegt: zunächst Erhöhung der Fentanyldosis bis auf 20 µg/kg/h, bei weiterhin unzureichender Analgesie Applikation von Ketamin (Narketan®, Vetoquinol, D) per Dauertropf (0,1 mg/kg/h).

Die Hunde wurden auf Krankenunterlagen (Fa. Meditrate, Kiefernfelden, D) gelagert und erhielten keine externe Wärmezufuhr.

Die rektale Temperaturmessung erfolgte bei Prämedikation (Basalwert) 30 Minuten später bei Narkoseeinleitung (Zeitpunkt 0) und während der Anästhesie alle 5 Minuten bis zum Ende der Operation. Postoperativ wurde die Körpertemperatur stündlich gemessen, bis der Basalwert erreicht war. Für alle Messungen wurde der Anästhesiemonitor PM-9000-Vet (Mindray, Shenzhen, China) mit der dazugehörigen rektalen Sonde (elektronische Temperaturmessung) verwendet. Dieses Gerät diente auch dazu, während der Narkose alle 5 Minuten folgende Parameter zu dokumentieren: Blutdruck (systolisch, diastolisch, mittlerer, oszillometrisch gemessen über dem Karpus), Herzfrequenz (EKG), Pulsfrequenz (Pulsoxymetrie), endtidaler CO<sub>2</sub>-Partialdruck, Atemfrequenz, arterielle Sauer-

► **Tab. 1** Körpertemperatur bis Minute 85 der Narkose.► **Table 1** Body temperature until minute 85 of anesthesia.

		≤ 37,5° C Zeitpunkt 0 Minuten	> 37,5° C Zeitpunkt 0 Minuten	Summe
Gruppe A	≤ 35,7° C Zeitpunkt 85 Minuten	4 Patienten	1 Patient	5 Patienten
	> 35,7° C Zeitpunkt 85 Minuten	2 Patienten	3 Patienten	5 Patienten
Gruppe AM	≤ 35,7° C Zeitpunkt 85 Minuten	2 Patienten	2 Patienten	4 Patienten
	> 35,7° C Zeitpunkt 85 Minuten	2 Patienten	4 Patienten	6 Patienten
Summe		10 Patienten	10 Patienten	20 Patienten

Gruppe A: Acepromazin ohne Metamizol, Gruppe AM: Acepromazin plus Metamizol (jeweils n = 10)

stoff sättigung ( $S_pO_2$ ), inspiratorische Isoflurankonzentration und Raumtemperatur.

Nach Extubation wurden alle Patienten auf die Aufwachstation verbracht und routinemäßig mit einer dünnen Fleecedecke zugedeckt. Eine weitere Wärmezufuhr fand nicht statt. Als untere Temperaturgrenze wurde eine Körpertemperatur von 34,0° C definiert. Im Fall einer Unterschreitung dieser Temperatur war festgelegt, dass die Untersuchung abgebrochen und der Patient mit einem konvektiven Wärmesystem (Bair Hugger®) gewärmt wird. Auch die Raumtemperatur im Aufwachraum wurde ständig überwacht und dokumentiert. Zur Fortsetzung der Analgesie erhielten alle Hunde einmalig 0,2 mg/kg Methadon i. v. (Comfortan®, Dechra, Niederlande) und 4 mg/kg Carprofen i. v. (Norocarp®, Norbrook, Northern Ireland). Die Gabe von Carprofen wurde postoperativ durch die Besitzer weitergeführt (2 mg/kg p. o. 2-mal täglich).

### Statistische Auswertung

Aufgrund der uneinheitlichen Narkosedauer gingen in die statistischen Berechnungen während der Narkose nur die Werte bis zu Minute 85 ein. Zu diesem Zeitpunkt befanden sich noch alle Patienten in Narkose. Aus demselben Grund wurde zur Beurteilung der postoperativen Temperaturentwicklung nur die Temperaturdifferenz innerhalb der ersten Stunde nach Extubation herangezogen. Sowohl zum Vergleich der Körpertemperatur bis Minute 85 als auch für die Temperaturentwicklung während der ersten Stunde nach Extubation diente ein Chi-Quadrat-Test unter Anwendung von einem Freiheitsgrad. Die Signifikanzschranke wurde festgelegt mit  $p = 0,05$ .

## Ergebnisse

### Allgemeine Parameter der Gruppen

Die Gruppen A und AM (jeweils n = 10) unterschieden sich in Hinblick auf Alter, Geschlecht und ASA-Status der Hunde nicht (je Gruppe wurden 5 Hunde ASA 1 und 5 Hunde ASA 2 zugeordnet). Ebenso gab es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich endtalem  $CO_2$ -Partielldruck, arterieller Sauerstoffsättigung und inspiratorischer Isoflurankonzentration. Während der Narkose entwickelten 5 Hunde der Gruppe A und 4 Hunde der Gruppe AM eine Bradykardie (Herzfrequenz zwischen 37 und 55/min) mit gleichzeitig auftretender Hypotension. Bei 2 dieser Tiere (Gruppe AM) kam es

zusätzlich zu AV-Blöcken 2. Grades. Die Behandlung dieser Hunde erfolgte durch einmalige Applikation von Atropin (0,02 mg/kg i. v.; Takeda Austria GmbH, Linz, A).

Die Narkosedauer betrug zwischen 85 und 135 Minuten mit einem Mittelwert von 105 Minuten in Gruppe A und von 104 Minuten in Gruppe AM. Eine Rescue-Analgesie wurde bei keinem Patienten notwendig. Die Raumtemperatur lag im Operationsaal kontinuierlich zwischen 23 und 24° C, im Aufwachraum zwischen 25 und 27° C.

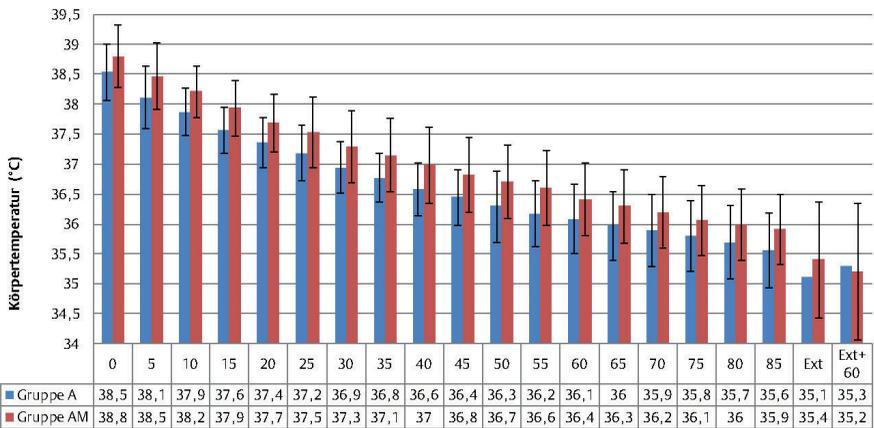
### Verlauf der Körpertemperatur

Zum Zeitpunkt der Prämedikation betrug die mittlere Körpertemperatur der Hunde der Gruppe A 38,5° C (37,9–39,1° C), die der Gruppe AM 38,6 (38,0–39,0° C). Zwischen Prämedikation und Narkoseeinleitung wurde bei einigen Hunden ein Temperaturanstieg beobachtet (6 Hunde der Gruppe A, durchschnittlich + 0,4° C, 4 Hunde der Gruppe AM, durchschnittlich + 0,6° C). Die mittlere Körpertemperatur zum Zeitpunkt 85 Minuten war bei Gruppe A 35,6° C (34,5–36,2° C), bei Gruppe AM 35,9° C (34,9–36,9° C). Der intraoperative Temperaturverlauf ist in ► **Abb. 1** dargestellt.

Bei Betrachtung der zugehörigen Kontingenztafel (► **Tab. 1**) für die intraoperative Temperaturentwicklung ergibt sich für  $\chi^2$  ein Wert von 2,667. Die Körpertemperatur der Tiere in beiden Gruppen differierte somit nicht statistisch signifikant. Bei Anwendung von einem Freiheitsgrad liegt der p-Wert bei  $p = 0,12$ .

Die mittlere Körpertemperatur betrug bei Hunden der Gruppe A zum Zeitpunkt der Extubation 35,1° C (34,1–36,1° C), bei Tieren der Gruppe AM 35,4° C (34,6° C–36,4° C). Eine Stunde nach Extubation wurde bei Hunden der Gruppe A eine mittlere Körpertemperatur von 35,3° C (33,3–36,5° C) und bei Hunden der Gruppe AM von 35,2° C (33,8–38,0° C) ermittelt (► **Abb. 1**). Bei jeweils 2 Patienten aus den Gruppen A und AM sank die Körpertemperatur in der Aufwachphase unter die festgelegte Untergrenze von 34° C, sodass diese Tiere entsprechend den Vorgaben gewärmt und von der statistischen Auswertung des postoperativen Temperaturverlaufs ausgeschlossen wurden.

Die Auswertung der Kontingenztafel für die Temperaturentwicklung nach Extubation (► **Tab. 2**) ergibt für  $\chi^2$  einen Wert von 4,0. Bei Anwendung von einem Freiheitsgrad ist  $p = 0,0455$ . Die Temperaturverläufe beider Gruppen wichen statistisch signifikant voneinander ab. Bei 6 Hunden der Gruppe AM kam es in der ers-



► **Abb. 1** Intraoperativer Verlauf der Körpertemperatur (Mittelwert, Maximal-/Minimalwert) bei den beiden Versuchsgruppen (A: Acepromazin ohne Metamizol, AM: Acepromazin plus Metamizol; jeweils n = 10) ab Zeitpunkt 0 (Narkoseeinleitung). Angabe der Zeiten in Minuten. © J. Schidelko-Prandl.

► **Fig. 1** Intraoperative development of body temperature (mean, maximum, minimum) in both study groups (A: acepromazine without metamizole, AM: acepromazine plus metamizole; n = 10 each) starting at time point 0 (induction of anesthesia). Time in minutes. © J. Schidelko-Prandl.

► **Tab. 2** Körpertemperatur nach Extubation.

