

Aus dem Institut für Experimentelle Onkologie und Therapieforschung der
Technischen Universität München
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. B. Gänsbacher)

Angefertigt unter der Leitung von
Prof. Dr. W. Erhardt

Vorgelegt über Univ.-Prof. Dr. H. Ammer
Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie
der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München
(Vorstand : Univ.-Prof. Dr. H. Potschka)

**Vergleichsuntersuchungen zur intraoperativen analgetischen Wirksamkeit von
Metamizol, Carprofen und Fentanyl bei der Orchiectomie des Kaninchens**

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

von
Andrea Clemm
geb. Fieguth
aus
Potsdam

München 2008

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

Dekan:	Univ.-Prof. Dr. Braun
Referent:	Univ.-Prof. Dr. Ammer
Korreferent:	Univ.-Prof. Dr. Matis

Tag der Promotion: 18. Juli 2008

Meinem Mann Johannes
und meinen wunderbaren Eltern Monika und Manfred
in Liebe und Dankbarkeit gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

1.	EINLEITUNG	1
2.	SCHRIFTTUM	2
2.1	Schmerz	2
2.1.1	Definition Schmerz.....	2
2.1.2	Schmerzentstehung.....	2
2.1.3	Schmerzklassifikation.....	4
2.1.4	Physiologischer Schmerz	5
2.1.5	Pathologischer Schmerz.....	5
2.1.6	Intraoperativer Schmerz	6
2.1.7	Einfluss von Schmerz auf den Organismus.....	7
2.1.8	Präemptive Analgesie.....	8
2.2	Metamizol	9
2.2.1	Chemische Struktur	9
2.2.2	Pharmakokinetik.....	10
2.2.3	Pharmakodynamik.....	11
2.2.4	Klinische Anwendung	14
2.3	Carprofen	15
2.3.1	Chemische Struktur	15
2.3.2	Pharmakokinetik	16
2.3.3	Pharmakodynamik.....	16
2.3.4	Klinische Anwendung	19
2.4	Fentanyl	20
2.4.1	Chemische Struktur	20
2.4.2	Pharmakokinetik	20
2.4.3	Pharmakodynamik.....	21
2.4.4	Klinische Anwendung	24

INHALTSVERZEICHNIS

2.5	Ketamin	25
2.5.1	Chemische Struktur	25
2.5.2	Pharmakokinetik	25
2.5.3	Pharmakodynamik	26
2.5.4	Klinische Anwendung	29
2.6	Medetomidin	32
2.6.1	Chemische Struktur	32
2.6.2	Pharmakokinetik	32
2.6.3	Pharmakodynamik	33
2.6.4	Klinische Anwendung	36
2.7	Isofluran	36
2.7.1	Chemische Struktur	36
2.7.2	Pharmakokinetik	37
2.7.3	Pharmakodynamik	38
2.7.4	Klinische Anwendung	39
3.	EIGENE UNTERSUCHUNGEN	41
3.1	Zielvorstellung	41
3.2	Untersuchungsgut und Methoden	42
3.2.1	Patienten	42
3.2.2	Versuchsplan	42
3.2.3	Patientenprotokoll	44
3.2.4	Schmerzscore	45
3.2.5	Medikamente und Dosierungen	45
3.2.6	Messparameter und Messmethoden	47
3.2.7	Geräte	47
3.2.8	Messzeitpunkte	48
3.2.9	Physiologische Werte des Kaninchens	48

3.3	Versuchsverlauf	49
3.3.1	Anästhesiologische Vorbereitung	49
3.3.2	Anästhesie und Analgesie	49
3.3.3	Operationsvorbereitung	50
3.3.4	Operationstechnik.....	50
3.3.5	Postoperative Versorgung der Kaninchen	51
3.4	Rechnerische Auswertung und Dokumentation	52
3.5	Ergebnisse	53
3.5.1	Patienten	53
3.5.2	Durchführung der Studie.....	53
3.5.3	Befunderhebung.....	53
3.5.4	Statistische Auswertung der Ergebnisse	54
3.5.4.1	Körperinnentemperatur.....	54
3.5.4.2	Herzfrequenz	55
3.5.4.3	Atemfrequenz	57
3.5.4.4	Periphere Sauerstoffsättigung	58
3.5.4.5	Schmerzreaktion.....	59
3.5.5	Gruppenvergleich der untersuchten Parameter	59
3.5.5.1	Körperinnentemperatur – Gruppenvergleich.....	60
3.5.5.2	Herzfrequenz – Gruppenvergleich	61
3.5.5.3	Atemfrequenz – Gruppenvergleich	63
3.5.5.4	Periphere Sauerstoffsättigung – Gruppenvergleich	64
3.5.5.5	Schmerzreaktion – Gruppenvergleich.....	65
4.	DISKUSSION	67
4.1	Zielsetzung	67
4.2	Untersuchungsdurchführung	67
4.2.1	Versuchstiere.....	67
4.2.2	Versuchsplan	67

INHALTSVERZEICHNIS

4.2.3	Wahl der zu untersuchenden Analgetika	68
4.2.4	Applikation und Dosierungen der Anästhetika und Analgetika	70
4.2.5	Auswahl der chirurgischen Intervention	71
4.3	Diskussion der Messergebnisse	72
4.3.1	Körperinnentemperatur	72
4.3.2	Herzfrequenz	73
4.3.3	Atemfrequenz	74
4.3.4	Periphere Sauerstoffsättigung	76
4.3.5	Schmerzreaktion	77
4.4	Schlussbetrachtung	78
5.	ZUSAMMENFASSUNG	79
6.	SUMMARY	81
7.	LITERATURVERZEICHNIS	83
8.	TABELLENVERZEICHNIS	112
9.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	113
10.	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	114
11.	DANKSAGUNG	116
12.	LEBENS LAUF	117

1. EINLEITUNG

Kaninchen erfreuen sich in der Heimtierhaltung ausgesprochen großer Beliebtheit. Auch in der Kleintierpraxis sind sie oft gesehene Patienten. Neben den allgemeinen Routinebehandlungen sind häufig auch längere und schmerzhaftere chirurgische Eingriffe notwendig. Da Kaninchen auf Grund ihrer Narkoseempfindlichkeit schwierige Anästhesiepatienten sind, ist in besonderem Maße auf ein effektives Narkosemanagement zu achten. Ein wesentlicher Bestandteil der Anästhesie ist dabei die intraoperative Analgesie. Durch operative Eingriffe kommt es zur Schädigung oder Zerstörung von Gewebe und Nerven und damit zur Ausbildung eines pathologischen Schmerzes. Auch wenn dieser im Zustand der Bewusstlosigkeit nicht empfunden wird, so führt er doch unter inadäquater Analgesie zur Aktivierung endokriner Systeme und neuronalen Stimulation. Es werden pathophysiologische Reaktionen hervorgerufen, die selbst eine zunehmende Schädigung des Organismus bewirken und im schlimmsten Falle, durch hochgradige Beeinträchtigungen der Vitalfunktionen, zum neurogenen Schock und zum Tode führen können (HESS 1924, HENKE und ERHARDT 2000e).

Zur intraoperativen Schmerzbekämpfung stehen der Veterinärmedizin Analgetika unterschiedlicher Wirkstoffgruppen zur Verfügung. Einen besonderen Stellenwert nehmen dabei Opiode ein. Da sie aber neben einer hohen analgetischen Potenz auch über Nebenwirkungen wie z.B. Herz-Kreislauf-Depression, Atemdepression oder ADH-Ausschüttung verfügen, ist ihr Einsatz am Kaninchen nicht unproblematisch.

In der vorliegenden Studie soll, auf der Grundlage der Kombinationsanästhesie Ketamin/Medetomidin, die intraoperative analgetische Wirksamkeit von Metamizol mit der von Carprofen und Fentanyl verglichen werden.

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es festzustellen, ob Metamizol als intraoperatives Analgetikum für das Kaninchen geeignet ist.

2. SCHRIFTTUM

2.1 Schmerz

2.1.1 Definition Schmerz

Schmerz ist nach der Definition der International Association for the Study of Pain (IASP) eine subjektive und emotionale Erfahrung, die durch eine tatsächliche oder potentielle Gewebeschädigung ausgelöst wird. Schmerz kann also, muss aber nicht, mit einer Schädigung des Gewebes verbunden sein.

Das Verständnis von Schmerz und seiner Entstehung ist zwingend notwendig, um ein effektives Schmerzmanagement betreiben zu können. Es gilt als wissenschaftlich erwiesen, dass das Vermögen Schmerz zu empfinden bei allen Wirbeltieren auf Grund der Ähnlichkeiten in den anatomischen und chemischen Strukturen, von der Reizaufnahme bis hin zur Schmerzwahrnehmung, vergleichbar ausgeprägt ist (SACKMANN 1997, LAMONT et al. 2000).

Der physiologische Schmerz ist grundsätzlich ein Schutzmechanismus des Organismus, um ihn vor schwereren Gewebe- und Organschäden zu bewahren. Ihm gegenüber steht der pathologische Schmerz, der schon allein durch seine hervorgerufenen pathophysiologischen Antworten schädigend wirken kann (WOOLF 1995, LAMONT et al. 2000). Beispielsweise kommt es durch die Aktivierung endokriner Systeme zum Anstieg von Katecholaminen, Kortisol, Glukagon, ADH und Aldosteron. Besonders beeinträchtigt sind dadurch das Herz-Kreislauf-System, die Atmung und das Immunsystem. Eine inadäquate Schmerztherapie führt zu erhöhter Morbidität und Mortalität (LUTZ und LAMER 1990, HANSEN 1992).

2.1.2 Schmerzentstehung

Grundvoraussetzung für das Betreiben eines effektiven Schmerzmanagements ist das Verständnis von Schmerz und seiner Entstehung (LAMONT et al. 2000). Das Schmerzerlebnis stellt die emotionale Verarbeitung der Nozizeption dar, welche als neuraler Prozess definiert ist und zum Schmerz führt (SANDKÜHLER und HEINKE 2000). Der Prozess der Schmerzwahrnehmung beginnt mit der Stimulation spezi-

fischer Schmerzrezeptoren. Diese Nozizeptoren leiten ihre Impulse über unterschiedliche Fasertypen zum Rückenmark und Hirnstamm, wo sie über Synapsen auf zentrale Neurone umgeschaltet werden. Für die Weiterleitung thermischer oder mechanischer Reize sind A- δ -Fasern verantwortlich. Es sind myelinisierte Fasern mit kleinem Durchmesser und hoher Leitgeschwindigkeit (5 – 30 m/s). Sie vermitteln den schnellen, gut lokalisierbaren Sofortschmerz und dienen vor allem der Auslösung von Fluchtreflexen (SOSNOWSKI et al. 1992, HENKE und ERHARDT 2001b). Ihnen gegenüber stehen C-Fasern. Sie sind polymodal, nichtmyelinisiert und besitzen eine geringere Leitungsgeschwindigkeit von ca. 0,5 bis 2 m/s. Ihnen wird der „dumpfe“, länger andauernde und schlecht lokalisierbare Zweitschmerz zugeschrieben (HELLEBREKERS 2001a). Die großen, myelinisierten A- β -Fasern (50 m/s, Stimulation durch taktile Reize) stellen aufsteigende Bahnen dar, die die Transmission der Dorsalhornzellen blockieren. Ihre Stimulation scheint den Nozizeptor-Input der A- δ - und C-Fasern zu verringern. Sie weisen eine niedrigere Stimulationsschwelle als die A- δ - und C-Fasern auf (PADDLEFORD 1999).

Die Vorgänge im Rahmen der Schmerzentstehung, angefangen von der Umwandlung schädigender Stimuli an den peripheren Nozizeptoren in elektrische Impulse, über deren Fortleitung bis hin zu ihrer Verarbeitung im ZNS, werden als Nozizeption bezeichnet. Sie besteht aus vier physiologischen Prozessen: der Transduktion, der Transmission, der Modulation und der Perzeption (HENKE und ERHARDT 2001b).

Die Transduktion beinhaltet die Umsetzung schädigender Stimuli an peripheren Nozizeptoren in Aktionspotentiale.