► **Table 2** Body temperature following extubation.

	Gruppe A	Gruppe AM	Summe
Temperaturdifferenz Extubation und 1 Stunde danach $\geq 0^\circ\text{C}$	6 Patienten	2 Patienten	8 Patienten
Temperaturdifferenz Extubation und 1 Stunde danach $< 0^\circ\text{C}$	2 Patienten	6 Patienten	8 Patienten
Summe	8 Patienten	8 Patienten	16 Patienten

Gruppe A: Acepromazin ohne Metamizol, Gruppe AM: Acepromazin plus Metamizol (jeweils n = 10)

ten Stunde nach Extubation zu einem weiteren Absinken der Körpertemperatur, während dies in Gruppe A nur bei 2 Hunden der Fall war. In der nachfolgenden Stunde ließ sich jedoch bei allen dieser 8 Patienten wieder ein Temperaturanstieg verzeichnen. Dieses Phänomen trat bei Patienten mit einer Narkosedauer zwischen 85 und 135 Minuten auf.

## Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob es bei der kombinierten perioperativen Gabe von Acepromazin und Metamizol im

Vergleich zur alleinigen Gabe von Acepromazin (unter Narkose mit Isofluran und Fentanyl-DTI) zu einer verstärkten intraoperativen Hypothermie kommt. Die Betrachtung der intraoperativen Temperaturverlaufskurve zeigt, dass die intraoperative Hypothermie bei kombinierter Gabe von Acepromazin und Metamizol in den gewählten Dosierungen nicht stärker ausgeprägt war als unter alleiniger Acepromazingabe. Im Gegenteil, Hunde der Gruppe AM wiesen zum Zeitpunkt 85 Minuten eine durchschnittlich  $0,4^\circ\text{C}$  höhere Körpertemperatur auf als Hunde der Gruppe A. Allerdings hatten diese Patienten bei Narkoseeinleitung eine um durchschnittlich  $0,1^\circ\text{C}$  höhere Körpertemperatur. Dieses Ergebnis ist insofern von großer Bedeutung, als eine intraoperativ auftretende Hypothermie mit zunehmender Ausprägung gravierende Folgen nach sich ziehen kann. So nimmt beispielsweise die metabolische Aktivität mit jedem Grad Celsius Temperaturabfall (Körperkerntemperatur) um 10 % ab. Daraus ergeben sich Konsequenzen für die Dosierung von Anästhetika, die Dauer der Aufwachphase und für den Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt (reduzierte Aktivität der Na-K-Pumpe) [39]. Die herabgesetzte ZNS-Aktivität reduziert die minimale alveoläre Konzentration und damit den Bedarf an volatilen Anästhetika. Des Weiteren kommt es zu Veränderungen in der Blutgerinnung (Hypokoagulabilität), zu kardiovaskulärer Instabilität (Bradykardie, Hypotension, schlechte Ansprechbarkeit auf anticholinerge Therapie), einer Beeinträchtigung des Immunsystems [1][12][29] und zu einer höheren Rate von Wundinfektionen [3][22]. Verfügbare Studien beim Hund bestätigen den Effekt auf die Blutgerinnung, den Metabolismus diverser Medikamente und die verlängerte Aufwachphase [28][29][30].

Zur Definition einer Temperaturgrenze für Hypothermie gibt es in der human- und veterinärmedizinischen Literatur diverse Angaben [5][6][22]. Für die vorliegende Studie wurde eine untere Körpertemperatur von 34° C als Grenze gewählt, die in der Literatur vielfach als milde Hypothermie eingestuft wurde [6].

Bei einigen Patienten trat in der Zeit zwischen Prämedikation und Narkoseeinleitung eine Erhöhung der Körpertemperatur auf. Dies wurde mit einem unterschiedlichen Temperament der Patienten erklärt. Alle Bedingungen wie Außentemperatur und Ablauf der Untersuchung/Vorbereitung waren für sämtliche Patienten identisch.

Obwohl bei allen Hunden in dieser Studie eine Hypothermie zu verzeichnen war, führte der Einsatz von Metamizol bei den mit Acepromazin prämedizierten Hunden intraoperativ zu keinerlei Verstärkung der Hypothermie. Da bei den Tieren im Versuchsablauf keinerlei Wärmezufuhr erfolgte, ist anzunehmen, dass sich das Ausmaß der festgestellten Hypothermie durch entsprechende wärmeerhaltende Maßnahmen reduzieren ließe. Es wurde entschieden, auf eine Wärmezufuhr zu verzichten, um die durch die Anästhesie verursachte Temperaturentwicklung möglichst unverfälscht dokumentieren zu können. Sinnvolle Wärmemaßnahmen wären z. B. die Anwendung mit Warmwasser befüllter Wärmematten oder mit warmer Luft betriebener konvektiver Wärmesysteme [11][23]. Das Erwärmen der Gliedmaßen erwies sich am wirkungsvollsten, während sich die Verabreichung von warmer Infusionslösung als nicht effektiv herausgestellt hat ([8][17][25]).

Das Auftreten einer Hypothermie während einer Anästhesie ist in der Humanmedizin vielfach beschrieben und auf zentrale wie periphere Mechanismen zurückzuführen. So inaktiviert eine Allgemeinanästhesie an sich die Thermoregulation des Körpers und führt zu einer Veränderung des Schwellenwerts für eine thermoregulatorische Reaktion um ca. 2–4° C [21][34][35][36]. Die Funktion der präoptischen und hypothalamischen Kerne, die normalerweise Temperaturinformationen verarbeiten und die passende Reaktion generieren, um die Körpertemperatur anzuhoben oder abzusenken, ist eingeschränkt. Die einzig verfügbaren Kompensationsmechanismen beim anästhesierten hypothermen Patienten sind Vasokonstriktion und metabolische Wärmeproduktion [37]. Da Acepromazin jedoch unter anderem eine Vasodilatation der peripheren Gefäße verursacht [4], sind die Kompensationsmechanismen für den anästhesierten Patienten nach Acepromazingabe deutlich eingeschränkt. Dieser Effekt wurde bereits in einer früheren Studie beschrieben, in der die Körpertemperatur beim Hund nach Prämedikation mit Acepromazin im Vergleich zur Prämedikation mit Medetomidin untersucht wurde [32].

Metamizol ist ein nicht steroidales Antipyretikum. Infolge einer zentralen Hemmung der Prostaglandinsynthese entfaltet es neben einer entzündungsunabhängigen analgetischen auch eine antipyretische Wirkung. Dadurch bewirkt Metamizol nur bei Fieber eine Absenkung der Körpertemperatur, jedoch nicht bei Normo- oder Hyperthermie [18]. Dies steht im Einklang zum Ergebnis der vorliegenden Studie. Für den Hund nachgewiesenermaßen wichtige Faktoren für die Entstehung einer perioperativen Hypothermie sind in erster Linie die Narkosedauer, aber auch die physische Verfassung, der Grund für die Anästhesie, der Body Condition Score, die präanästhetische Körpertemperatur und die Lagerung während der Ope-

ration (größerer Temperaturverlust bei sternaler Lagerung und Rückenlage im Vergleich zur Seitenlage) [30].

Die Entwicklung der Körpertemperatur scheint sich dem in der Literatur beschriebenen Verlauf des Menschen [21][34] ähnlich zu verhalten. Zunächst war der Temperaturabfall sehr rasch, nahm dann einen nahezu linearen Verlauf und stabilisierte sich nach 1–2 Stunden mit nur wenigen Schwankungen auf einem Plateau. Einen Einfluss auf die Entwicklung der Körpertemperatur hatte vermutlich bei allen Patienten der Einsatz von Propofol und Fentanyl. Nach einer Studie aus der Humanmedizin bewirken diese Substanzen einen linearen Temperaturabfall [20]. Ein ähnlicher Temperaturverlauf konnte in der eigenen Studie verzeichnet werden (► **Abb. 1**). Die Temperaturverlaufskurve wurde jedoch wahrscheinlich durch den Einsatz von Isofluran etwas beeinflusst, das Literaturangaben zufolge einen nicht linearen Temperaturabfall bewirkt [20]. Isofluran führt dosisabhängig ebenso wie Acepromazin zu einer peripheren Vasodilatation und trägt auch dadurch zum Temperaturverlust bei. Allerdings wurden in beiden Gruppen die gleichen Anästhetika (Propofol, Fentanyl, Isofluran) verwendet, sodass diese nicht für einen Temperaturunterschied zwischen den Gruppen verantwortlich sein können. Um den Einfluss von Acepromazin und Isofluran auf die Verteilung der Körpertemperatur besser abschätzen zu können, wäre sicherlich die zusätzliche Messung der Körperkerntemperatur vorteilhaft gewesen. Die Entscheidung für die ausschließliche rektale Temperaturmessung wurde getroffen, weil sie eine genaue Messmethode darstellt, die im Rahmen einer klinischen Studie auch am wachen Tier durchgeführt werden kann, um eine Vergleichbarkeit der Werte vor, während und nach der Anästhesie zu ermöglichen [8][14][38]. Es wäre sicher interessant, in weiteren Studien zu evaluieren, wie sich während der Anästhesie die Körperkerntemperatur im Vergleich zur rektalen Temperatur entwickelt. In der Literatur ist beschrieben, dass Veränderungen in der rektalen Temperatur deutlich später zu messen sind als die der Kerntemperatur [13].

Ein Zusammenhang zwischen Narkosedauer und postoperativem Abfall der Körpertemperatur scheint unwahrscheinlich, da dieses Phänomen bei Patienten mit Narkosezeiten zwischen 85 und 135 Minuten beobachtet wurde. Die Ausgangswerte für beide Gruppen waren sehr ähnlich (durchschnittlich 35,1° C in Gruppe A und 35,4° C in Gruppe AM).

Für die vorliegende Studie wurden Hunde ausgewählt, die dem gleichen chirurgischen Eingriff unterlagen. Daher waren die Lagerung, das geschorene Operationsfeld und die Abdeckung nahezu identisch. Nachteilig, jedoch im Rahmen dieser klinischen Studie nicht auszuschließen, waren die unterschiedliche Narkosedauer. Um trotzdem verwertbare Ergebnisse zu erhalten, erfasste der Gruppenvergleich in Bezug auf die Körpertemperatur nur den Zeitraum bis zu Minute 85. Vor allem für die Dokumentation des Temperaturverlaufs während der Aufwachphase wären jedoch standardisierte Bedingungen wünschenswert. Eine weitere Limitation dieser klinischen Studie ist das in gewissem Maße heterogene Patientengut. Ein Crossover-Design hätte hier möglicherweise validere Daten erbracht, ist jedoch im Rahmen einer klinischen Studie nicht durchführbar. In dem Versuch, Vergleichbarkeit zwischen den Gruppen zu erzielen, wurden deshalb nur Tiere mit einem Body Condition Score von 4/9 oder 5/9 in die Studie aufgenommen. Ferner lag das Körpergewicht der Hunde zwischen 26 und 35 kg und

war bei beiden Gruppen im Durchschnitt vergleichbar. Alle Hunde waren kurzhaarig und hatten keine Unterwolle. Unterschiede der gemessenen Parameter waren nicht vorhanden bzw. konnten nicht festgestellt werden. Daher sind die in den Ergebnissen genannten Unterschiede sehr wahrscheinlich auf die Arzneimittelapplikation zurückzuführen.

#### FAZIT FÜR DIE PRAXIS

Nach den Ergebnissen dieser Studie hat die kombinierte Anwendung von Acepromazin und Metamizol in den gewählten Dosierungen im Vergleich zu Acepromazin ohne Metamizol keine negativen Auswirkungen auf das Ausmaß der Hypothermie der Patienten. Intraoperativ entwickelten alle Hunde eine Hypothermie. Lediglich der Anstieg der Körpertemperatur nach der Narkose scheint bei Patienten ohne vorherige Applikation von Metamizol schneller zu verlaufen. Somit kann Metamizol nach den Daten der Studie problemlos als ergänzende Analgesie für operative Eingriffe verwendet werden.

#### Interessenkonflikt

Die Autoren bestätigen, dass kein Interessenkonflikt besteht.

#### Literatur

- [1] Adams T. Carnivores, protection against hypothermia. *Comp Physiology of Thermoregulation*. New York: Academic Press; 1971: 158–171
- [2] Alef M, Rohwedder L. Anästhesie zur Thoraxchirurgie – Teil II: Beatmung und postoperative Betreuung. *kleintier.konkret* 2012; 1: 13–21
- [3] Beal MW, Brown DC, Shofer FS. The effects of perioperative hypothermia and the duration of anesthesia on postoperative wound infection rate in clean wounds: a retrospective study. *Vet Surg* 2000; 29 (2): 123–127
- [4] Brock N. Acepromazine revisited. *Can Vet J* 1994; 35 (7): 458–459
- [5] Brodeur A, Wright A, Cortes Y. Hypothermia and targeted temperature management in cats and dogs. *J Vet Emerg Crit Care* 2017; 27 (2): 151–163
- [6] Buggy DJ, Crossley AWA. Thermoregulation, mild perioperative hypothermia and post-anaesthetic shivering. *Br J Anaesth* 2000; 84 (5): 615–628
- [7] Cabell LW, Perkowski SZ, Gregor T et al. The effects of active peripheral skin warming on perioperative hypothermia in dogs. *Vet Surg* 1997; 26 (2): 79–85
- [8] Cork RC, Vaughan RW, Humphrey LS. Precision and accuracy of intraoperative temperature monitoring. *Anesth Analg* 1983; 62: 211–214
- [9] Doufas AG. Consequences of inadvertent perioperative hypothermia. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 2003; 17 (4): 535–549
- [10] Epstein A, Avni G, Laset G, Aroch I. Prevention of perioperative hypothermia in anesthetized dogs using a novel computerized body temperature regulation system. *Israel J Vet Med* 2013; 68 (1): 19–27
- [11] Evans AT, Sawyer DC, Krahwinkel DJ. Effect of a warm-water blanket on development of hypothermia during small animal surgery. *J Am Vet Med Assoc* 1973; 163 (2): 147–148
- [12] Ferguson J, Epstein F, Van de Leuv J. Accidental hypothermia. *Emerg Med Clin North Am* 1983; 1: 619–637
- [13] Greenes DS, Fleisher GR. When body temperature changes, does rectal temperature lag. *J Pediatr* 2004; 144: 824–826
- [14] Greer RJ, Cohn LA, Dodam JR et al. Comparison of three methods of temperature measurement in hypothermic, eutermic, and hyperthermic dogs. *JAVMA* 2007; 230: 1841–1848
- [15] Grint NJ, Alderson B, Dugdale AH. A comparison of acepromazine-buprenorphine and medetomidine-buprenorphine for preanesthetic medication of dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2010; 237 (12): 1431–1437
- [16] Imagawa VH, Fantoni DT, Tatarunas AC et al. The use of different doses of metamizol for post-operative analgesia in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2011; 38 (4): 385–393
- [17] Jourdan G, Didier C, Chotard E et al. Heated intravenous fluids alone fail to prevent hypothermia in cats under general anaesthesia. *J Feline Med Surg* 2017; 19 (12): 1249–1253
- [18] Kietzmann M, Bäumer W. Pharmakologie der Entzündung und der Allergie. In: Frey HH, Löscher W, Hrsg. *Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin*. 3. Aufl. Stuttgart: Enke; 2010: 380–408
- [19] Kober A, Scheck T, Lieba F et al. The influence of active warming on signal quality of pulse oxymetry in prehospital trauma care. *Anesth Analg* 2002; 95: 961–966
- [20] Kurz A, Sessler DI, Lenhardt R. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. *N Engl J Med* 1996; 334: 1209–1215
- [21] Kurz A. Physiology of thermoregulation. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2008; 22 (4): 627–644
- [22] Kurz A. Thermal care in the perioperative period. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2008; 22 (1): 39–62
- [23] Machon RG, Raffe MR, Robinson EP. Warming with a forced air warming blanket minimizes anesthetic-induced hypothermia in cats. *Vet Surg* 1999; 28 (4): 301–310
- [24] Magbagbeola JA. The effect of atropine premedication on body temperature of children in the tropic. *Br J Anaesth* 1973; 45: 1139
- [25] Matsukawa T, Sessler DI, Sessler AM et al. Heat flow and distribution during induction of general anesthesia. *Anesthesiology* 1995; 82: 662–673
- [26] Niefeldt RL, Robertson SH. Postanesthetic hyperthermia in cats: a retrospective comparison between hydromorphone and buprenorphine. *Vet Anaesth Analg* 2006; 33: 381–389
- [27] Posner LP, Glead RD, Erb HN et al. Post-anesthetic hyperthermia in cats. *Vet Anaesth Analg* 2007; 34: 40–47
- [28] Pottier RG, Cam Dart, NR Perkins et al. Effect of hypothermia on recovery from general anaesthesia in the dog. *Aust Vet J* 2007; 85 (4): 158–162
- [29] Raffe M, Wright M, McGrath C et al. Body temperature changes during general anaesthesia in the dog and cat. *Vet Anaesth* 1980; 1: 9–15
- [30] Redondo JJ, Suesta P, Serral J et al. Retrospective study of the prevalence of postanaesthetic hypothermia in dogs. *Vet Rec* 2012; 171 (15): 374
- [31] Reynolds L, Beckmann J, Kurz A. Perioperative complications of hypothermia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2008; 22 (4): 645–657
- [32] Salla K, Bennett RC, Restitutti F et al. A comparison in dogs of medetomidine, with or without MK-467, and the combination acepromazine-butorphanol as premedication prior to anaesthesia induced by propofol and maintained with isoflurane. *Vet Anaesth Analg* 2014; 41 (2): 163–173
- [33] Sengupta A, Gupta PK, Pandey K. Investigation of glycopyrrolate as a premedicant drug. *Br J Anaesth* 1980; 52: 513

- [34] Sessler DI. Mild perioperative hypothermia. *N Engl J Med* 1997; 336: 1730–1737
- [35] Sessler DI. Peri-anesthetic thermoregulation and heat balance in humans. *Faseb J* 1993; 7 (8): 638–644
- [36] Sessler DI, McGuire J, Moayeri A et al. Isoflurane-induced vasodilation minimally increases cutaneous heat loss. *Anesthesiology* 1991; 74: 226–232
- [37] Sessler DI. The thermoregulation story. *Anesthesiology* 2013; 118 (1): 181–186
- [38] Southward ES, Mann FA, Dodam J et al. A comparison of auricular, rectal and pulmonary artery thermometry in dogs with a nesthesia-induced hypothermia. *J Vet Emerg Crit Care* 2006; 16 (3): 172–175
- [39] Dugdale A, ed. Hypothermia: Consequences and prevention. In: *Veterinary Anesthesia. Principles to Practice*. West Sussex: Blackwell 2010; 179–182
- [40] American Society of Anesthesiologists Physical Status classification system. <https://www.asahq.org/resources/clinical-information/asa-physical-status-classification-system>. Zugriff am 15.8.2019
- [41] WSAVA: Body condition score chart. <https://www.wsava.org/Global-Guidelines/Global-Nutrition-Guidelines>. Zugriff am 15.8.2019

## 4 Diskussion

In der vorliegenden Dissertation wurde untersucht, ob es beim Hund bei der kombinierten perioperativen Gabe von Acepromazin und Metamizol im Vergleich zur alleinigen Gabe von Acepromazin ohne Metamizol zu einer verstärkten intraoperativen Hypothermie kommt. Alef et al. (2012) erwähnen beispielsweise in einem Artikel zur Anästhesie zur Thoraxchirurgie, daß die gleichzeitige Gabe beider Medikamente zu ausgeprägten Hypothermien führen soll. In gängigen Lehrbüchern ist aber eine kombinierte Therapie der beiden Medikamente ohne einen Hinweis auf das Risiko einer Hypothermie empfohlen (Erhardt et al., 2015). Bisher gab es in der zugänglichen Literatur keine klinischen Studien über den möglichen Einfluss von Metamizol auf den intraoperativen Temperaturverlauf von mit Acepromazin prämedizierten Patienten. Außerdem können Patienten – wie weiter unten angeführt – von der Gabe beider Medikamente sehr profitieren. Dies gab den Ausschlag, die Temperaturentwicklung genauer zu untersuchen und die These, dass die kombinierte Gabe von Acepromazin und Metamizol während einer Narkose keine Verstärkung der Hypothermie verursacht, zu untermauern