Die Transmission ist die Fortleitung von Nervenimpulsen über das periphere Nervensystem in afferenten A- δ - und C-Fasern.

In der Modulation kommt es zur Modifizierung der Transmission durch ein endogenes, absteigendes Analgesiesystem. Es gibt eine opioide, serotonerge oder noradrenerge Modulation durch Inhibition innerhalb des Dorsalorns des Rückenmarks.

Die Perzeption ist der Endprozess als Ergebnis einer erfolgreichen Transduktion, Transmission und Modulation und der anschließenden Integration in thalamokortikale, retikuläre und limbische Funktionen. Sie mündet in einer bewussten subjektiven und emotionalen Schmerzerfahrung (HENKE und ERHARDT 2001b).

Die Begriffe Schmerz und Nozizeption sind nicht miteinander gleichzusetzen. Die Nozizeption verkörpert die nervale Antwort auf einen schädigenden Stimulus,

Schmerz dagegen ist die Wahrnehmung und die subjektive Interpretation eines nozizeptiven Stimulus (HENKE und ERHARDT 2001b).

2.1.3 Schmerzklassifikation

Schmerz ist nicht gleich Schmerz. Aspekte wie Ätiologie, Pathogenese, Intensität, Lokalisation, Qualität oder Dauer ermöglichen eine Klassifizierung von Schmerzen (TACKE 2004). Eine grundsätzliche Einteilungsmöglichkeit liegt in der Unterscheidung zwischen akutem und chronischem Schmerz.

Der akute Schmerz entsteht durch ein Gewebe traumatisierendes Ereignis, wodurch es zur Aktivierung des nozizeptiven Systems kommt (LARSEN 1999c). Entsprechend seiner Herkunft kann er weiterhin in einen somatischen und in einen viszeralen Schmerz unterteilt werden (KITCHELL 1987).

Der somatische Schmerz ist ein schlecht lokalisierbarer Schmerz, der von A- δ - und C-Fasern vermittelt wird. Er wird weiterhin in einen Oberflächen- und in einen Tiefenschmerz unterteilt (HENKE und ERHARDT 2001b). Der Oberflächenschmerz entsteht durch die schädigende Stimulation der Schmerzrezeptoren in der Haut. Der Tiefenschmerz entsteht dagegen im Bindegewebe, in Muskeln, Knochen und in Gelenken (HENKE und ERHARDT 2001b, ILLES und ALLGEIER 2005).

Der viszerale Schmerz entspringt in Körperhöhlen und ihren darin befindlichen Organen. Ausgelöst wird er durch die großflächige Stimulation viszeraler Nervenendigungen. Die Vermittlung erfolgt nur über C-Fasern. Auslöser viszeraler Schmerzen sind Ischämien und Spasmen der glatten Muskulatur von Hohlorganen oder Gangsystemen. Auch die Überdehnung seröser Häute und Aufhängebände, wie sie durch Schwellung oder Vergrößerung von Organen, durch äußere Gewalteinwirkungen oder Entzündungen jegliche Art entstehen kann, löst einen viszeralen Schmerz aus (HENKE und ERHARDT 2001b, ILLES und ALLGEIER 2005).

Der chronische Schmerz ist das Ergebnis einer Chronifizierung, die sich in Folge einer peripheren und zentralen Sensibilisierung ausgebildet hat. Es kommt auf zellulärer Ebene zu bleibenden Veränderungen im ZNS und zu einer dauerhaften Steigerung des Schmerzempfindens. Eine Degeneration hemmender Neurone ist möglich (HENKE und ERHARDT 2001b).

Andere Autoren unterscheiden in physiologischen und pathologischen Schmerz (WOOLF 1995, MUIR 2002a).

2.1.4 Physiologischer Schmerz

Der physiologische Schmerz wird durch transiente nozizeptive Stimuli ausgelöst, die aber nicht zu einer Verletzung des Gewebes führen (WOOLF 1989). Er entsteht durch die Erkennung einer schädlichen Menge von thermischen, mechanischen, chemischen oder elektrischen Noxen und führt zur Auslösung von Schutzreflexen (HENKE und ERHARDT 2001b). Die darauf folgenden Reaktionen äußern sich z.B. in Herzfrequenz- und Blutdruckanstieg, Wegziehbewegungen, Fluchtverhalten und Vokalisation (WOOLF 1989). Es gibt eine feste Reiz-Wirkungs-Beziehung. Die physiologische Bedeutung liegt ursprünglich in einer biologischen Warnfunktion und besitzt somit auch eine Lehr- und Lernfunktion zur Lebenserhaltung (HENKE und ERHARDT 2001a, EBERT et al. 2002).

2.1.5 Pathologischer Schmerz

Der pathologische bzw. klinische Schmerz hat seine physiologische Warnfunktion verloren (HENKE und ERHARDT 2001b). Er resultiert im Gegensatz zum physiologischen Schmerz immer aus einer Verletzung von Gewebe (entzündlicher Schmerz) oder Nerven (neuropathischer Schmerz). Durch die mit ihm einhergehende Sensibilisierung des Nervensystems stellt sich eine Verstärkung der Empfindlichkeit gegenüber bereits physiologischerweise schmerzhaften Noxen ein (primäre Hyperalgesie). Andererseits führen Reize, die unter physiologischen Bedingungen nicht schmerzhaft sind, zur Schmerzausbildung (Allodynie) (HENKE und ERHARDT 2001b). Bildet sich auch in unverletzten Bereichen eine gesteigerte Empfindlichkeit gegenüber schmerzhaften Noxen aus, so wird dieser Zustand als sekundäre Hyperalgesie bezeichnet (WOOLF 1989, LeBARS und ADAM 2002, MUIR 2002a).

2.1.6 Intraoperativer Schmerz

Der intraoperative Schmerz ist ein pathologischer Schmerz, der durch die Zerstörung von Gewebe und Nerven im Rahmen eines chirurgischen Eingriffs entsteht. Über die direkte Reizung von Nozizeptoren im geschädigten Gewebe kommt es zur Auslösung blitzartiger Impulsströme, die über A- δ - und C-Fasern in das Rückenmark geleitet werden (LARSEN 1999c). Zu betonen ist, dass auch bei nicht empfundenem Schmerz, im Zustand der Bewußtlosigkeit während einer Operation, der nozizeptive Input zum Nervensystem bestehen bleibt und unter inadäquater Analgesie zu einer Aktivierung des sympathoadrenalen Systems führt. Schwere Dysfunktionen des Organismus bis hin zum neurogenen Schock können so ausgelöst werden (LAMONT 2002).

Zwei Mechanismen, die periphere und die zentrale Sensibilisierung, sind an der Entstehung der erhöhten pathologischen Sensitivität des Nervensystems beteiligt (MUIR und WOOLF 2001, LAMONT 2002).

Die periphere Sensibilisierung bildet sich in Folge eines gewebeschädigenden Ereignisses aus. Im traumatisierten Gebiet werden endogene Schmerzmediatoren wie Protonen, Adenosintriphosphat (ATP), Prostaglandine (besonders PGE₂), Zytokine (Tumornekrosefaktor TNF- α , Interleukin-1 und -6, Chemokine), nerve growth factor (NGF) und eine Vielzahl weiterer proinflammatorischer Entzündungsmediatoren aus angrenzenden Gefäßzellen, Nervenzellen und Immunzellen in den Extrazellulärraum freigesetzt, die die Reizschwelle der Nozizeptoren herabsetzen (LEVINE und REICHLING 1999, MUIR 2002 a, SCHOLZ und WOOLF 2002). Impulse aus solch sensibilisierten terminalen Nervenendigungen werden einerseits in Richtung Dorsalhorn weitergeleitet, andererseits aktivieren sie weitere Äste und Nozizeptoren der betroffenen A- δ - oder C-Faser. Hier kommt es zur Freisetzung von Neurotransmittern wie Substanz P und Calcitonin gene-related peptide (CGRP), die eine Gefäßerweiterung und den Austritt von Plasma in das umliegende Gewebe bewirken (neurogen bedingtes Ödem). So wird eine weitere Ausdehnung der Entzündungsantwort und eine Verteilung der Hypersensibilität in umliegende Gewebe erzielt (sekundäre Hyperalgesie) (STEIN et al. 2001, MUIR 2002a). Zusätzlich induziert Substanz P die Freisetzung von Histamin aus Gewebsmastzellen und von Serotonin aus Thrombozyten. Die Histamin- und Serotoninkonzentrationen in der Extrazellulärflüssigkeit steigen an und führen zur Sensibilisierung weiterer benachbarter Nozizeptoren. Die freien Nerven-

endigungen im verletzten Gebiet „schwimmen“ regelrecht in Entzündungsmediatoren, der so genannten „sensitizing soup“, was zu einer weiteren Senkung der Erregbarkeitsschwelle ehemals hochschwelliger Nozizeptoren führt, die dadurch bereits auf unterschwellige Reize mit einer erhöhten Anzahl neuronaler Entladungen reagieren (HENKE und ERHARDT 2001b). Eine zuvor als harmlos empfundene Stimulation wird jetzt als schmerzhaftes Ereignis gewertet (MUIR und WOOLF 2001, LeBARS und ADAM 2002).

Die zentrale Sensibilisierung basiert auf der gesteigerten Erregbarkeit und Reaktionsbereitschaft spinaler Neurone, die durch nozizeptive afferente Stimuli ausgelöst werden und nach Beendigung der Stimulation bestehen bleiben. Die dazu führenden Mechanismen sind von komplexer Natur und finden sowohl auf der Rückenmarksebene als auch im Gehirn statt (WOOLF und CHONG 1993, HELLEBREKERS 2001a, OTTO 2001). Bleibt der nozizeptive Input im Bereich des Dorsalhorns, verursacht durch eine persistierende Stimulation infolge Operation oder Trauma über einen längeren Zeitraum bestehen, so werden die Dorsalhornneurone und insbesondere die der „großen dynamischen Breite“ sensibilisiert. Dies führt zu einem Schmerzerebnis auch auf unterschwellige nozizeptive Reize sowie zu einer Ausdehnung der Sensibilität auf benachbarte Regionen. Zudem überdauert das Schmerzerebnis den eigentlichen Stimulus (WOOLF 1983, MUIR und WOOLF 2001). Bedeutsam für die Ausbildung der zentralen Sensibilisierung sind u. a. Substanz P, Glutamat, NO, Prostaglandine, endogene Opiode und Gamma-Aminobuttersäure sowie α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-Propionsäure-(AMPA)-, N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA)- und α_2 -Rezeptoren (TACKE 2004). Werden die Mechanismen der zentralen Sensibilisierung durch eine entsprechende Schmerztherapie nicht frühzeitig durchbrochen oder gar verhindert, führt das zur Ausbildung chronischer Schmerzzustände (HENKE und ERHARDT 2001b, PORRECA et al. 2002).

2.1.7 Einfluss von Schmerz auf den Organismus

Der physiologische Schmerz ist zunächst ein protektiver Mechanismus zum Schutz des Körpers vor Gewebe- und Organschäden und darf nicht bekämpft werden. Der pathologische bzw. klinische Schmerz jedoch hat seine physiologische Warnfunktion für den Organismus verloren und muss bekämpft werden (HENKE und ERHARDT

2001b). Die pathophysiologischen Antworten auf einen Schmerzzustand bewirken durch eine generelle Sympathikusaktivierung, in Verbindung mit endokrinen Reaktionen, oft selbst eine zunehmende Schädigung des Organismus (WOOLF 1995, LAMONT et al. 2000). Das Kardiovaskuläre System kann auf einen Schmerzstress mit Tachykardie, Hypertonie, gesteigertem peripheren Gefäßwiderstand, Zentralisation und manifesten Schockzuständen reagieren (FAGELLA 1997). Die Auswirkungen auf den Atmungstrakt reichen von Hyper- bis Hypoventilation. Besonders bei Schmerzen im Thorax oder vorderen Abdomen kommt es zu einer Drosselung der Atemtätigkeit, um schmerzhaften Atembewegungen aus dem Wege zu gehen. Das daraus resultierende reduzierte Sauerstoffangebot kann, in Verbindung mit dem durch die adrenerge Stimulation des Herz-Kreislaufsystems erhöhten Sauerstoffbedarf, zur Ausbildung einer allgemeinen Hypoxie bis hin zur respiratorischen und metabolischen Azidose führen. Als Ergebnis der beeinträchtigten Atmung erhöht sich die Atektaserate und die Sekretretention, woraus eine gesteigerte Infektionsgefahr für die Lunge resultiert (HENKE und ERHARDT 2001f). Im Gastrointestinaltrakt können die Folgen des bestehenden Schmerzes von Inappetenz und Motilitätsstörungen bis hin zu Ileuszuständen reichen (FAGELLA 1997). So beruht postoperatives Erbrechen häufig auf inadäquat behandelten intraoperativen Schmerzzuständen und ist meist keine Narkosenachwirkung (HENKE und ERHARDT 2001f).