Untersucht wurden Patienten, die wegen eines Kreuzbandrisses vorgestellt und mittels TPLO versorgt wurden. Alle Patienten erhielten eine Prämedikation mit 0,05mg/kg Acepromazin dreißig Minuten vor Narkoseeinleitung. Zur Narkoseeinleitung wurde intravenös Fentanyl (2µg/kg) und intravenös Propofol (2mg/kg nach Wirkung bis zur Intubationsfähigkeit) verwendet. Die Aufrechterhaltung erfolgte mittels Isofloran nach Wirkung und Fentanyl Dauertropf (10 µg/kg/h). Dies ist ein übliches Narkoseprotokoll wie es auch in der Literatur beschrieben ist (Erhardt et al., 2015). Diskutieren lässt sich hier ob man heutzutage besser Lokalanästhesie Techniken zur Analgesie verwendet, da nur diese eine vollständige Schmerzausschaltung bieten können. Hier würde sich beispielsweise eine Epiduralanästhesie oder eine ultraschallgestützte Blockade des N. saphenus und N. ischiadicus anbieten (gemäß NYSORA – Guidelines). Diese Techniken bedürfen allerdings einer gewissen Erfahrung des Anästhesisten und auch die entsprechende Ausrüstung wie Ultraschall und einen Nervenstimulator und ist damit sicher nicht allen Praxen zugänglich.

Die Hälfte der Patienten – zehn Hunde, die alternierend der Gruppe B

zugeordnet worden waren – erhielten zusätzlich 20mg/kg Metamizol, während die zehn Hunde aus Gruppe A lediglich das Acepromazin enthaltende Anästhesieprotokoll erhielten.

Die Gabe von Metamizol hat im Vergleich zur Verabreichung von klassischen nicht steroidal Antiphlogistika den Vorteil, dass keine Nebenwirkungen in Bezug auf Niere, Leber oder Hämatologie zu erwarten sind (Imagawa et al., 2011). Auch in der vorliegenden Studie konnten keine Nebenwirkungen verzeichnet werden. Aufgrund seiner guten analgetischen Eigenschaften können zudem Opioide eingespart werden (Imagawa et al., 2011). Deswegen kommt es in der Veterinärmedizin vielfach zur Anwendung und ist auch in der perioperativen Phase im Rahmen einer multimodalen Analgesie gut einzusetzen (Imagawa et al., 2011; Stotz Rudolf, 2011). Auch die Hunde in dieser Studie benötigten keine zusätzliche Analgesie außer der im Protokoll vorgeplanten.

Acepromazin ist ein Medikament, das sich sehr gut zur Prämedikation eignet. Der sedative Effekt beim Hund tritt 10-20 Minuten nach intramuskulärer Injektion ein, bei Kombination mit einem Opioid innerhalb von fünf Minuten (Hofmeister et al., 2010; Lumb & Jones, 2007; Valverde et al., 2004). Auch in der hier vorliegenden Studie wurden die Hunde 30 Minuten vor Narkoseeinleitung intramuskulär mit 0,05mg/kg Acepromazin prämediziert. Hier zeigte sich der Vorteil der intramuskulären Applikation. Auch vorher unruhige Patienten waren nach dieser Prämedikation kooperativ und der intravenöse Zugang konnte bei allen Patienten problemlos platziert werden.

Bei der Betrachtung der intraoperativen Temperaturverlaufskurve wird deutlich, dass die intraoperative Hypothermie bei kombinierter Gabe von Acepromazin und Metamizol in den gewählten Dosierungen nicht stärker ausgeprägt war als bei der ausschließlichen Gabe von Acepromazin. Im Gegenteil waren die Hunde der Gruppe B in der 85. Minute mithin durchschnittlich 0,4 °C wärmer als die Hunde der Gruppe A. Allerdings hatten Erstere durchschnittlich eine geringgradig (0,1 °C) höhere präoperative Körpertemperatur (gemessen zum Zeitpunkt 0 - Narkoseeinleitung). Dieses Ergebnis ist insofern von großer Bedeutung, da intraoperativ auftretende Hypothermien mit zunehmender Ausprägung gravierende Folgen nach sich ziehen können. So nimmt beispielsweise

die metabolische Aktivität mit jedem Grad Celsius Temperaturabfall (Körperkerntemperatur) um 10 % ab. Daraus ergeben sich Konsequenzen für die Dosierung von Anästhetika, die Dauer der Aufwachphase und den Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt (reduzierte Aktivität der Na-K-Pumpe) (Kurz et al., 1995b). Die herabgesetzte Aktivität des zentralen Nervensystems führt zu reduzierten MAC-Werten und damit zu einem verminderten Bedarf an volatilen Anästhetika (Liu et al., 2001). Zu diesem Punkt gibt es keine Studien für den Hund. Anhand der eigenen Daten konnte beobachtet werden, daß der Bedarf an Isofloran mit zunehmender Narkosedauer und damit auch zunehmender Hypothermie abnahm. Diskutieren lässt sich hier, ob wirklich die Hypothermie dafür ursächlich war oder eine Akkumulation von Isofloran mit längerer Narkosedauer.

Des Weiteren kommt es zu Veränderungen bei der Blutgerinnung (hypokoaguable Patienten), zu kardiovaskulärer Instabilität (Bradykardie, Hypotension, verminderte Ansprache auf anticholinerge Therapie) und zu einer negativen Beeinträchtigung des Immunsystems (Anthony et al., 2003; Kurz et al., 1995c). Hier liegen zwar vielfach nur dokumentierte Studien aus der Humanmedizin vor, es darf jedoch angenommen werden, dass die Nebenwirkungen beim Hund vergleichbar sind. 1981 wurde dies beispielsweise von Paul et al. bereits beschrieben, ebenso 2012 von Taggart et al. Größere, prospektive und aktuellere Studien wären notwendig, um die angenommenen Parallelen zu bestätigen. Gravierende Konsequenzen sind bei homoiothermen Tieren ab einer Körpertemperatur von unter 33 bis 34 °C zu erwarten. Verfügbarer Studien beim Hund bestätigen den Effekt auf die Blutgerinnung, den Metabolismus bei diversen Medikamenten und die verlängerte Aufwachphase (Barr et al., 1992; Beal et al., 2000). In der vorliegenden Studie wurde ein Einfluss auf die Blutgerinnung, wie etwa vermehrte intraoperative Blutungen nicht beobachtet.

Auffällig war in der vorliegenden Studie, dass ein beachtlicher Teil der Patienten beider Gruppen aufgrund von Bradykardien oder atrioventrikulären Blöcken eine einmalige Gabe von Atropin benötigte. Ob dies eine Konsequenz der Hypothermie ist lässt sich nicht verifizieren. In der Literatur ist als Nebenwirkung von Acepromazin eine Hypotension mit Reflextachykardie beschrieben. Bradykardien und Arrhythmien sind beschrieben für die i.m. Injektion von sehr

hohen Dosen (1mg/kg) (Popovic et al., 1972), die hier nicht verwendet wurden. Umgekehrt stellt sich die Frage ob die Gabe von Atropin einen Einfluss auf die Temperaturentwicklung hat. Laut der Studie von Magbagbeola (1973) hat dies bei Kindern keinen Einfluss auf die Temperaturentwicklung. Dies steht im Kontrast zu den Untersuchungen von Sengupta et al. (1980), im Rahmen derer ein signifikanter Anstieg der oralen Temperatur nach einer Prämedikation mit Atropin beschrieben wurde. Allerdings wurden auch im Zuge dieser Studie menschliche Patienten erforscht, die sich außerdem noch nicht unter Narkose befanden. In der eigenen Studie konnte kein Effekt der Atropingabe auf die Temperaturentwicklung gesehen werden.

Ebenso kommt es zu einer negativen Beeinflussung des Immunsystems und häufiger zu Wundheilungsstörungen. Dies ist auch für den Hund belegt (Beal et al., 2000; Gowen & Friou, 1961). Die Dokumentation der Patienten dieser Studie war mit dem Ende der Aufwachphase beendet, deswegen liegen hierzu keine weiteren Daten vor.

Das postoperative shivering, also ein starkes Muskelzittern, das für den Menschen beschrieben ist (Kurz et al., 1995c) wurde bei allen Patienten dieser Studie gesehen, allerdings nicht wie von Kurz et al. beschrieben erst zwei Stunden nach Narkoseende, sondern unmittelbar nach der Extubation.

Obwohl bei allen Tieren in dieser Studie eine Hypothermie beobachtet wurde, führte der Einsatz von Metamizol bei Hunden, die mit Acepromazin prämediziert wurden, intraoperativ nicht zu einer Verstärkung der Hypothermie. Dies widerspricht der in der Literatur beschriebenen negativen Wirkung auf die Thermoregulation (Frey & Löscher, 2010; Levy et al., 1995). Allerdings ist der beschriebene antipyretische Effekt von Metamizol ein zentraler Mechanismus im Bereich der Nervenbahnen von Thalamus und Hypothalamus und wäre damit an eine pathologische Erhöhung der Körpertemperatur gekoppelt. Das würde erklären, warum er bei einem normothermen Tier, das einer Narkose unterzogen wird nicht relevant ist. Ein weiterer Grund, daß der antipyretische Effekt nicht so ausgeprägt war könnte die Dosierung sein, die an der unteren Grenze der Empfehlungen lag: 20mg/kg – in der Literatur angegeben sind 20-50mg/g (Imagawa et al., 2011). Ein weiterer möglicher Faktor könnte ein Blutdruckabfall sein, wengleich in der

vorliegenden Studie kein deutlicher Abfall des Blutdrucks nachgewiesen werden konnte.