Schmerz führt zur Aktivierung endokriner Systeme, die einen Anstieg der Konzentrationen von Katecholaminen, Kortisol, Glukagon, STH, ADH, Renin, Angiotensin II und Aldosteron nach sich zieht. Im Gegensatz dazu wird die Insulinsekretion gesenkt. In der Summe entwickelt sich eine katabole Stoffwechsellage (THURMON et al. 1996). Darüber hinaus wird eine deutlich verminderte Immunantwort, eine erhöhte Infektanfälligkeit und eine verzögerte Wundheilung beobachtet, was zu erhöhter Morbidität und Mortalität führt (THURMON et al. 1996, FAGELLA 1997, WU und CALDWELL 2002).

2.1.8 Präemptive Analgesie

Unter dem Begriff der präemptiven Analgesie ist der gezielte, präventive Einsatz von Analgetika vor einem operativen Eingriff, zur Reduzierung bzw. zur Verhinderung potentiell auftretender intra- und postoperativer Schmerzzustände zu verstehen. Die

präemptive Gabe von Analgetika führt zur Verhinderung einer peripheren wie auch zentralen Sensibilisierung, womit die analgetische Effizienz erhöht, die Entstehung chronischer Schmerzzustände verhindert und der Verbrauch an Analgetika verringert werden kann (LUTZ und LAMER 1990, LASCELLES et al. 1998).

Der beschriebene Entstehungsmechanismus des Schmerzes macht deutlich, wie bedeutend eine präemptive Schmerztherapie im Hinblick auf ein planbares, potentiell schmerzhaftes Ereignis ist. Es ist wesentlich effektiver der Ausbildung von Schmerzen im Vorfeld entgegenzutreten, als diese zu behandeln. Kommt es erst einmal zur Wahrnehmung eines Schmerzes, so hat sich eine zentrale Sensibilisierung eingestellt und im Nachhinein angewandte Analgetika können nicht mehr so potent wirken, wie beim präemptiven Einsatz (LASCELLES 1999, HELLEBREKERS 2001a, HENKE und ERHARDT 2001e).

Die alleinige postoperative Gabe von Analgetika ist nicht in der Lage, anhaltend die postoperative Hypersensibilisierung zu reduzieren. Wird dagegen bereits präoperativ ein Analgetikum appliziert, können Sensibilisierungsvorgänge im Nervensystem eingeschränkt oder gar verhindert werden (WOOLF und CHONG 1993, LASCELLES 1999). Zu berücksichtigen ist, dass es im Zuge eines traumatischen Eingriffes auch zu sekundären Entzündungsprozessen kommen kann, die wiederum eine postoperative Hypersensibilisierung nach sich ziehen. Hieraus wird deutlich, dass nur eine aufeinander abgestimmte, präoperativ begonnene und postoperativ konsequent fortgesetzte Analgetikamedikation dauerhaft eine Hypersensibilisierung verhindern kann (WOOLF und CHONG 1993, LASCELLES 1999).

2.2 Metamizol

2.2.1 Chemische Struktur

Metamizol gehört pharmakologisch in die Klasse der Nicht-Opioid-Analgetika, im Speziellen zu den nicht-sauren antipyretischen Analgetika (TACKE 2002). Es ist das Natriumsalz der Antipyrynyl-Methylamino-Methansulfonsäure (VOLZ und KELLNER 1980) mit der chemischen Formel N-methyl-N-[2,3-dimethyl-5-oxo-1-phenyl-3-pyrazolin-4-yl]-amino-methansulfonat (TACKE 2002). Synonyme für Metamizol sind Noraminopyrinmethansulfonat und Novaminsulfon. Im englischen Sprachraum wird es auch als Dipyrone bezeichnet (EBERT et al. 2002).

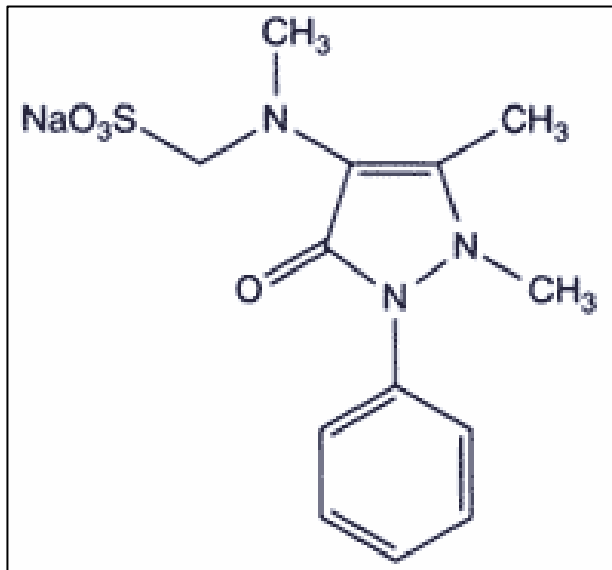


Abb. 1: Strukturformel des Metamizol (N-methyl-N-[2,3-dimethyl-5-oxo-1-phenyl-3-pyrazolin-4-yl]-aminomethansulfonat)

2.2.2 Pharmakokinetik

Die Verabreichung von Metamizol kann sowohl oral und rektal als auch per subkutaner, intramuskulärer oder intravenöser Injektion erfolgen (ROTH 1986, MAIER 1997).

Metamizol wird über oxidative Prozesse metabolisiert (ROTH 1986). Insgesamt konnten mehr als 20 Metaboliten nachgewiesen werden, von denen die vier Hauptmetaboliten 4-Methylaminoantipyrin (MAA), 4-Aminoantipyrin (AA), 4-Formylaminoantipyrin (FAA) und 4-Acetylaminoantipyrin (AAA) ca. 60% der verabreichten Dosis darstellen (LEVY et al. 1995). Die klinische Wirksamkeit beruht hauptsächlich auf MAA (LEVY et al. 1984). Mit oral verabreichtem ^{14}C -markiertem Metamizol konnte gezeigt werden, dass es im Magen sofort zu 4-Methylaminoantipyrin (MAA) hydrolysiert und in dieser Form im Dünndarm resorbiert wird. Die biologische Halbwertszeit von MAA ist speziesabhängig. Bei Ratten liegt sie zwischen 2,6 und 3,5 Stunden, bei Hunden zwischen 5 und 6 Stunden. Beim Menschen liegt sie zwischen 7 und 10 Stunden (CHRIST et al. 1973). Metamizol unterliegt zu einem hohen Prozentsatz einem First-pass-Effekt, in den ein bislang nicht genau identifiziertes Cytochrom-

P450-Isoenzym involviert ist. Für die Bioverfügbarkeit von MAA sind je nach Darreichungsform und Applikationsweise folgende Werte ermittelt worden: 85% bei Tabletten, 89% bei Tropfen, 54% bei Zäpfchen und 87% nach intramuskulärer Injektion (LEVY et al. 1995). Die mittels Ultrafiltration bestimmte Plasmaproteinbindung beträgt für MAA 58%, für AA 48%, für FAA 18% und für AAA 14% (ZYLBER-KATZ et al. 1985). Die maximale Plasmakonzentration von oral appliziertem ¹⁴C-Metamizol ist beim Hund nach 1,5 bis 2 Stunden, nach rektaler Verabreichung nach 2 bis 4 Stunden erreicht (VOLZ und KELLNER 1980). Nach intravenöser Injektion ist die maximale Plasmakonzentration bereits nach 9 ± 2 Minuten erreicht (AVENTIS PHARMA 2003).

Die Eliminierung der Metaboliten erfolgt in nicht glukuronidierter Form zu ca. 90% über die Nieren, der Rest wird über die Fäzes ausgeschieden (ILLES und ALLGEIER 2005).

2.2.3 Pharmakodynamik

Metamizol besitzt analgetische und antipyretische sowie auf glatte Muskelzellen spasmolytisch wirkende Eigenschaften (HENKE und ERHARDT 2001d). Da es sich nur sehr gering in entzündlichem Gewebe anreichert, besitzt Metamizol lediglich geringe antiphlogistische Eigenschaften, die zu vernachlässigen sind, da sie nur in sehr hohen, klinisch nicht relevanten Dosierungen erreicht werden können (McKELLAR et al. 1991, ILLES und ALLGEIER 2005).

Wirkung auf das Nervensystem

Es konnten sowohl zentrale als auch periphere Angriffsorte für das Metamizol nachgewiesen werden (HENKE und ERHARDT 2001d), jedoch ist der vollständige Wirkmechanismus von Metamizol bis heute noch nicht endgültig geklärt. Einen besonderen Stellenwert scheint dabei die Hemmung der Prostaglandinsynthese durch die Blockierung des Enzymes Cyclooxygenase (COX) einzunehmen. Prostaglandine entstehen im Zuge einer Gewebeschädigung durch Freisetzung von Phospholipiden aus Zellmembranen, aus denen über das Enzym Phospholipase A Arachidonsäure synthetisiert wird. Unter Einwirkung der Cyclooxygenase werden aus der Arachidon-

säure Prostaglandine gebildet. Dabei spielt vor allem Prostaglandin E₂ (PGE₂) eine wesentliche Rolle, das sowohl zentral als auch peripher für die Schmerzempfindung verantwortlich ist (WEITHMANN und ALPERMANN 1985, BANNWARTH et al. 1995, HENKE und ERHARDT 2001b).

Nach MAIER (1997) und LARSEN (1999c) entwickelt Metamizol auch auf spinaler und supraspinaler Ebene seine analgetische Wirkung. Dabei erfahren vom periaquäduktalen Grau ausgehende deszendierende Hemmmechanismen durch Metamizol eine Aktivierung und können dadurch dämpfend auf die synaptische Erregungsübertragung in den Schmerzleitungsbahnen wirken. Auf diesem Wege können Schmerzen gelindert werden, die nicht über periphere Nozizeptoren vermittelt werden, wie z. B. der Nervenschmerz (LARSEN 1999c).

TORTORICI et al. (1996) diskutieren als weiteren Wirkmechanismus des Metamizol die Aktivierung des endogenen Opioidsystems, da der antinozizeptive Effekt von Metamizol durch den Morphinantagonisten Naloxon gehemmt werden kann.

ROGOSCH (2005) weist in einer Studie nach, dass das Amid von MAA als Cyclooxygenase-Hemmstoff und Cannabinoid-Rezeptor Ligand im ZNS wirkt und erklärt darüber den molekularen Wirkungsmechanismus von Metamizol als zentralwirkendes Analgetikum und Antipyretikum.

Wirkung auf das Kardiovaskuläre System

Metamizol zeigt keine größeren Einflüsse auf das Herz-Kreislauf-System (SCHROTH et al. 1986). Nach einer Studie von AVELLANEDA et al. (2000) verursacht Metamizol weder Veränderungen am systemischen oder pulmonalen Gefäßwiderstand noch können vasodilatative Effekte beobachtet werden. Herzfrequenz und Herzkontraktilität bleiben stabil. In einer vergleichenden Studie zur intraoperativen analgetischen Wirksamkeit von Metamizol und Fentanyl beim Kaninchen weist KÖNIGHAUS (2007) unter Metamizol signifikant stabilere Kreislaufbedingungen, durch geringere Beeinflussung der Herzfrequenz und des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP), als unter Fentanyl nach. Auch ERGÜN et al. (2000) konnten beim Kaninchen unter Metamizolmedikation keine Veränderungen der Herzfrequenz oder des arteriellen Blutdruckes feststellen. Im Rahmen einer intravenösen Applikation wird zum langsamen Injizieren geraten (HENKE und ERHARDT 2001d). Eine zu schnelle Verabreichung kann in sehr seltenen Fällen zum Kreislaufschock führen, der pharmakologisch be-

dingt und nicht von anderen Zeichen einer anaphylaktoiden bzw. anaphylaktischen Reaktion begleitet ist (ILLES und ALLGEIER 2005). MAIER (1997) erklärt einen solch massiven Blutdruckabfall mit einer Tonusabnahme der Gefäßmuskulatur durch den relaxierenden Effekt von Metamizol auf die glatte Muskulatur.