Es ist anzumerken, dass den Tieren während der Untersuchungen keine externe Wärme zugeführt wurde. Als untere Temperaturgrenze wurde im Rahmen dieser Studie eine Körpertemperatur von 34,0 °C festgelegt. Hierbei handelt es sich um einen Temperaturbereich, der in der Literatur als milde Hypothermie eingestuft wird (Buggy et al., 2000). Hierzu gibt es indes unterschiedliche Meinungen: Während Buggy et al. (2000) bei einem Temperaturbereich zwischen 33,0 und 36,4 °C von einer milden Hypothermie sprechen, unterscheiden Brodeur et al. (2017) zwischen primären und sekundären (durch Krankheiten, Verletzungen und Medikamente provozierte) Hypothermien. Letztere nehmen bei einer sekundären Hypothermie im Temperaturbereich zwischen 33,0 und 35,5 °C eine starke, wenngleich unkritische Hypothermie an. Der Einsatz von Wärmesystem wie beispielsweise von Govendir et al. (2004) beschrieben, ist in der Praxis zur Vermeidung von Hypothermien unerlässlich und einfach zu bewerkstelligen, was eine Vergleichbarkeit zur vorliegenden Studie einschränkt.

Das Auftreten von Hypothermien während einer Anästhesie ist gängig und auf zentrale wie periphere Mechanismen zurückzuführen. So wird durch eine Allgemeinanästhesie die Thermoregulation des Körpers inaktiviert, was eine Veränderung des Schwellenwertes für eine thermoregulatorische Reaktion um ca. 2 bis 4 °C bewirkt. Die Funktion der präoptischen und hypothalamischen Kerne, durch die normalerweise Temperaturinformationen verarbeitet und die passenden Reaktionen generiert werden, ist zudem eingeschränkt. Die einzig verfügbaren Kompensationsmechanismen beim anästhesierten, hypothermen Patienten sind die Vasokonstriktion und die metabolische Wärmeproduktion (Doufas, 2003). Da Acepromazin jedoch unter anderem über eine Vasodilatation der peripheren Gefäße zu einer Hypotension führt (Brock, 1994), sind die Kompensationsmechanismen des anästhesierten Patienten nach der Verabreichung von Acepromazin deutlich eingeschränkt. Dies zeigt sich auch in der vorliegenden Studie durch die deutliche Hypothermie, die alle Patienten entwickelten.

Obwohl in der Literatur beschrieben wird, dass die Überwachung mittels Pulsoxymetrie ebenso wie verschiedene elektrophysiologische Parameter des

Nervensystems durch eine hypothermiebedingte Vasokonstriktion deutlich beeinträchtigt wird (Doufas et al., 2003) konnte das in der eigenen Studie nicht beobachtet werden. Allerdings könnte dies hervorgerufen sein durch den von Acepromazin verursachten  $\alpha$ -Rezeptor-antagonistischen Effekt, der zu einer Vasodilatation führt. Außerdem ist möglicherweise auch eine Abhängigkeit vom verwendeten Gerät möglich.

Für den Hund belegt wichtige Faktoren für die Entstehung einer perioperativen Hypothermie sind in erster Linie die Narkosedauer, aber auch die physische Verfassung (definiert über eine Einteilung anhand nach ASA-Klassifikation), der Grund für die Anästhesie, der Body Condition Score, die präanästhetische Körpertemperatur und die Lagerung während der Operation. Bei sternaler Lagerung und Rückenlage ist der Temperaturverlust beim Hund größer als bei Seitenlage (Redondo et al., 2012). In der vorliegenden Studie wurde bei allen Hunden der gleiche Eingriff (TPLO) durchgeführt. Daher waren die Lagerung, das Scheren der Haare und die Abdeckung nahezu identisch. Alle Patienten lagen in Rückenlage und die gesamte Gliedmaße wurde bis auf Höhe des Hüftgelenks geschoren. Da die Narkosedauern zwischen den Patienten differierten, wurden nur Werte bis zur Minute 85 der beiden Gruppen verglichen. Die Hunde waren den ASA-Klassen 1 und 2 zuteilbar, in jeder Gruppe war ein Patient der ASA-Klasse 3. Der Body condition score betrug durchwegs 4/9 oder 5/9, das Gewicht eines jeden Patienten lag zwischen 26 und 35 kg, so dass die beiden Gruppen im Durchschnitt vergleichbar waren. Unterschiede bei den gemessenen Parametern waren nicht vorhanden bzw. konnten nicht festgestellt werden. Somit konnten keine äußeren Einflüsse die Beurteilbarkeit der Studie hinsichtlich der Temperaturentwicklung der Patienten beeinträchtigen.

In der zugänglichen Literatur fehlen Studien zur intraoperativen Temperaturentwicklung beim Hund, deswegen können in diesem Fall nur Vergleiche zum Menschen gezogen werden. Die Entwicklung der Körpertemperatur scheint sich dem in der Literatur beschriebenen Verlauf bei Menschen ähnlich zu verhalten. In der eigenen Studie war zunächst war der Temperaturabfall rasch, nahm dann einen nahezu linearen Verlauf und stabilisierte sich nach einer bis zwei Stunden bei geringen Schwankungen auf einem Plateau. Es wird angenommen, dass der Einsatz von

Propofol und Fentanyl bei allen Patienten einen Einfluss auf die Temperaturentwicklungen hatte. Laut Literatur bewirken diese Stoffe auch beim Menschen einen linearen Temperaturabfall (Lenhart, 2010). Allerdings wird ferner angemerkt, dass die Temperaturverlaufskurve potenziell auch durch den Einsatz von Isofluran beeinflusst wurde, das laut Literatur einen nicht linearen Temperaturabfall bewirkt (Lenhart, 2010).

Während der Aufwachphase und nach der Extubation wurden Unterschiede beim Verlauf der Körpertemperaturen zwischen den Gruppen ersichtlich. Bei sechs Hunden der Gruppe B fiel in der ersten Stunde nach der Extubation die Temperatur weiter ab, während dies in Gruppe A nur bei zwei Hunden der Fall war. In der Stunde darauf erhöhte sich die Körpertemperatur jedoch bei allen betroffenen Patienten wieder. Ein Zusammenhang zwischen der Operationsdauer und dem postoperativen Abfall der Körpertemperatur scheint unwahrscheinlich, da dieses Phänomen bei Patienten mit Operationszeiten zwischen 85 und 135 Minuten beobachtet wurde.

Eine postoperative Hyperthermie wurde bei keinem der Patienten festgestellt, obschon dieses Phänomen im Rahmen von Studien mit Katzen nach der Gabe von  $\mu$ -Opioidrezeptor-Agonisten, insbesondere Hydromorphon, beschrieben wurde (Niedfeldt & Robertson, 2006). Allerdings wurden die Körpertemperaturen in der vorliegenden Studie nur bis zum Erreichen der Normaltemperatur aufgezeichnet, sodass das Entstehen einer milden Hyperthermie möglicherweise auch unentdeckt geblieben sein könnte. Analog dazu gibt es auch keine zugängliche Literatur zu einer der Katze vergleichbaren Hyperthermie beim Hund.

Als Fazit lässt sich sagen, dass eine Kombination von Acepromazin und Metamizol für einen operativen Eingriff in Bezug auf die Temperaturentwicklung unbedenklich ist und bezüglich der Analgesie und ruhigeren Einleitungsphase durch eine adäquate Prämedikation deutliche Vorteile bietet. Zu bedenken ist, dass durch den Einsatz von Lokalanästhesie und gutem Wärmemanagement noch schonendere Anästhesien erreicht werden können, die es erlauben, den Einsatz von Metamizol in die postoperative Phase zu verlegen.



## 5 Zusammenfassung

Mit dieser Doktorarbeit wurde das Ziel verfolgt, den perioperativen Temperaturverlauf bei gleichzeitiger Anwendung von Acepromazin und Metamizol zu vergleichen- im Gegensatz zur separaten Anwendung von Acepromazin zu erforschen. Zu diesem Zweck wurden zwanzig Hunde untersucht, die alternierend zwei Gruppen zugeordnet wurden: Eine Gruppe (Gruppe A: n=10) erhielt 0,5mg/kg Acepromazin 30 Minuten zur Narkoseeinleitung. Die zweite Gruppe (Gruppe B: n=10) erhielt ebenfalls 0,5mg/kg Acepromazin 30 Minuten vor Narkoseeinleitung und zusätzlich 20 mg/kg Metamizol zum Zeitpunkt der Narkoseeinleitung. Das weitere Narkosemanagment verlief für alle Patienten gleich.

Alle Hunde wurden demselben chirurgischen Eingriff (TPLO) unter vergleichbaren Bedingungen unterzogen. Der Temperaturverlauf wurde ab der Prämedikation bis zum Wiedererreichen einer normalen Körpertemperatur nach der Narkose überwacht.

Die Temperaturentwicklung während der Narkosedauer von 85 Minuten war bei beiden Gruppen vergleichbar. Postoperativ wichen die Temperaturverläufe der Gruppen jedoch voneinander ab: Bei sechs Hunden der Gruppe B, die zusätzlich Metamizol erhalten hatten, fiel die Temperatur nach der Extubation weiter ab, bevor sie wieder auf Normaltemperatur stieg. Intraoperativ entwickelten alle Patienten eine Hypothermie, die aber von der Verwendung von Acepromazin und Metamizol unabhängig war. Die Temperatur betrug durchschnittlich 35,6°C bei Gruppe A und 36,9°C bei Gruppe B. Lediglich postoperativ stabilisierte sich die Temperatur jener Patienten schneller, die kein Metamizol erhalten hatten.

Somit kann Metamizol nach den Daten dieser Studie als ergänzende Analgesie für operative Eingriffe verwendet werden.



## 6 Summary

It was the aim of this study to compare intra- and postoperative temperature trends when using both acepromazine and metamizole – versus when using acepromazine alone. Twenty dogs were examined and assigned to one of two groups in an alternating fashion: One group (group A: n=10) was given 0,5mg/kg acepromazine 30 minutes prior to anesthesia induction. The other group (group B: n=10) was also given acepromazine 0,5mg/kg 30 minutes prior to anesthesia induction and additionally 20mg/kg metamizole was administered when inducing anesthesia. All dogs underwent the same surgical procedure under similar circumstances. Temperature changes were recorded beginning at premedication throughout until the patient's body temperature was back to normal post surgery.

The changes in temperature during anaesthesia were comparable in both groups. Postoperatively, the temperature trends did differentiate. Body temperature in six dogs that were in the acepromazine and metamizol group decreased after extubation before they became normothermic. Intraoperatively, all patients developed hypothermia, regardless of which medication was used. The average temperature of group A was 35,6°C, the average temperature of group B was 35,9°C. Postoperatively, those patients that were not given metamizole tended to become normothermic more quickly.

According to this study metamizole can be used safely as an additional analgesic agent for surgical interventions.



## 7 Literaturverzeichnis

- Abelha, F. J., Castro, M. A., Neves, A. M., Landeiro, N. M. & Santos, C. C. (2005) Hypothermia in a surgical intensive care unit. *BMC Anesthesiology*, 5, 7–17.
- Alef, M. & Rohwedder, L. (2012) Anästhesie zur Thoraxchirurgie - Teil II: Beatmung und Postoperative Betreuung. *Kleintier.konkret*, 15(1), 13–21.
- Alexander, G. & Bell, A. W. (1982) The role of the adrenal gland in the metabolic response of young lambs to cold. *Journal of Developmental Physiology*, 4(1), 53–73.
- Andrews, P. J., Sinclair, H. L., Rodriguez, A., Harris, B. A., Battison, C. G., Rhodes, J. K. & Murray, G. D. (2015) Hypothermia for intracranial hypertension after traumatic brain injury. *The New England Journal of Medicine*, 373(25), 2403–12.
- Barr, S. C., Ludders, J. W., Looney, A. L., Gleed, R. D. & Erb, H. N. (1992) Platelet aggregation in dogs after sedation with acepromazine and atropine and during subsequent general anesthesia and surgery. *American Journal of Veterinary Research*, 53(11), 2067–70.
- Beal, M. W., Brown, D. C. & Shofer, F. S. (2000) The effects of perioperative hypothermia and the duration of anesthesia on postoperative wound infection rate in clean wounds: a retrospective study. *Veterinary Surgery*, 29(2), 123–7.
- Benzinger, T. H. & Taylor, G. W. (1963) *Cranial measurements of internal temperature in man. Temperature: its measurement and control in science and industry*. New York: Reinhold.
- Biggar, W. D., Bohn, D. & Kent, G. (1983) Neutrophil circulation and release from bone marrow during hypothermia. *Infection and Immunity*, 40(2), 708–712.
- Boström, I., Nyman, G., Kampa, N., Häggström, J. & Lord, P. (2003) Effects of acepromazine on renal function in anesthetized dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 64(5), 590–8.
- Bräuer, A., Perl, T. & Quintel, M. (2006) Perioperative thermal management. *Anaesthetist*, 55(12), 1321–39; quiz 1340.
- Breves G, Diener M, Gäbel G, von Engelhardt W (2015) Hypothermie und Hyperthermie. *Physiologie der Haustiere*. 5., vollständig

überarbeitete Auflage. Stuttgart: Enke Verlag

- Brock, N. (1994) Acepromazine revisited. *Canadian Veterinary Journal*, 35(7), 458–9.
- Brodeur, A., Wright, A., Yonaira, C. (2017) Hypothermia and targeted temperature management in cats and dog. *Veterinary Emergency and Critical Care*, 27(2), 151–163.
- Buggy D.J., Crossley A.W.A. (2000) Thermoregulation, mild perioperative hypothermia and postanaesthetic shivering. *British Journal of Anaesthesia*, 84(5), 615–628
- Cabell, L. W., Perkowski, S. Z., Gregor, T. & Smith, G. K. (1997) The effects of active peripheral skin warming on perioperative hypothermia in dogs. *Veterinary Surgery*, 26(2), 79–85.
- Campbell, G., Alderson, P., Smith, A. F. & Warttig, S. (2015) Warming of intravenous and irrigation fluids for preventing inadvertent perioperative hypo-thermia. *Cochrane Database System Review*, 4, CD009891.
- Campos, C., de Gregorio, R., García-Nieto, R., Gago, F., Ortiz, P. & Alemany, S. (1999) Regulation of cyclooxygenase activity by metamizolol. *European Journal of Pharmacology*, 378(3), 339–47.
- Camus, Y., Delva, E., Cohen, S., Lienhart, A. (1996) The effects of warming intravenous fluids on intraoperative hypothermia and postoperative shivering during prolonged abdominal surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 40(7), 779–782.
- Camus, Y., Delva, E., Sessler, D. I. & Lienhart, A. (1995) Pre-induction skin-surface warming minimizes intraoperative core hypothermia. *Journal of Clinical Anesthesia*, 7(5), 384–388.
- Carli, F., Emery, P. W. & Freemantle, C. A. (1989) Effect of perioperative normothermia on postoperative protein metabolism in elderly patients undergoing hip arthroplasty. *British Journal of Anaesthesia*, 63(3), 276–282.
- Carli, F. & Itiaba, K. (1986) Effect of heat conservation during and after major abdominal surgery on muscle protein breakdown in elderly patients. *British Journal of Anaesthesia*, 58(5), 502–507.
- Chen, H., Wu, F., Yang, P., Shao, J., Chen, Q. & Zheng, R. (2019) A meta-analysis of the effects of therapeutic hypothermia in adult patients with traumatic brain injury. *Critical Care*, 23(1), 396.
- Clark-Price, S., Dossin, O., Jones, K., Otto, A. & Wenig, H. (2013)

- Comparison of three different methods to prevent heat loss in healthy dogs undergoing 90 minutes of general anesthesia. *Veterinary Anaesthesia Analgesia*, 40(3), 280–4.
- Conner, B. J., Hanel, R. M., Hansen, B. D., Motsinger-Reif, A. A., Asakawa, M. & Swanson, C. R. (2012) Effects of acepromazine maleate on platelet function assessed by use of adenosine diphosphate activated- and arachidonic acid- activated modified thromboelastography in healthy dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 73(5), 595–601.
- Connolly, E. & Worthley, L. I. G. (2000) Therapeutic and accidental hypothermia. *Critical Care and Resuscitation*, 2, 22–29.
- Cork, R. C., Vaughan, R. W. & Humphrey, L. S. (1983) Precision and accuracy of intraoperative temperature monitoring. *Anesthesia & Analgesia*, 62(2), 211–4.
- Crompton, E. M., Lubomirova, I., Cotlarciuc, I., Han, T. S., Sharma, S. D. & Sharma, P. (2017) Meta-analysis of therapeutic hypothermia for traumatic brain injury in adult and pediatric patients. *Critical Care Medicine*, 45(4), 575–83.
- Doufas, A. G. (2003) Consequences of inadvertent perioperative hypothermia. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 17(4), 535–49.
- Eger II, E. L. & Johnson, B. H. (1987) MAC of I - 653 in rats, including a test of the effect of body temperature and anesthetic duration. *Anesthesia and Analgesia*, 66(10), 974–976.
- Erhardt W., Henke J., Haberstroh J., Baumgartner C., Tacke S., Lendl C., Wamser H. (2015) Anästhesieverfahren beim gesunden Hund. *Praxisleitfaden Anästhesie und Analgesie*. 1. Auflage. Stuttgart: Schattauer GmbH; 2015
- Evans, A. T., Sawyer, D. C. & Krahwinkel, D. J. (1973) Effect of a warm-water blanket on development of hypothermia during small animal surgery. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 163(2), 147–148.
- Farver, T. B., Haskins, S. C. & Patz, J. D. (1986) Cardiopulmonary effects of acepromazine and of the subsequent administration of ketamine in the dog. *American Journal of Veterinary Research*, 47(3), 631–5.
- Ferrell Jr., J. E. & Martin, G. S. (1988) Platelet tyrosine-specific protein phosphorylation is regulated by thrombin. *Molecular and Cellular Biology*, 8(9), 3603–3610.

- Frank, S. M., Beattie, C., Christopherson, R., Norris, E. J., Perler, B. A., Williams, G. M. & Gottlieb, S. O. (1993) Unintentional hypothermia is associated with postoperative myocardial ischemia. The Perioperative Ischemia Randomized Anesthesia Trial Study Group. *Anesthesiology*, 78(3), 468–476.
- Frank, S. M., Fleischer, L. A., Breslow, M. J., Higgins, M. S., Kelly, S. & Beattie, C. (1997) Perioperative maintenance of normothermia reduces the incidence of morbid cardiac events: A randomized clinical trial. *JAMA*, 277(14), 1127–1134.
- Frank, S. M., Higgins, M. S., Breslow, M. J., Fleisher, L. A., Gorman, R. B., Sitzmann, J. V., Raff, H. & Beattie, C. (1995) The catecholamine, cortisol, and hemodynamic responses to mild perioperative hypothermia: A randomized clinical trial. *Anesthesiology*, 82(1), 83–93.
- Frey, H. & Löscher, W. (2010) *Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin* (3., vollständige überarbeitete Aufl.). Stuttgart: Enke Verlag.
- Frölich, J. C., Rupp, W. A., Zapf, R. M. & Badian, M. J. (1986) The effects of metamizol on prostaglandin synthesis in man. *Agents and Actions Supplements*, 19, 155–166.
- Goldberg, M. J. & Roe, C. F. (1966) Temperature changes during anesthesia and operations. *Archives of Surgery*, 92(2), 365.
- Gomez-Flores R., Weber R. (2022) Differential effects of buprenorphine and morphine on immune and neuroendocrine functions following acute administration in the rat mesencephalon periaqueductal gray. *Immunopharmacology*, 48(2), 145-156
- Gonzales, A. M., Mann, F. A., Preziosi, D. E., Meadows, R. L. & Wagner-Mann, C. C. (2002) Measurement of body temperature by use of auricular thermometers versus rectal thermometers in dogs with otitis externa. *Journal of The American Veterinary Medical Association*, 221(3), 378–380.
- Govendir, C. T., Zaki, S., Mitake, Y., Packiarajah, P. & Malik, R. (2004) Evaluation of four warming procedures to minimize heat loss induced by anesthesia and surgery in dogs. *Australian Veterinary Journal*, 82, 65–68.
- Gowen, G. F. & Friou, G. J. (1961) The influence of hypothermia on experimental bacteremia in dogs. *Surgery*, 50, 919–921.
- Greenes, D. S. & Fleisher, G. R. (2004) When body temperature changes, does rectal temperature lag? *Journal of Pediatrics*,

144(6), 824–826.