Wirkung auf das Respiratorische System

Metamizol zeichnet sich neben seinen guten analgetischen Eigenschaften besonders dadurch aus, dass es keinen negativen Einfluss auf die Atmung nimmt (ERHARDT et al. 2004). Auch RÖSSNER (2004) und KÖNIGHAUS (2007) weisen in ihren Untersuchungen den nichtatemdepressiven Charakter des Metamizol nach. Bei Patienten mit Analgetika-Asthmasyndrom manifestieren sich Unverträglichkeitsreaktionen typischerweise in Form von Asthmaanfällen (AVENTIS PHARMA 2003).

Sonstige Wirkungen

Metamizol führt nur sehr selten (< 0,01%) zu einer akuten Verschlechterung der Nierenfunktion, wobei sich in einigen Fällen eine Proteinurie, Oligo- oder Anurie bzw. ein akutes Nierenversagen entwickeln kann. In sehr seltenen Fällen (< 0,01%) tritt eine akute interstitielle Nephritis auf (AVENTIS PHARMA 2003). GOZOLLI et al. (2004) verweisen auf den Zusammenhang einer hypotensiven Reaktion mit einer signifikant reduzierten Urinausscheidung nach der Bolusapplikation von Metamizol.

Die Antipyrese mit Metamizol erfolgt durch Reduzierung der endogenen Fiebermediatoren IL-6 und IL-8 (GOZOLLI et al. 2004). Nach SHIMADA et al. (1994) tritt der antipyretische Effekt von Metamizol nur bei Interleukin-1 β (IL-1 β) induziertem Fieber auf, nicht jedoch bei Prostaglandin E vermitteltem. In der Studie von RICHTER (2007) bleibt die Körpertemperatur von normothermen Hunden durch Metamizol unbeeinflusst.

Im Vergleich zur Humanmedizin, in der die Agranulozytose sehr selten (< 0,01%) als gefürchtete Nebenwirkung des Metamizol auftritt (MAIER 1997, AVENTIS PHARMA 2003), wird diese in der Veterinärmedizin bislang nicht beschrieben (HENKE und ERHARDT 2001d). EBERT et al. (2002) berichten über das Auftreten von Leukozytopenien beim Pferd nach mehrmaligen täglichen Applikationen hoher Dosen Metamizol über mehrere Tage.

2.2.4 Klinische Anwendung

Metamizol ist in der Tiermedizin als Monopräparat in Form einer 50 %igen Injektionslösung für Pferd, Rind, Schwein, Hund und Katze, als auch in Tablettenform für Hunde zugelassen und unter dem Handelsnamen VETALGIN[®] erhältlich. Außerdem steht es als Kombinationspräparat mit Butylscopolamin als Buscopan compositum[®] für die Veterinärmedizin zur Verfügung (EBERT et al. 2002, LÖSCHER 2006). Metamizol kann oral, rektal, intravenös, intramuskulär und subkutan appliziert werden (ERHARDT et al. 2004). Bei der intravenösen Verabreichung sollte auf ein langsames Injizieren aus oben genannten Gründen geachtet werden (HENKE und ERHARDT 2001d). Die hervorragenden analgetischen, spasmolytischen und antipyretischen Eigenschaften des Metamizol ermöglichen ihm ein weites Indikationsfeld in der Veterinärmedizin (HENKE und ERHARDT 2001d). Metamizol findet seinen Einsatz bei abdominalen Schmerzzuständen, verursacht durch Spasmen an der glatten Muskulatur, bei schmerzhaften Erkrankungen des Bewegungsapparates, bei Neuralgien und bei schweren Fieberzuständen (LÖSCHER 1997, ERHARDT et al. 2004, ILLES und ALLGEIER 2005).

Neben diesen allgemeinen Anwendungsbereichen wird Metamizol auch speziell zur palliativen Tumorschmerzbekämpfung eingesetzt. Hier finden beim Tier Opiode bislang nur selten Anwendung, da sie teuer sind und dem Betäubungsmittelgesetz unterliegen. Besonders bei der Bekämpfung von osteosarkombedingten Schmerzzuständen bewährt sich das sowohl zentral wie auch peripher wirkende Metamizol (MAIER 1997, HENKE und ERHARDT 2001e). Günstig zeigt sich hier auch die gute Verträglichkeit des Metamizol bei Langzeitanwendung im Gegensatz zu den bekannten Nebenwirkungen der NSAID's wie z. B. Magenbluten, Leber- oder Nierenschäden. Tägliche intravenöse Injektionen über 4 Wochen wurden von Ratten und Hunden bis zu 150 mg/kg KGW schädigungsfrei vertragen. Die tägliche orale Applikation über 6 Monate hatte bei Ratten bis zu 300 mg/kg KGW und bei Hunden bis zu 100 mg/kg KGW keine toxischen Symptome zur Folge. Höhere Dosen führten bei Ratten (bis 900 mg/kg KGW) und Hunden (bis 600 mg/kg KGW) zu einer Vermehrung von Retikulozyten und Heinz-Körpern sowie dosisabhängig zu hämolytischer Anämie und funktionellen Nieren- und Leberveränderungen (AVENTIS PHARMA 2003).

RICHTER (2007) vergleicht in einer klinischen Studie Metamizol mit Fentanyl unter dem Gesichtspunkt der intraoperativen Analgesie. Es wird ein Opiat sparender bis -

ersetzender Effekt des Metamizol nachgewiesen, der mit den Vorteilen einer stabileren Kreislaufsituation und fehlender Atemdepression verbunden ist. HEMPEL (1986a) empfiehlt Metamizol als adäquaten Ersatz für Opioide, wenn deren Einsatz, z.B. bei erhöhtem intrakraniellm Druck beim Schädel-Hirn-Trauma, kontraindiziert ist. Die Dosierungsempfehlungen für Metamizol am Kaninchen liegen bei 30 mg/kg KGW alle 6 Stunden (HABERSTROH und HENKE 2004, SCHALL 2005). Zur post-operativen Analgesie empfehlen HABERSTROH und HENKE (2004) eine Dosierung von 50 mg/kg KGW alle 6 Stunden.

2.3 Carprofen

2.3.1 Chemische Struktur

Carprofen ist ein nichtsteroidales Antiphlogistikum vom Typ einer Carbonsäure. Es gehört der Untergruppe der Arylpropionsäure Derivate an und trägt den chemischen Namen 6-chloro-alpha-methyl-carbazol-2-acetyl-Säure (STRUB et al. 1982, HOLT-SINGER et al. 1992). Carprofen liegt aufgrund eines asymmetrischen Kohlenstoffatoms als Racemat vor. Die zwei enantiomeren Formen sind das S-(+)- und das R-(-)-Isomer (GAUT et al. 1975, IWAKAWA et al. 1988, SPAHN et al. 1989, McKellar et al. 1994). Fast die gesamte Wirkung des Racemat wird durch das S-(+)-Isomer herbei geführt (RICKETTS et al. 1998). Carprofen löst sich bei Raumtemperatur frei in Ethanol, ist jedoch in Wasser so gut wie unlöslich (PLUMB 1999).

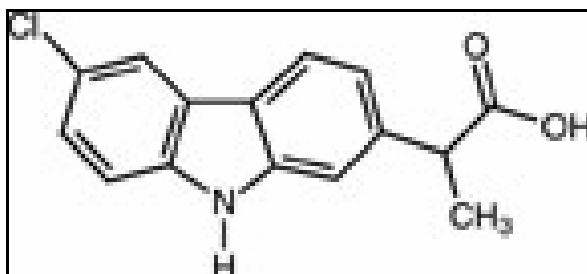


Abb.2: Strukturformel des Carprofen (6-chloro-alpha-methyl-carbazol-2-acetyl-Säure)

2.3.2 Pharmakokinetik

Carprofen wird nach oraler Applikation zu über 90% absorbiert (SCHLEIMER und BENJAMINI 1981, McKELLAR et al. 1994). Die höchsten Plasmakonzentrationen werden bei Hund und Katze nach oraler Applikation in 1 bis 3 Stunden und nach intravenöser Applikation in 30 Minuten erreicht (LASCELLES et al. 1998). Nach THUN et al. (1989) werden beim Rind nach intravenöser Injektion maximale Plasmakonzentrationen in 15 Minuten erreicht. Zu über 99% ist Carprofen an Plasmaproteine gebunden und besitzt deshalb nur ein geringes Verteilungsvolumen von 0,18 l/kg (PFIZER 2005). Carprofen verfügt über eine hohe Penetrationsfähigkeit in entzündliches Gewebe. Es wird beschrieben, dass die Clearance aus Trans- und Exsudaten langsamer erfolgt als aus dem Plasma, wodurch eine lange Verweildauer im Bereich der Entzündung (bis zu 24 h) hervorgerufen wird und eine Erklärung für den, trotz einer Halbwertszeit von nur 8 h, relativ lang anhaltenden therapeutischen Effekt ist (RUBIN 1986, McKELLAR et al. 1994, TRAEDER 1998). Die Metabolisierung findet zum Großteil in der Leber durch Konjugations- und Oxidationsprozesse statt. Die Exkretion erfolgt zu 70 - 80% über Galle und Fäzes und zu ca. 20% über die Nieren (McKELLAR et al. 1990, FOX und JOHNSTON 1997, TRAEDER 1998).

2.3.3 Pharmakodynamik

Wirkmechanismus

Carprofen verfügt über analgetische, antipyretische und antiphlogistische Eigenschaften (HOLTSINGER et al. 1992, JOHNSON et al. 1993, NOLAN und REID 1993, VASSEUR et al. 1995)

Der Wirkmechanismus von Carprofen ist bislang nicht endgültig geklärt. Zum Teil wird die entzündungshemmende Aktivität von Carprofen auf eine Hemmung der Phospholipase A2 zurückgeführt. Dieses Enzym katalysiert die Freisetzung der Arachidonsäure von zellulären Phospholipiden. Arachidonsäure ist die Ausgangssubstanz der Prostaglandinsynthese. Durch die Blockade ihrer Freisetzung kommt es zu einem Mangel an diesem Prostaglandin-Precursors, wodurch die Prostaglandin-

synthese reduziert wird und so zu einer direkten Entzündungshemmung führt (JOHNSON et al. 1993, McKELLAR et al. 1994).

Ein weiterer Wirkmechanismus von Carprofen liegt in der für NSAIDs typischen Hemmung des Enzyms Cyclooxygenase (RICKETTS et al. 1998, TRAEDER 1998). Als bifunktionelles Schlüsselenzym der Prostanoidsynthese oxidiert die Cyclooxygenase (COX) Arachidonsäure zu Prostaglandin PGG₂, um dieses anschließend mit ihrer Peroxidaseaktivität zu PGH₂ zu reduzieren (VANE 1994). Durch Carprofen wird nur die erstgenannte Cyclooxygenaseaktivität gehemmt (STICHTENOTH et al. 1998). Die Cyclooxygenase existiert in Form zweier Isoenzyme, COX-1 und COX-2, die unterschiedliche Aufgaben im Organismus erfüllen. COX-1 ist ein konstitutives Enzym und wird in relativ konstanter Konzentration unter anderem in Thrombozyten, Endothelzellen, glatten Muskelzellen, Magenmukosa und verschiedenen Nephronsegmenten exprimiert. Dieses sogenannte "housekeeping enzym" ist für die physiologischen Schutzfunktionen der verschiedenen Organe verantwortlich (JOHNSTON und BUDSBERG 1997, McPHAIL et al. 1998, VANE et al. 1998). Die COX-2 wird im Allgemeinen durch eine Entzündung bzw. durch proinflammatorische Cytokine, bakterielle Lipopolysaccharide oder Tumornekrosefaktoren induziert und bildet innerhalb kurzer Zeit große Mengen entzündungsfördernde Prostaglandine, welche wiederum zu den klassischen Entzündungssymptomen Rötung, Schwellung und Schmerz führen (RICKETTS et al. 1998, STICHTENOTH et al. 1998, VANE et al. 1998). Demzufolge beruht der entzündungshemmende Effekt von Carprofen auf einer Hemmung der COX-2, während die unerwünschten Nebenwirkungen auf die Hemmung der COX-1 zurückzuführen sind (VANE et al. 1998).