- Greer, R. J., Cohn, L. A., Dodam, J. R., Wagner-Mann, C. C. & Mann, F. A. (2007) Comparison of three methods of temperature measurement in hypothermic, euthermic, and hyperthermic dogs. *Journal of The American Veterinary Medical Association*, 230, 1841–1848.
- Grint, N. J., Alderson, B. & Dugdale, A. H. (2010) A comparison of acepromazine-buprenorphine and medetomidine-buprenorphine for preanesthetic medication of dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 237(12), 1431–1437.
- Hall, G. M. (1978) Body temperature and anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*, 50(1), 139–144.
- Hall, T. L., Duke, T., Townsend, H. G., Caulkett, N. A. & Cantwell, S. L. (1999) The effect of opioid and acepromazine premedication on the anesthetic induction dose of propofol in cats. *The Canadian Veterinary Journal*, 40(12), 867–870.
- Hammel, H. T. (1988) Anesthetics and body temperature regulation. *Anesthesiology*, 68, 833–835.
- Hashem, A., Kietzmann, M. & Scherkl, R. (1992) The pharmacokinetics and bioavailability of acepromazine in the plasma of dogs. *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift*, 99(10), 396–398.
- Heard, D. J., Webb, A. I. & Daniels, R. T. (1986) Effect of acepromazine on the anesthetic requirement of halothane in the dog. *American Journal of Veterinary Research*, 47(10), 2113–2115.
- Hey, E. N. (1972) Thermal regulation in the newborn. *British Journal of Hospital Medicine*, 8, 51.
- Heymann, A. D. (1977) The effect of incidental hypothermia on elderly surgical patients. *Journal of Gerontology*, 32(1), 46–48.
- Hofmeister, E. H., Chandler, M. J. & Read, M. R. (2010) Effects of acepromazine, hydromorphone, or an acepromazine-hydromorphone combination on the degree of sedation in clinically normal dogs. *Journal of The American Veterinary Medical Association*, 237(10), 1155–1159.
- Hörnigke, H. (1987) Thermophysiologie. In *Lehrbuch der Veterinärphysiologie* (7. Aufl.), Scheunert, A. & Trautmann, A. (Hrsg.) S. 142–158. Berlin: Paul Parey Verlag.

- Ibanez, L., Vidal, X., Ballarin, E. & Laporte, J. R. (2005) Agranulocytosis associated with dipyrone (metamizol). *European Journal of Clinical Pharmacology*, 60(11), 821–829.
- Imagawa, V. H., Fantoni, D. T., Tatarunas, A. C., Mastrocinque, S., Almeida, T. F., Ferreira, F. & Posso, I. P. (2011) The use of different doses of metamizol for post-operative analgesia in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 38(4), 385–393.
- Jourdan, G., Didier, C., Chotard, E., Jacques, S. & Verwaerde, P. (2017) Heated intravenous fluids alone fail to prevent hypothermia in cats under general anesthesia. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 19(12), 1249–1253.
- Kanda, T., Oishi, Y., Kajiyama, A., Shimizu, Y., Maeta, N., Furumoto, K. & Furukawa, T. (2020) Effect of a heat and moisture exchanger on temperature and humidity of inhaled gas in isoflurane-anesthetized dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 47(3), 377–380.
- Khenissi, L., Covey-Crump, G., Knowles, T. G. & Murrell, J. (2017) Do heat and moisture exchangers in the anaesthesia breathing circuit preserve body temperature in dogs undergoing anaesthesia for magnetic resonance imaging? *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 44(3), 452–460.
- Kettner, S. C., Sitzwohl, C., Zimpfer, M., Kozek, S. A., Holzer, A., Spiss, C. K. & Illievich, U. M. (2003) The effects of graded hypothermia (36°C - 32°C) on hemostasis in anesthetized patients without surgical trauma. *Anesthesia and Analgesia*, 96(6), 1772–1776.
- Kurz, A. (2008a) Physiology of thermoregulation. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 22(4), 627–44.
- Kurz, A. (2008b) Thermal care in the perioperative period. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 22(1), 39–62.
- Kurz, A., Go, J. C., Sessler, D. I., Kaer, M. D., Larson, A. R. & Bjorksten, A. R. (1995a) Alfentanil slightly increases the sweating threshold and markedly reduces the vasoconstriction and shivering thresholds. *Anesthesiology*, 83(2), 293–299.
- Kurz, A., Sessler, D. I., Christensen, R. & Dechert, M. (1995b) Heat balance and distribution during the core-temperature plateau in anesthetized humans. *Anesthesiology*, 83(3), 491–499.
- Kurz, A., Sessler, D. I. & Lenhardt, R. (1996) Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. *New England Journal of*

- Medicine, 334(19), 1209–1215.
- Kurz, A., Sessler, D. I., Narzt, E., Bekar, A., Lenhardt, R. & Huemer, G. (1995c) Postoperative hemodynamic and thermoregulatory consequences of intraoperative core hypothermia. *Journal of Clinical Anesthesia*, 7(5), 359–366.
- Lang, S. M., Eglen, R. M. & Henry, A. C. (1979) Acetylpromazine administration: Its effect on canine haematology. *The Veterinary Record*, 105(17), 397–398.
- Lenhardt, R. (2010) The effect of anesthesia on body temperature control. *Frontiers in Bioscience (Scholar Edition)*, 2(3), 1145–1154.
- Lenhardt, R., Marker, E., Goll, V., Hinterberger, G., di Gallo, A. & Kuhn, P. (1997) Mild intraoperative hypothermia prolongs postoperative recovery. *Anesthesiology*, 87(6), 1318–1323.
- Leslie, K., Sessler, D. I., Bjorksten, A. R. & Moayeri, A. (1995) Mild hypothermia alters propofol pharmacokinetics and increases the duration of action of atracurium. *Anesthesia and Analgesia*, 80(5), 1007–1014.
- Levy, M., Zylber-Katz, E. & Rosenkranz, B. (1995) Clinical pharmacokinetics of dipyron and its metabolites. *Clinical Pharmacokinetics*, 28(3), 216–233.
- Liu, M., Hu, X. & Liu, J. (2001) The effect of hypothermia on Isoflurane MAC in children. *Anesthesiology*, 94(3), 429–432.
- Lumb, W. V. & Jones, E. W. (2007) *Veterinary anesthesia and analgesia*. New York: Blackwell Publishing.
- Machon, R. G., Raffae, M. R. & Robinson, E. P. (1999) Warming with a forced air warming blanket minimizes anesthetic-induced hypothermia in cats. *Veterinary Surgery*, 28(4), 301–310.
- Magbagbeola, J. A. O. (1973) The effect of atropine premedication on body temperature of children in the tropic. *British Journal of Anaesthesia*, 45(11), 1139–1142.
- Marion, D. W., Penrod, L. E., Kelsey, S. F., Obrist, W. D., Kochanek, P. M., Palmer, A. M., Wisniewski, S. R. & DeKosky, S. T. (1997) Treatment of traumatic brain injury with moderate hypothermia. *New England Journal of Medicine*, 336(8), 540–546.
- Matsukawa, T., Sessler, D. I., Sessler, A. M., Schroeder, M., Ozaki, M., Kurz, A., Cheng, C. (1995) Heat flow and distribution

- during induction of general anesthesia. *Anesthesiology*, 82(3), 662–673.
- Melling, A. C., Ali, B., Scott, E. M. & Leaper, D. J. (2001) Effects of preoperative warming on the incidence of wound infection after clean surgery: a randomised controlled trial. *Lancet*, 358, 876–880.
- Monteiro, E. R., Figueroa, C. D., Choma, J. C., Campagnol, D. & Bettini, C. M. (2008) Effects of methadone, alone or in combination with acepromazine or xylazine, on sedation and physiologic values in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 35(6), 519–527.
- Monteiro, E. R., Junior, A. R., Assis, H. M., Campagnol, D. & Quitzan, J. G. (2009) Comparative study on the sedative effects of morphine, methadone, butorphanol or tramadol, in combination with acepromazine, in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 36(1), 25–33.
- Monteiro, E. R., Teixeira Neto, F. J., Castro, V. B. & Campagnol, D. (2007) Effects of acepromazine on the cardiovascular actions of dopamine in anesthetized dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 34(5), 312–321.
- Niedfelt, R. L. & Robertson, S. H. (2006) Postanesthetic hyperthermia in cats: A retrospective comparison between hydromorphone and buprenorphine. *Veterinary Anesthesia and Analgesia*, 33(6), 381–389.
- Nogueira, R. B., Fernández del Palacio, M. J., López, J. T. & Resende, R. M. (2012) Effects of sedation with acepromazine maleate and buprenorphine hydrochloride on femoral artery blood flow in healthy dogs. *Research in Veterinary Science*, 93(2), 989–992.
- Oncken, A. K., Kirby, R. & Rudolf, E. (2001) Hypothermia in critically ill dogs and cats. *Compendium: Continuing Education for Veterinarians*, 23, 506–521.
- Paul, J., Cornillon, B., Baguet, J., Dureau, G. & Belleville, J. (1981) In vivo release of a heparin-like factor in dogs during profound hypothermia. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 82(1), 45–48.
- Pietsch, A. P., Lindenblatt, N. & Klar, E. (2007) Perioperative hypothermia. Impact on wound healing. *Anaesthetist*, 56(9), 936–939.
- Polderman, K. H., Peerdeman, S. M. & Girbes, A. R. (2001)