In verschiedenen Untersuchungen konnte jedoch gezeigt werden, dass die Cyclooxygenase-2 in vielen Organen wie z.B. Ovarien, Uterus, Gehirn, Rückenmark, Niere und Knochen ebenfalls konstitutiv exprimiert wird und dort physiologische Funktionen ausübt. So ist die renale COX-2 in die Regulierung des Angiotensinsystems sowie in die glomeruläre Hämodynamik involviert. Außerdem scheint die hormonelle Induktion von COX-2 eine wichtige Rolle bei der Ovulation, der Nidation des befruchteten Eies sowie bei der für den Aufbau der Plazenta notwendigen Angiogenese zu spielen (VANE et al. 1998, WOLFE et al. 1999, HINZ und BRUNE 2000).

Der Grund für die gute Verträglichkeit von Carprofen liegt nach MITCHELL et al. (1993) und AKARASEREENONT et al. (1994) möglicherweise in einer selektiven Hemmung von COX-2. Beim Pferd ist Carprofen in einer Dosierung von 0,7 mg/kg

KGW nur ein geringer Hemmer von COX-1 und COX-2. Bei einer höheren Dosis (4 mg/kg KGW) erfolgt eine moderate Hemmung von COX-1 und eine deutliche Hemmung von COX-2. Das weist auf eine gewisse COX-2 Selektivität hin (LEES et al. 2004). In anderen Studien wurde nachgewiesen, dass das S-(+)-Enantiomer eine hohe COX-2 Selektivität beim Hund, nicht jedoch beim Pferd aufweist. Das R-(-)-Enantiomer ist sowohl beim Hund, als auch beim Pferd weniger potent gegenüber beiden COX-Isoformen (RICKETTS et al. 1998, LEES et al. 2004). Bei der Katze zeigt das S-(+)-Enantiomer ebenfalls eine relativ hohe COX-2 Selektivität. Hier steht die zu 80% gehemmte COX-2 der zu 5% inhibierten COX-1 gegenüber. Wird eine Dosis von 4 mg/kg KGW Carprofen(±) verabreicht, beträgt die Hemmung der COX-2 beim Erreichen der maximalen Plasmakonzentration (36,5 µg/ml) 100%, jene der COX-1 lediglich 44,4% (LEES et al. 2004).

CEUPPENS et al. (1982) und HELLYER (1997) diskutieren, dass die Neutrophilenmigration, die Beteiligung an der humoralen und zellulären Immunantwort sowie die Einflüsse von Prostaglandinen auf spinale und zentrale Mechanismen Hintergrund für den Wirkungsmechanismus von Carprofen sind.

In einer experimentellen Untersuchung am Schaf weisen OTTO und ADAMS (2005), unter den akuten chirurgischen Reizen während einer Arthroskopie, eine signifikante Erhöhung der mittleren Serotonin-Konzentration im Liquor cerebrospinalis nach, die durch die Vorbehandlung mit 4 mg/kg KGW Carprofen abgeschwächt wird. Sie schlussfolgern daraus, dass eine Mitbeteiligung zentraler serotonerger Mechanismen an der analgetischen Wirkung von Carprofen zumindest teilweise als wahrscheinlich angesehen werden muss.

Carprofen besitzt einen direkten Einfluss auf die Chondrozytenaktivität, indem es die Produktion des Osteoklasten-aktivierenden Faktors durch die Leukozyten hemmt und somit zum deutlichen Anstieg der Glykosaminoglykan-Syntheserate der Chondrozyten führt (BENTON et al. 1997). Hierdurch erklärt sich unter anderem die gute Wirksamkeit von Carprofen bei der Behandlung von Osteoarthritis (VASSEUR et al. 1995).

Nebenwirkungen

Störungen in Form von milder Gastritis bis hin zu Ulzerationen und Blutungen sind die im Zusammenhang mit der Gabe von NSAIDs am häufigsten auftretenden Ne-

benwirkungen (JONES et al. 1992, PAPICH 2000). Der grundlegende Pathomechanismus ist in der Inhibition der gastralen konstitutiven Cyclooxygenase (COX-1) zu sehen, deren Prostaglandine mukosalen Blutfluß, Epithelzellproliferation, Sekretion von Schleim und Bikarbonat und damit insgesamt die Integrität der gastroduodenalen Mukosa fördern (WOLFE und SOLL 1988, KAUFFMAN 1989, GODDARD et al. 1990, WALLACE 1992, WOLFE et al. 1999).

Die durch Carprofen induzierten Nebenwirkungen werden mehrheitlich als gering eingestuft (STRUB et al. 1982, VASSEUR et al. 1995, SCHOEN und VENDER 1989). Sie manifestieren sich gegebenenfalls in Form von Vomitus, Diarrhoe, Inappetenz und Lethargie (HOLTSINGER et al. 1992, VASSEUR et al. 1995, PFIZER 1998, TACKE 2001).

McPHAIL et al. (1998) berichten über das Auftreten einer hepatozellulären Toxikose bei 21 Hunden, nach einer unterschiedlich langen Carprofengabe über 5 bis 180 Tage. Die Tiere zeigten neben Veränderungen der Leberenzyme vor allem klinische Anzeichen von Vomitus, Diarrhoe, Lethargie und Inappetenz. Die Symptome verschwanden nach Absetzen des Medikaments und parallel durchgeführter Leberschutztherapie. Die genaue Ursache für die Leberschädigung durch NSAIDs ist unbekannt. Postuliert werden allergische Reaktionen der NSAID-Metaboliten mit Proteinen der Leber (BOELSTERLI et al. 1995). Die biliäre Exkretion der Carprofenmetaboliten kann ebenfalls zum Anstieg der Leberenzyme führen (RUBIO et al. 1980).

2.3.4 Klinische Anwendung

In Deutschland ist Carprofen unter dem Handelsnamen Rimadyl® erhältlich. Es ist zur Anwendung bei akuten und chronischen Schmerzzuständen des Bewegungsapparates, als präoperatives Analgetikum und zur postoperativen Schmerztherapie bei Hund, Katze und Rind zugelassen (NOLAN und REID 1993, MATHEWS 1996, PFIZER 2005). PADDLEFORD (1999) empfiehlt Carprofen auch zur intraoperativen analgetischen Anwendung. Carprofen kann als 5 %ige Injektionslösung verabreicht werden. Es besteht ebenfalls die Möglichkeit der oralen Applikation in Form von 20; 50 oder 100 mg Tabletten. Carprofen hat sich als Therapeutikum bei schmerzhaften Entzündungsprozessen, wie z.B. Analbeutel-, Ohren- oder Zahnentzündungen bewiesen (HENKE und ERHARDT 2001d). Auf Grund seiner nur selten auftretenden

Nebenwirkungen im Magen- und Darmtrakt, wird es gerne als Langzeittherapeutikum bei degenerativen Gelenkserkrankungen eingesetzt (NOLAN und REID 1993, MATHEWS 1996).

Die Dosierung für das Kaninchen liegt bei 4 – 5 mg/kg KGW alle 24 h (HENKE und ERHARDT 2001d).

2.4 Fentanyl

2.4.1 Chemische Struktur

Das Phenylpiperidinderivat Fentanyl (Phenyläthyl-propionyl-anilinopiperidin) ist ein synthetisches Opioid und als schwache Base bei physiologischem pH-Wert gut wasser- und lipidlöslich (EBERT et al. 2002, LÖSCHER 2006).

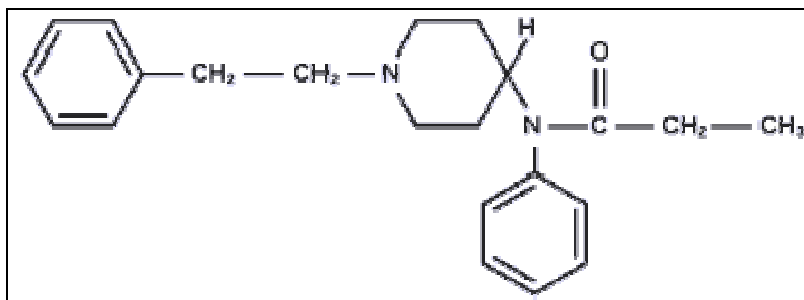


Abb. 3: Strukturformel des Fentanyl (Phenyläthyl-propionyl-anilinopiperidin)

2.4.2 Pharmakokinetik

Die Verabreichung von Fentanyl kann intravenös, intramuskulär, subkutan, transdermal und transmukosal erfolgen (ERHARDT et al. 2004, ACTIQ® FACHINFORMATION 2008). Die orale Applikation empfiehlt sich nicht, da Fentanyl auf Grund eines ausgeprägten First-pass-Effektes bereits bei der ersten Passage durch die Leber zu 60% inaktiviert wird (LARSEN 1999b). Nach intravenöser Applikation verteilt sich Fentanyl initial rasch in gut perfundierten Geweben wie Lunge, Nieren und Gehirn,

wobei die Lunge als wichtiges Speicherorgan fungiert (LEHMANN 1983). Basierend auf einer allmählichen Entleerung des Lungenpuffers folgt eine Verteilung auf weniger gut durchblutete Organe. Fentanyl kumuliert langsam im Skelettmuskel und im Fettgewebe, von wo aus der Wirkstoff sukzessiv in den Kreislauf abgegeben wird (FREYE 1991). Der lipophile Charakter des Fentanyl ermöglicht eine schnelle Passage der Blut-Hirn-Schranke. Da es jedoch nur in nicht-ionisierter Form die Blut-Hirn-Schranke durchdringen kann, erreicht lediglich 1% der Dosis die Bindungsstellen im ZNS (FREYE 1991). Bis zu 80% des Wirkstoffes werden an Plasmaproteine gebunden (LARSEN 1995). Mit zunehmender Ionisierung des Fentanylsalzes nimmt die Bindungskapazität ab. Die Biotransformation von Fentanyl findet zu 80 bis 90% in der Leber über Cytochrom-P450-3A4 statt (LARSEN 1999b, JANSSEN-CILAG 2004). Die Ausscheidung der Metaboliten erfolgt vorwiegend renal, wobei weniger als 10% der Dosis unverändert ausgeschieden werden (LARSEN 1995, JANSSEN-CILAG 2004).

Nach intravenöser oder intramuskulärer Applikation setzt die Wirkung von Fentanyl innerhalb von 1 bis 5 Minuten ein und hält für ca. 30 Minuten an (FREYE 1991). Beim Kaninchen lässt sich bereits 30 Sekunden nach intravenöser Injektion die maximale Konzentration der Substanz im Gehirn nachweisen, in der Skelettmuskulatur und in der Leber nach 5 Minuten und im Fettgewebe nach 30 Minuten (HESS et al. 1971). Die antinozizeptive Wirkung einer Dosis von 20 µg/kg hält nach HESS et al. (1971) beim Kaninchen ca. 30 Minuten lang an.

2.4.3 Pharmakodynamik

Wirkung auf das Nervensystem

Das synthetische Fentanyl ist ein analgetisch und sedativ wirkender reiner Opioid-Agonist und zeigt gegenüber dem natürlich vorkommenden Morphin eine über 100 mal stärkere Wirksamkeit, in Verbindung mit einer wesentlich kürzerer Wirkzeit (LARSEN 1995, FREY et al. 1996).

Opioide vermitteln ihre Wirkungen über die Aktivierung verschiedener Opioidrezeptoren, die der rhodopsinartigen Familie der GPCR (G-Protein-gekoppelte Rezeptoren) angehören. Die drei klassischen Opioidrezeptoren sind der µ-, κ- und δ- Rezeptor.

Von besonderer Bedeutung für die Antinozizeption bzw. für die Schmerzmodulation sind μ - und κ - Rezeptoren (FRIDERICHS und STRAßBURGER 2002, FREYE und LATASCH 2003). Fentanyl besitzt eine hohen Selektivität für μ -Rezeptoren (HALL und CLARKE 1991, FREY et al. 1996). μ -Rezeptoren werden im zentralen und peripheren Nervensystem exprimiert. Sie befinden sich auf allen Ebenen schmerzleitender Nervenbahnen: den peripheren sensorischen Nervenendigungen, den Spinalganglien, dem Hinterhorn des Rückenmarks, den Kerngebieten des Stammhirns, dem Hypothalamus, dem limbischen System und dem Cortex (JURNA 1992, FREYE 1999). Periphere μ -Rezeptoren finden sich zudem in hoher Konzentration in der glatten Muskulatur des Gastrointestinaltraktes und des Harnapparates (HENKE und ERHARDT 2001d).

Die Bindung von Fentanyl an prä- und/oder postsynaptisch lokalisierte μ -Rezeptoren führt zur Aktivierung von G_i -Proteinen, welche wiederum die Adenylatcyclase-Proteinkinase A-Signalkaskade inaktivieren. In Folge dessen können K^+ -Kanäle geöffnet und Ca^{2+} -Kanäle geschlossen werden. Es resultiert eine Hyperpolarisation der Zelle. Auf diese Weise kann prä- und postsynaptisch die Erregungsübertragung gehemmt und die Neurotransmitterfreisetzung in nachgeschalteten Neuronen reduziert werden. Insgesamt resultiert daraus eine Reduktion der Reizweiterleitung, was schließlich zu einer analgetischen Wirkung führt (FRIDERICHS und STRAßBURGER 2002, FREYE und LATASCH 2003). Kontinuierlicher, dumpfer Schmerz wird von Fentanyl besser gedämpft als scharfer, intermittierender. Entsprechend hohe Dosen schalten jedoch Schmerzen jeglicher Art vollständig aus (LARSEN 1995).

Wirkung auf das Kardiovaskuläre System

Nach LARSEN (1999b) sind die Auswirkungen von Fentanyl auf das Herz-Kreislauf-System als relativ gering einzustufen. Es zeigt keinen größeren Einfluss auf Blutdruck und Herzminutenvolumen. Fentanyl kann jedoch eine ausgeprägte Sinusbradykardie erzeugen, der durch Anticholinergika entgegengewirkt werden kann (PADDLEFORD und ERHARDT 1992b). Nach ERHARDT et al. (2004) korreliert diese Sinusbradykardie mit einer ausreichenden Analgesie und erlaubt daher intraoperativ eine sehr gute Steuerung des Fentanylbedarfs über die Herzfrequenz. Demzufolge ist die Verlangsamung des Pulses nach schmerzbedingten Tachykardien als therapeutischer Erfolg der Fentanylgabe zu betrachten. Bei Kaninchen beobachten

DHASMANA et al. (1982) eine 50 %ige Reduzierung der Herzfrequenz nach einer analgetisch und sedierend wirkenden Fentanyl-Dosierung von 25 µg/kg KGW intravenös.

Wirkung auf das Respiratorische System

Das Atemzentrum in der Medulla oblongata ist ein Bereich mit hoher µ-Rezeptordichte. Schon nach subanästhetischen Fentanyl-Dosierungen kann es zu einer ausgeprägten Atemdepression durch Heraufsetzen der Reizschwelle für die CO₂-Spannung im Blut kommen (LEHMANN 1983). Die atemdepressive Wirkung kann dabei länger anhalten als die analgetische und unter Umständen noch Stunden nach der Opioidverabreichung zu Komplikationen führen (PADDLEFORD und ERHARDT 1992b). Bei wiederholten Applikationen kumuliert der atemdepressive Effekt. Begleitend können sich über einen erhöhten Vagotonus Bronchospasmen einstellen (FREY et al. 1996, LASCELLES 2001, LÖSCHER 2006). Werden Dosen zwischen 1,5 und 5 µg/kg KGW an wachen Kaninchen verabreicht, lassen sich Änderungen der Atemfrequenz und des Atemminutenvolumens um mehr als 50% beobachten. Begleitend fallen der arterielle Sauerstoffpartialdruck und der pH-Wert ab, der Kohlendioxidpartialdruck ist signifikant erhöht (DHASMANA et al. 1982).

Sonstige Wirkungen

Die opiat-spezifischen Wirkungen des Fentanyls an der glatten Muskulatur führen im Gastrointestinaltrakt über eine reduzierte Peristaltik, in Zusammenhang mit einem gehemmten Defäkationsreflex, zur Obstipation. Im Harntrakt kommt es durch Tonus-erhöhung der ableitenden Harnwege und Hemmung des Harnblasenentleerungsreflexes zu Miktionsstörungen (JURNA 1992, FREY et al. 1996, LASCELLES 2001).

Unter dem Einfluss von Fentanyl kann es, als Ausdruck gesteigerter dopaminerger Transmission im Striatum, zu einer Erhöhung der Skelettmuskelspannung (Rigor) einschließlich Thoraxsteife mit atemungshemmender Wirkung und Muskelzuckungen (Myoklonien) bis hin zur ausgeprägten Muskelstarre (Katatonie) kommen (JURNA 1992, FREY et al. 1996, LASCELLES 2001, JANSSEN-CILAG 2004).

Alle Effekte von Fentanyl sind durch den Opiatantagonisten Naloxon reversibel (FREY et al. 1996).

2.4.4 Klinische Anwendung

In Deutschland wird Fentanyl für die Humanmedizin als Injektionslösung zur intravenösen oder intramuskulären Applikation, als transdermales Membranpflaster und als Lutscher zur transmukosalen Verabreichung angeboten (z.B. Fentanyl-Janssen[®], Fentanyl Curamed[®], DUROGESIC-Pflaster[®], Actiq[®]). Alle Darreichungsformen unterliegen dem Betäubungsmittelgesetz.

Fentanyl eignet sich neben Alfentanil und Sufentanil besonders gut für Narkosezwecke (LARSEN 1995). In der Neuroleptanalgesie wird Fentanyl zusammen mit Droperidol oder Fluanison verwendet (FREY et al. 1996). Zusammen mit Benzodiazepinen (Diazepam, Midazolam, Clonazepam) kann Fentanyl zu einer Ataranalgesie kombiniert werden (FLECKNELL und MITCHELL 1984, ERHARDT et al. 1987) und mit Hypnotika der Imidazolreihe (Etomidat, Metomidat) oder Propofol zur Hypnoanalgesie (PADDLEFORD und ERHARDT 1992b). Auf Grund seiner guten Steuerbarkeit wird es gerne als analgetische Komponente im Rahmen einer „Balanced Anaesthesia“ eingesetzt (PADDLEFORD und ERHARDT 1992b). Zur Aufrechterhaltung der Analgesie bei längeren Eingriffen ist es sinnvoll, Fentanyl zu infundieren. Durch seine kurze Wirkdauer ist es bei systemischer Injektion für die postoperative Schmerztherapie nicht geeignet (ERHARDT et al. 2004, LÖSCHER 2006). HENKE und ERHARDT (2001d) empfehlen die Anwendung des transdermalen Fentanyl-Pflasters zur prä- und postoperativen Analgesie am Tier. Auch GELLASCH et al. (2002) beschreiben den Einsatz des Membranpflasters zur postoperativen Analgesie für Hund und Katze.

Für länger andauernde chirurgische Eingriffe am Kaninchen empfehlen HABERSTROH und HENKE (2004) eine Fentanyldosierung von 0,01 – 0,02 mg/kg KGW/h i.v. im Rahmen einer Midazolam-Ketamin-Fentanyl-Anästhesie bzw. 0,01 – 0,02 mg/kg KGW i.v. als Bolus zu einer Propofol-Anästhesie. SCHALL (2005) gibt eine Dosierungsempfehlung für Fentanyl am Kaninchen von 0,007 – 0,02 mg/kg KGW.

2.5 Ketamin

2.5.1 Chemische Struktur

Ketamin wurde erstmals 1963 synthetisiert und findet seit 1970 vielfach Anwendung in der Veterinärmedizin. Es ist ein Cyclohexanonderivat (PADDLEFORD und ERHARDT 1992b). Seine chemische Formel lautet 2-(o-chlorophenyl)-2-(methylamino)cyclohexanon. Ketamin ist ein Razemat. Dem S-(+)-Enantiomer wird eine zwei- bis viermal stärkere analgetische und hypnotische Wirkung als dem R-(-)-Enantiomer von Ketamin zugeschrieben, da das S-(+)-Enantiomer etwa dreimal stärker an die Phencyclidin-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptors bindet als das R-(-)-Enantiomer (FREYE et al. 1994, PFENNINGER 1994, HABERSTROH und HENKE 2004). In wässriger Lösung liegt der pH-Wert von Ketamin zwischen 3,5 und 5,5 (WRIGHT 1982, SHORT 1987).

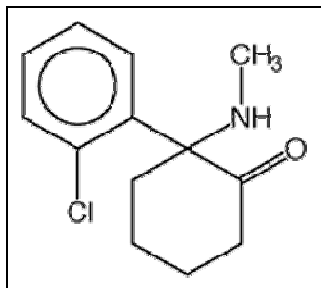


Abb. 4: Strukturformel des Ketamin (2-(o-chlorophenyl)-2-(methylamino)cyclohexanon)

2.5.2 Pharmakokinetik

Ketamin kann intravenös, intramuskulär und subkutan verabreicht werden (WRIGHT 1982). Nach PADDLEFORD und ERHARDT (1992b) wird Ketamin auch über die Mundschleimhaut resorbiert. Auf Grund seiner hohen Lipidlöslichkeit wird die Substanz schnell und vollständig resorbiert (LARSEN 1995). Die Bioverfügbarkeit liegt bei über 90%, woraus auch der schnelle Wirkungseintritt resultiert (FREY et al. 1996). Es findet eine zügige Verteilung im ganzen Körpergewebe statt, wobei die höchsten Konzentrationen in Hirn, Leber, Lunge und Fett gemessen werden

(SCHMID 1980, PLUMB 1999). Nach PADDLEFORD und ERHARDT (1992b) kommt es beim Hund und bei der Katze nach intravenöser Injektion innerhalb von 30 – 90 Sekunden zum Wirkungseintritt und zu einer Wirkdauer von 3 – 10 Minuten. Nach intramuskulärer Injektion stellt sich die Wirkung erst nach 10 – 15 Minuten ein, hält dafür aber 20 – 30 Minuten lang an. Die Wirkungsdauer wird eher durch die Umverteilung in die Muskulatur und ins Fett, als durch die Metabolisierung bestimmt (WIEBER et al. 1975, WRIGHT 1982). Aus diesem Grunde kann eine Nachdosierung von Ketamin durch Kumulation zu einem langen „hang-over“ (allgemeine Depression) in der postanästhetischen Phase führen (PADDLEFORD und ERHARDT 1992b, FREY et al. 1996). Die Plasmabindung ist abhängig vom pH-Wert des Blutes. Unter einem Wert von 7,4 nimmt der albumingebundene Anteil des Ketamin ab, über einem Wert von 7,4 steigt er an. Da bei sinkendem pH-Wert jedoch auch die Konzentration der nicht-ionisierten Form fällt, kommt es auch beim Vorliegen azidotischer Verhältnisse nicht zur Veränderung der Ketaminkonzentration im Gewebe (DAYTON et al. 1983). Ketamin erreicht im Hirngewebe etwa 6,5-fach höhere Konzentrationen als im Plasma (ADAMS und WERNER 1997). Die Metabolisierung von Ketamin ist nicht bei allen Tierarten gleich (SCHMID 1980). Hauptsächlich findet die Verstoffwechslung in der Leber durch Cytochrom P₄₅₀ statt. Durch Demethylierung und Hydroxylierung entstehen die Hauptmetaboliten Norketamin und Dehydronorketamin (FREY et al. 1996, ADAMS und WERNER 1997). Die Ausscheidung erfolgt schnell und überwiegend über die Nieren (WRIGHT 1982, PADDLEFORD und ERHARDT 1992b, ADAMS und WERNER 1997).