- Hypophosphataemia and hypomagnesemia induced by cooling in patients with severe head injury. *Journal of Neurosurgery*, 94(4), 697–705.
- Polderman, K. H., Tjong Tjin Joe, R., Peerdeman, S. M., Vandertop, W. P. & Girbes, A. R. J. (2002) Effects of therapeutic hypothermia on intracranial pressure and outcome in patients with severe head injury. *Intensive Care Medicine*, 28(11), 1563–1573.
- Popovic N.A., Mullane HF, Yhap E.O. (1972) Effects of acetylpromazine maleate on certain cardiorespiratory responses in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 33(9), 1819-1824
- Posner, L. P., Gleed, R. D., Erb, H. N. & Ludders, J. W. (2007) Post-anesthetic hyperthermia in cats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 34(1), 40–47.
- Pottie, R. G., Dart, C. M., Perkins, N. R. & Hodgson, D. R. (2007) Effect of hypothermia on recovery from general anaesthesia in the dog. *Australian Veterinary Journal*, 85(4), 158–162.
- Rajagopalan, S., Mascha, E., Na, J. & Sessler, D. I. (2008) The effect of mild peri-operative hypothermia on blood loss and transfusion requirement. *Anesthesiology*, 108(1), 71–77.
- Ramachandra, V., Moore, C., Kaur, N. & Carli, F. (1989) Effect of halothane, enflurane and isoflurane on body temperature during and after surgery. *British Journal of Anaesthesia*, 62(4), 409–414.
- Redondo, J. I., Suesta, P., Serra, I., Soler, C., Soler, G., Gil, L. & Gómez-Villamandos, R. J. (2012) Retrospective study of the prevalence of postanesthetic hypothermia in dogs. *Veterinary Record*, 171(8), 197–197.
- Reynolds, L., Beckmann, J. & Kurz, A. (2008) Perioperative complications of hypothermia. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 22(4), 645–657.
- Rocchi, A., Ambrisko, T. D. & Moens, Y. (2013) Effect of dexmedetomidine vs. acepromazine-methadone premedication on limb to lung circulation time in dogs. *The Veterinary Journal*, 195(3), 357–360.
- Roe, C. F., Goldberg, M. J., Blair, C. S. & McNay, R. A. (1966) The influence of body temperature on early postoperative oxygen consumption. *Surgery*, 60(1), 85–92.

- Rohrer, M. J. & Natale, A. M. (1992) Effect of hypothermia on the coagulation cascade. *Critical Care Medicine*, 20(10), 1402–1405.
- Schmied, H., Kurz, A., Sessler, D. I., Kozek, S., Reiter, A. & Fischbach, R. (1996) Mild intraoperative hypothermia increases blood loss and allogeneic transfusion requirements during total hip arthroplasty. *Lancet*, 347(8997), 289–292.
- Schoser, G. & Messmer, M. (1999) Perioperative Hypothermie. *Anästhesist*, 48(12), 931–943.
- Sengupta, A., Gupta, P. K. & Pandey, K. (1980) Investigation of glycopyrrolate as a premedicant drug. *British Journal of Anaesthesia*, 52(5), 513–516.
- Sessler, D. I. (1993) Perianesthetic thermoregulation and heat balance in humans. *The FASEB Journal*, 7(8), 638–44.
- Sessler, D. I. (1997) Mild perioperative hypothermia. *New England Journal of Medicine*, 336(24), 1730–1737.
- Sessler, D. I. (2000) Perioperative heat balance. *Anesthesiology*, 92(2), 578–96.
- Sessler, D. I. (2001) Complications and treatment of mild hypothermia. *Anesthesiology*, 95(2), 531–543.
- Sessler, D. I. (2013) The thermoregulation story. *Anesthesiology*, 118(1), 181–6.
- Sessler, D. I., McGuire, J., Moayeri, A. & Hynson, J. (1991a) Isoflurane-induced vasodilation minimally increases cutaneous heat loss. *Anesthesiology*, 74(2), 226–232.
- Sessler, D. I., Olofsson, C. I. & Rubinstein, E. H. (1998) The thermoregulatory threshold in humans during nitrous oxide-fentanyl anesthesia. *Anesthesiology*, 69(3), 357–364.
- Sessler, D. I., Rubinstein, E. H. & Moayeri, A. (1991b) Physiologic responses to mild perianesthetic hypothermia in humans. *Anesthesiology*, 75(4), 594–610.
- Sheffield, C. W., Sessler, D. I., Hopf, H. W., Schroeder, M., Moayeri, A., Hunt, T. K. & West, J. M. (1997) Centrally and locally mediated thermoregulatory responses alter subcutaneous oxygen tension. *Wound Repair and Regeneration*, 4(3), 339–345.

- Shimokawa, M., Kitaguchi, K., Kawaguchi, M., Sakamoto, T., Kakimoto, M. & Furuya, H. (2003) The influence of induced hypothermia for hemostatic function on temperature-adjusted measurements in rabbits. *Anesthesia and Analgesia*, 96(4), 1209–1213.
- Sinclair, M. D. & Dyson, D. H. (2012) The impact of acepromazine on the efficacy of crystalloid, dextran or ephedrine treatment in hypotensive dogs under isoflurane anesthesia. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 39(6), 563–73.
- Slotman, G. J., Jed, E. H. & Burchard, K. W. (1985) Adverse effects of hypothermia in postoperative patients. *The American Journal of Surgery*, 149(4), 495–501.
- Smith, L. J., Yu, J. K. A., Bjorling, D. E. & Waller, K. (2001) Effects of hydromorphone or oxymorphone, with or without acepromazine, on preanesthetic sedation, physiologic values, and histamine release in dogs. *Journal of The American Veterinary Medical Association*, 218(7), 1101–1105.
- Southward, E. S., Wagner-Mann, F. A. & Dodam, J. (2006) A comparison of auricular, rectal, and pulmonary artery thermometry in dogs with anesthesia-induced hypothermia. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 16(3), 172–175.
- Steagall, P. V., Taylor, P. M., Brondani, J. T., Luna, S. P., Dixon, M. J. (2008) Antinociceptive effects of tramadol and acepromazine in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 10(1), 24–31.
- Steffen, P., Schuhmacher, I., Weichel, T., Georgieff, M. & Seeling, W. (1996) Differential administration of non-opioids in postoperative analgesia, I. Quantification of the analgesic effect of metamizol using patient-controlled analgesia. *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie*, 31(3), 143–7.
- Stepien, R. L., Bonagura, J. D., Bednarski, R. M. & Muir, W. W. (1995) Cardiorespiratory effects of acepromazine maleate and buprenorphine hydrochloride in clinically normal dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 56(1), 78–84.
- Stoen, R. & Sessler, D. I. (1990) The thermoregulatory threshold is inversely proportional to isoflurane concentration. *Anesthesiology*, 72(5), 822–827.
- Stotz Rudolf A. (2011) Evaluation of metamizol and carprofen as postoperative analgesics in canine total hip replacement, Dissertation, LMU München: Tierärztliche Fakultät

- Strombeck, D. R. & Harrold, D. (1985) Effects of atropine, acepromazine, meperidine, and xylazine on gastroesophageal sphincter pressure in the dog. *American Journal of Veterinary Research*, 46(4), 963–5.
- Taggart, R., Austin, B., Hans, E. & Hogan, D. (2012) In vitro evaluation of the effect of hypothermia on coagulation in dogs via thromboelastography. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* (San Antonio), 22(2), 219–24.
- Tan, C., Govendir, M., Zaki, S., Miyake, Y., Packiarajah, P. & Malik, R. (2004) Evaluation of four warming procedures to minimise heat loss induced by anaesthesia and surgery in dogs. *Australian Veterinary Journal*, 82(1-2), 65–8.
- Thompson, K. R. & MacFarlane, P. D. (2013) Effect of irrigation fluid temperature on body temperature during arthroscopic elbow surgery in dogs. *Open Veterinary Journal*, 3(2), 114–20.
- Thurmon, J. C., Tranquilli, W. J. & Benson, G. J. (1996) *Preanesthetics and anesthetic adjuncts Veterinary Anesthesia* (3. Aufl.). Philadelphia: Lea & Feabiger.
- Tobias, K. M., Marioni-Henry, K. & Wagner, R. (2006) A retrospective study on the use of acepromazine maleate in dogs with seizures. *Journal of American Animal Hospital Association*, 42(4), 283–9.
- Toyota, K., Sakura, S., Saito, Y. et al. (2001) Im droperidol as premedication attenuates intraoperative hypothermia. *Canadian Journal of Anaesthesia*, 48(9), 854–858.
- Tümsmeyer, J., Bojarski, I., Nolte, I. & Kramer, S. (2009) Intraoperative use of a reflective blanket (Sirius rescue sheet) for temperature management in dogs less than 10 kg. *Journal of Small Animal Practice*, 50(7), 350–5.
- Valeri, C. R., Khabbatz, K., Khuri, S. F., Marquardt, C., Rango, G., Feingold, H., Gray, A. & Axford, T. (1992) Effect of skin temperature on platelet function in patients undergoing extracorporeal bypass. *Journal of Thoracic Cardiovascular Surgery*, 104(1), 108–116.
- Valverde, A., Cantwell, S., Hernández, J. & Brotherson, C. (2004) Effects of acepromazine on the incidence of vomiting associated with opioid administration in dogs. *Veterinary Anaesthesia Analgesia*, 31(1), 40–5.
- Villar, J. & Slutsky, A. S. (1993) Effects of induced hypothermia in patients with septic adult respiratory distress syndrome.

*Resuscitation*, 26(2), 183–192.



## 8 Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei Prof. Dr. Andrea Meyer-Lindenberg und Dr. Korbinian Pieper für Ihre Unterstützung bei der langwierigen Fertigstellung meiner Arbeit und meiner Publikation.

Außerdem gilt mein Dank Dr. Günter Schwarz, der es mir ermöglicht hat, die Untersuchungen während meiner Arbeit in seiner Klinik durchzuführen.

Mein Dank gilt zudem insbesondere meiner Familie für ihr Verständnis für die Zeit, die ich in diese Dissertation und in meine Arbeit investiert habe. Daher danke ich meinem Mann Christian und meinen Kindern Philipp und Carolina.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mich immer unterstützt haben.