2.5.3 Pharmakodynamik

Wirkung auf das Nervensystem

Ketamin ist kein Narkotikum im klassischen Sinne (LÖSCHER 2006). Es wird als „dissoziatives Anästhetikum“ bezeichnet, da es durch seine ZNS-Wirksamkeit sowohl stimulierende als auch dämpfende Wirkungen hervorruft (PADDLEFORD und ERHARDT 1992b, FREY et al. 1996, LÖSCHER 1997). Äußere Reize werden zwar über die Sinnesorgane aufgenommen und unverändert weitergeleitet, vom Gehirn aber nicht mehr entsprechend verarbeitet. Es kommt zur Unterbrechung des Informa-

tionsflusses zwischen dem thalamischen und dem limbischen System (WRIGHT 1982, FREY et al. 1996). Es stellen sich Bewusstlosigkeit, Analgesie und Katalepsie ein. Der kataleptische Zustand wird eher durch eine zentralnervöse Erregung als durch eine Depression hervorgerufen (PADDLEFORD und ERHARDT 1992b). Bei Überdosierungen kann es zu zentralen Erregungen bis hin zu Krämpfen kommen (LÖSCHER 2006).

Als entscheidender und klinisch relevanter Wirkmechanismus sind die Effekte an der Phencyclidin-Bindungsstelle des N-Methyl-D-Aspartat(NMDA)-Rezeptorkomplexes im ZNS zu werten. Der NMDA-Rezeptor ist ein komplexer Subtyp des Glutamatrezeptors und verfügt über mehrere Bindungsstellen. Ketamin führt am NMDA-Rezeptor zu einer nicht-kompetitiven Hemmung der Glutamatwirkung (HIROTA und LAMBER 1996, ADAMS und WERNER 1997). Die Entstehung einer zentralen Sensibilisierung wird durch seine Inaktivierung verhindert und die nozizeptive Transmission moduliert (LAMONT 2000). Zusätzlich interagiert Ketamin mit der Phencyclidin-Bindungsstelle, was zu einer signifikanten Reduktion der NMDA-Rezeptor-Aktivität führt (HIROTA und LAMBER 1996). Ketamin verhindert im ZNS die GABA-Freisetzung und erhöht somit den zentralnervösen Hemmmechanismus durch die Wirkung des GABA-Systems. Unter Ketamineinfluss werden neuronale Transportvorgänge für Substanzen wie Serotonin, Dopamin und Norepinephrin blockiert (SCHMID 1980, PADDLEFORD und ERHARDT 1992b).

In verschiedenen Studien wurde die Interaktion von Ketamin mit Opiatrezeptoren untersucht. Trotz abweichender Befunde überwiegen die Hinweise auf eine zumindest teilweise Vermittlung der analgetischen und dysphorischen Ketaminwirkungen über Opiatrezeptoren. Diese Vermutung wird durch eine antagonistische Wirkung vom Opioidantagonisten Naloxon auf Ketamin gestützt (FINCK und NGAI 1982, WRIGHT 1982, FREYE et al. 1994, ADAMS und WERNER 1997). Eine definitive Zuordnung zu einem der bekannten Subtypen der Opiatrezeptoren ist bislang nicht möglich. Derzeit wird die vorwiegende Wirkung auf κ -Rezeptoren diskutiert, was mit einer Erklärung für die psychomimetischen Wirkungen von Ketamin einherginge. Einflüsse auf die μ - und δ -Rezeptoren sind jedoch ebenfalls wahrscheinlich (HIROTA und LAMBER 1996, ADAMS und WERNER 1997).

Wirkung auf das Kardiovaskuläre System

Im Gegensatz zu anderen Anästhetika führt Ketamin zu einer Stimulation des Herz-Kreislauf-Systems. Das zeigt sich in einer Erhöhung der Herzfrequenz, der Herzauswurfleistung und des mittleren arteriellen Druckes. Der Hauptmechanismus scheint in einer zentralen Sympathikusaktivierung zu liegen (LARSEN 1995). Im Zuge der Herzfrequenzerhöhung kommt es zu einem deutlichen Anstieg des myokardialen Sauerstoffverbrauchs (PADDLEFORD und ERHARDT 1992b). Die positive inotrope und chronotrope Wirkung des Ketamin auf den Herzmuskel führt in Zusammenhang mit einer leichten Vasopression zu einer kurzzeitigen Blutdrucksteigerung sowie zu verstärkter Blutungsneigung (FREY et al. 1996). Die positiv inotrope Wirkung kann nach PADDLEFORD und ERHARDT (1992b) auf einer Veränderung des intrazellulären cAMP beruhen. Ketamin besitzt zusätzlich antiarrhythmische Eigenschaften (WRIGHT 1982, PADDLEFORD und ERHARDT 1992b).

Wirkung auf das Respiratorische System

Ketamin verursacht eine dosisabhängige Atemdepression, in deren Folge es nach der Inspiration zu einer längeren Atempause kommen kann. Diese Situation wird auch als apnoische Atmung bezeichnet (PADDLEFORD und ERHARDT 1992b, MUIR 1993). Es stellt sich in der Regel eine flache, unregelmäßige Atmung ein, die mit einem leichten Anstieg des arteriellen CO₂-Partialdrucks sowie mit einem Abfall des arteriellen O₂-Partialdrucks einhergeht (WRIGHT 1982). SASAO et al. (1996) konnten in Untersuchungen an Kaninchen Hinweise darauf finden, dass das Atemzentrum direkt durch Ketamin gedämpft wird, das Ausmaß der Atemdepression aber durch den Chemorezeptorreflex begrenzt bleibt.

Ketamin fördert den Speichelfluss und die Sekretion in den Atemwegen, was wiederum zu Behinderungen der Atmung und zur Aspiration von Speichel führen kann. Da die Reflexe von Larynx und Pharynx nicht unterdrückt werden sind Laryngo- und Bronchospasmen sowie Husten häufig die Folge. Eine anticholinerge Prämedikation ist in diesem Zusammenhang empfehlenswert, wobei Glycopyrolat besser geeignet ist als Atropin, da es die Herzfrequenz nicht so stark erhöht wie das Atropin (PADDLEFORD und ERHARDT 1992b).

Für kleine Nagetiere stellt die Abhängigkeit der Ketaminwirkung von seiner Dosierung ein Problem dar, da bei ihnen das Erreichen einer relevanten chirurgischen Anästhesietiefe hohe Dosen Ketamin verlangt, was zu massiven Atemdepressionen führen kann (FLECKNELL 1996).

Sonstige Wirkungen

In Abhängigkeit von Dosierung und Tierart bewirkt Ketamin über zentrale Mechanismen einen erhöhten Muskeltonus bei gleichzeitiger motorischer Antriebslosigkeit. Dieser Zustand wird als Katalepsie bezeichnet. Bei Hund und Pferd können initiale Erregungszustände bis hin zu Krämpfen auftreten (LÖSCHER 2006).

Reflexe, wie z.B. der Lid- und Cornealreflex bleiben unter Ketamingabe unangetastet (PADDLEFORD und ERHARDT 1992b, FREY et al. 1996).

Ketamin wirkt nur gering viszeral analgetisch, die somatische Analgesie ist jedoch ausgeprägt (ADAMS und WERNER 1997). So kann es bei abdominalen Eingriffen bei ungenügender Anästhesie zu Schmerzreaktionen der Tiere kommen, während sie einen peripheren Stimulus tolerieren (FLECKNELL 1994).

Durch seinen sauren Charakter kann es bei intramuskulärer Injektion zu schmerzhaften Gewebsirritationen kommen, die jedoch nicht zu Problemen wie Schwellungen oder Nekrosen führen (WRIGHT 1982, SHORT 1987).

2.5.4 Klinische Anwendung

Ketamin ist als Lösung in 1 %-, 5 %- und 10 %iger Konzentration erhältlich, wobei in der Veterinärmedizin die 10 %ige Lösung am gebräuchlichsten ist.

Ketamin ist ein schnell wirkendes Hypnoanalgetikum, das in der Veterinärmedizin häufig, insbesondere in Kombination mit anderen Substanzen, eingesetzt wird (FREY et al. 1996). Seine analgetische Potenz ist für kleinere chirurgische Eingriffe von bis zu 10minütiger Dauer ausreichend. An der Serosa bzw. im Viszeralbereich ist die analgetische Wirkung des Ketamin jedoch als mangelhaft anzusehen (PADDLEFORD und ERHARDT 1992b, MUIR 1993). Eine bessere Allgemeinanästhesie und Muskelrelaxation sowie geringere Salivation lassen sich durch die Kombination mit Xylazin, Neuroleptika (z.B. Azepromazin) oder Benzodiazepinen (z. B. Diazepam)

erzielen. Auch Medetomidin eignet sich sehr gut zur Kombination mit Ketamin, wodurch sich bei Hund, Katze, Pferd, Wiederkäuer, Schwein, Kaninchen, Meerschweinchen und kleinen Nagetieren sehr gute anästhetische Ergebnisse erzielen lassen (HALL und CLARKE 1991, FLECKNELL 1996). Ketamin ist mit allen gängigen Inhalationsanästhetika kompatibel (PADDLEFORD und ERHARDT 1992b).

Da Ketamin den cerebralen Blutfluss sowie den intracranialen Druck erhöht, sollte es an Patienten mit cerebralem Trauma oder intracraniellen Neubildungen ohne besondere Indikation nicht angewandt werden (BONATH und ERHARDT 1990, FREY et al. 1996). Auf Grund seiner Konvulsionen provozierenden Eigenschaften sollte Ketamin bei Epileptikern ebenso wenig eingesetzt werden wie an myokardgeschädigten Patienten, da es durch die Erhöhung der Herzfrequenz zu einem deutlichen Anstieg des myokardialen Sauerstoffbedarfs kommt (WRIGHT 1982, LARSEN 1995).

SCHRIFTTUM

Anästhetikum	Dosis (mg/kg KGW)	Applikation	Anmerkung	Literaturquelle
Ketamin + Midazolam	30,0 2,0	i.m.	gute Sedation, keine chirurgische Toleranz, da insuffiziente Analgesie	HABERSTROH u. HENKE 2004
Ketamin Diazepam	30,0 5,0	i.m. (getrennte Applikation)	gute Sedation, keine chirurgische Toleranz, da insuffiziente Analgesie	HABERSTROH u. HENKE 2004
Ketamin + Xylazin	50,0 - 70,0 4,0 - 5,0	i.m.	lange "hang-over"-Phase, (bis zu 10 h), Analgesie unzufriedenstellend, Nach- dosierung nur i.v.(ca. 1:4 verdünnt, nach Wirkung)	SEDGWICK et al. 1992
Ketamin + Medetomidin	35,0 0,25	i.m.	tiefere Anästhesie, Intubation möglich	ERHARDT et al. 2004, ASTNER 1998
S-(+)Ketamin + Medetomidin + Metamizol	17,0 0,25 30,0	i.m.	für chirurgische Eingriffe von ca. 30 min OP-Dauer	HABERSTROH u. HENKE 2004
<u>Sedation:</u> Ketamin+ Midazolam	30,0 1,0 - (2,0)	i.m.	für längere chirurgische Eingriffe	HABERSTROH u. HENKE 2004
<u>Aufrechterhaltung:</u> Ketamin + Midazolam + Fentanyl	50,0/h 3,0 - (4,0)/h 0,01 - 0,02/h	i.v.		

Tab. 1: Ketamin-Kombinationen für das Kaninchen

2.6 Medetomidin

2.6.1 Chemische Struktur

Medetomidin, 4-[1-(2,3-dimethylphenyl)ethyl]-1H-Imidazol, ist ein Imidazol-Derivat und ein hochspezifischer α_2 -Adrenozeptor-Agonist, der in zwei optisch aktiven Enantiomeren vorliegt. Das d-Enantiomer, Dexmedetomidin, ist primär für die α_2 -spezifische Aktivität verantwortlich (VIRTANEN 1989, HALL und CLARKE 1991).

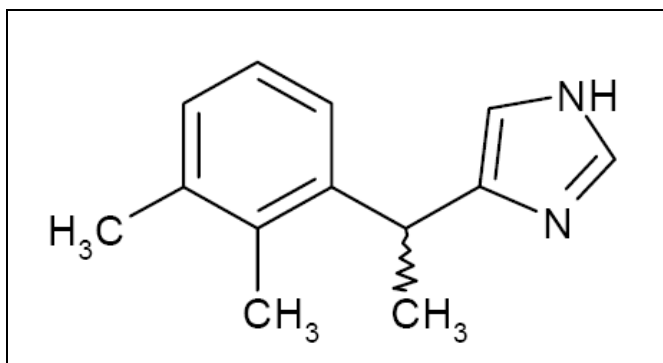


Abb. 5: Strukturformel des Medetomidin (4-[1-(2,3-dimethylphenyl)ethyl]-1H-Imidazol)

2.6.2 Pharmakokinetik

Die Verabreichung von Medetomidin kann sowohl intramuskulär, intravenös als auch subkutan erfolgen. Eine sublinguale (transmukosale) Applikation ist auf Grund der guten Resorptionsfähigkeit der Schleimhäute ebenfalls möglich. Von einer oralen Gabe ist jedoch im Hinblick auf den schnellen Metabolismus durch die Leber abzuraten (STENBERG 1989, VAINIO 1989).

Die Resorption und Verteilung der lipophilen Medetomidinmoleküle erfolgt sehr schnell. Im Plasma liegt Medetomidin nur zu 15% in ungebundener Form vor. Der Großteil der Substanz ist proteingebunden und inaktiv (SALONEN 1989, HEAVNER 1997). Bei Hund und Katze können maximale Plasmakonzentrationen 15 bis 30 Minuten nach intramuskulärer Injektion gemessen werden. An Ratten konnte nach subkutaner Applikation bereits nach 10 Minuten die höchste Wirkstoffkonzentration im Plasma nachgewiesen werden (FISH 1997). Die Halbwertszeit von Medetomidin richtet sich nach Tierart und Applikationsweise und liegt zwischen 1 und 1,5 Stunden

(SALONEN 1989). Anzeichen einer Sedation stellen sich 3 bis 15 Minuten nach intramuskulärer Applikation ein (SALONEN 1989).

Die Metabolisierung von Medetomidin erfolgt in erster Linie durch Biotransformation in der Leber, wobei es durch hepatische Monooxygenasen hydroxyliert und nachfolgend größtenteils oxidiert oder mit Glukuronsäure konjugiert wird. Die Metaboliten werden hauptsächlich über die Nieren und nur zu einem geringen Teil über die Fäzes ausgeschieden (SALONEN 1989, SCHMIDT-OECHTERING und BECKER 1992, HEAVNER 1997).

2.6.3 Pharmakodynamik

Wirkung auf das Nervensystem

Medetomidin bindet an α -Adrenorezeptoren im ZNS und im peripheren Gewebe, wobei es eine 1620-fach höhere Affinität zu α_2 -Rezeptoren als zu α_1 -Rezeptoren aufweist (ERHARDT et al. 2004). Medetomidin hemmt sowohl die Ausschüttung von Neurotransmittern wie Noradrenalin, Dopamin oder Serotonin, aber es vermindert auch deren Turnover (VAINIO 1989, VIRTANEN 1989). Die Stimulation von α_2 -Rezeptoren führt zu Sedation, Analgesie, Muskelrelaxation und Anxiolyse, jedoch sind auch unerwünschte Wirkungen wie Hypotension, Hypothermie und Bradykardie auf ihre Stimulation zurückzuführen (SCHMIDT-OECHTERING und BECKER 1992). Die sedative Wirkung wird über zentrale α_2 -Rezeptoren vermittelt, die vor allem im Nucleus coeruleus in der Formatio reticularis des Hirnstammes lokalisiert sind. Als Folge der Aktivierung von präsynaptischen Rezeptoren kommt es zu einer reduzierten Freisetzung von Noradrenalin und die Tiere zeigen eine Sedation (CULLEN 1999, SINCLAIR 2003).

Die Analgesie wird hauptsächlich über die Aktivierung von α_2 -Adrenorezeptoren im Dorsalhorn des Rückenmarks, aber auch im Hirnstamm vermittelt (CULLEN 1999). Mit der Aktivierung des Membran-assoziierten G-Proteins kommt es zu einer Öffnung von Kaliumkanälen und einem Kaliumausstrom aus der Zelle. Das führt zu einer Hyperpolarisation der Zelle, die dadurch unempfindlich für exzitatorische Inputs wird (SINCLAIR 2003). Nach KO et al. (1997) ist die alleinige analgetische Potenz des Medetomidin für größere oder sehr schmerzhaft chirurgische Eingriffe nicht ausrei-

chend und muss daher mit anderen Anästhetika bzw. Analgetika (z.B. Ketamin, Propofol oder Opioide) kombiniert werden (SINCLAIR 2003). Die sedative Wirkung hält beim Kleintier durchschnittlich 3 Stunden an, die analgetische Wirkung hingegen dauert nur ca. 30 – 45 Minuten (ERHARDT et. al 2004). Eine Dosiserhöhung führt nicht zu einer tieferen Sedation (ERHARDT et. al 2004), sondern zu einer verlängerten Wirkungsdauer (VAINIO 1989) und zu einer Verstärkung der kardiovaskulären Nebenwirkungen. Aus diesem Grunde sollte Medetomidin nicht nachdosiert werden (SINCLAIR 2003).

Wirkung auf das Kardiovaskuläre System

Medetomidin führt zu Beginn der Narkose bei verschiedenen Tierarten (z.B. Hund, Katze, Ratte, Pferd) zu einem biphasischen Blutdruckverlauf. Initial stellt sich durch Stimulation postsynaptischer α_2 -Rezeptoren in der glatten Muskulatur der Blutgefäße eine Hypertension ein, deren Dauer abhängig von der Dosierung und der Applikationsart ist. Je höher die Medetomidindosierung ist, desto ausgeprägter ist die Aktivierung peripherer α_2 -Rezeptoren und damit auch das Ausmaß der Vasokonstriktion und der Hypertension. Eine intravenöse Injektion führt zu einer deutlicheren Hypertension als eine intramuskuläre Applikation (VAINIO und PALMU 1989). Im weiteren Narkoseverlauf nimmt die periphere Wirkung des α_2 -Agonisten ab und es kommt durch die Stimulation zentraler α_2 -Rezeptoren und der damit einhergehenden hemmenden Wirkung auf den Sympathikus wieder zum Blutdruckabfall bis in hypotensive Bereiche (VAINIO und PALMU 1989, SCHMIDT-OECHTERING und BECKER 1992, SINCLAIR 2003). Nach BLUM et al. (1992) reagieren Kaninchen auf eine Medetomidin-gabe nicht mit einem biphasischen Blutdruckverlauf. Bei ihnen entwickelt sich eine Hypotension ohne eine vorausgehende Hypertension. Als weitere Nebenwirkung stellt sich unmittelbar nach einer Medetomidininjektion eine nicht dosisabhängige, zentral bedingte Bradykardie ein (PADDLEFORD und ERHARDT 1992a, SCHMIDT-OECHTERING und BECKER 1992), der recht gut durch eine 20minütig vorhergehenden Applikation von Anticholinergika entgegen getreten werden kann (ERHARDT et al. 2004). VAINIO und PALMU (1989) beobachteten nach Medetomidin-gabe teilweise Sinus-Arrhythmien und Atrioventrikular-Blöcke zweiten Grades.

Wirkung auf das Respiratorische System

Medetomidin kann tierartlich unterschiedlich zu einer deutlichen Atemdepression führen, die durch die Anwesenheit anderer atemdepressiver Substanzen noch verstärkt wird (ERHARDT et al. 2004). Beim Kaninchen ist nach der Applikation sedierend wirkender Dosen von Medetomidin ein deutlicher Abfall der Atemfrequenz und des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks zu beobachten (BLUM et al. 1992).

Sonstige Wirkungen

Die muskelrelaxierende Wirkung des Medetomidin entsteht durch Inhibition der inter-neuronalen Reizübertragung im Rückenmark (PADDLEFORD und ERHARDT 1992a, ERHARDT et al. 2004). Daraus resultierend kommt es in hohen Dosierungen beim Hund zum Verlust des Stehvermögens bzw. zur Immobilisation. Sedation und Immobilisation können zu einem Verlust des Reaktionsvermögens auf schmerzhafte Reize führen, so dass in jedem Fall konsequent auf eine sichere Analgesie geachtet werden muss (LÖSCHER 2006).

Medetomidin kann bei Hund und Katze binnen weniger Minuten eine Emesis auslösen, indem es die α_2 -Rezeptoren in der Chemorezeptortriggerzone der Medulla oblongata aktiviert. Aus diesem Grund lässt sich das Erbrechen auch nicht durch einen vorangestellten Nahrungsentzug unterbinden (VAINIO 1989, YOUNG et al. 1990, SCHMIDT-OECHTERING und BECKER 1992).

Medetomidin verursacht zudem, durch seine Einflussnahme auf das Temperaturegulationszentrum im Hypothalamus und der Ausbildung einer peripheren Vasokonstriktion, eine Hypothermie, die besonders bei Nagern und Kaninchen zu beachten ist (VAINIO 1989, BLUM et al. 1991, HEAVNER 1997).

Angst, Aufregung und Schmerzen führen zu einer Ausschüttung von endogenen Katecholaminen. Diese interferieren mit dem α_2 -Agonisten und es kommt zu einer ungenügend ausgeprägten Sedation. Darum sollte Medetomidin immer in einer ruhigen Umgebung appliziert werden (SINCLAIR 2003).

Medetomidin lässt sich in seiner Wirkung durch den α_2 -Adrenozeptorantagonisten Atipamezol (Antisedan®) antagonisieren (VIRTANEN 1989).

2.6.4 Klinische Anwendung

Medetomidin ist in Deutschland unter dem Handelsnamen Domitor[®] als 0,1 %ige Lösung erhältlich. Als Sedativum und Analgetikum ist es in der Tiermedizin zur Anwendung beim Hund und der Katze zugelassen (ERHARDT et al. 2004). Medetomidin findet jedoch auch bei anderen Tierarten, wie z.B. beim Schwein und den verschiedensten kleinen Heim- und Labortieren erfolgreichen Einsatz (BLUM et al. 1992, FLECKNELL 1996). Besonders in Kombination mit Ketamin oder Propofol, aber auch mit Opioiden und als Ergänzung mit Inhalationsanästhetika, lässt sich eine gute Allgemeinanästhesie erzeugen (SCHMIDT-OECHTERING und BECKER 1992). Es ist zu berücksichtigen, dass Medetomidin die Wirkung anderer Anästhetika erheblich potenzieren kann (ERHARDT et al. 2004). Für eine zuverlässige Anästhesie beim Kaninchen empfehlen ASTNER (1998) und ERHARDT et al. (2004) 0,25 mg/kg KGW Medetomidin in Kombination mit 35 mg/kg KGW Ketamin intramuskulär. HABERSTROH und HENKE (2004) empfehlen für chirurgische Eingriffe am Kaninchen von ca. 30 Minuten Länge die Kombination von S-(+)-Ketamin (17,0 mg/kg KGW), Medetomidin (0,25 mg/kg KGW) und Metamizol (30,0 mg/kg KGW) intramuskulär. Nach BLUM et al. (1992) führt beim Kaninchen die intramuskuläre Verabreichung von 0,25 mg/kg KGW bzw. 0,5 mg/kg KGW Medetomidin nach ca. 6 Minuten zum Verlust des Stellreflexes für durchschnittlich 2 bis 2,5 Stunden.

2.7 Isofluran

2.7.1 Chemische Struktur

Bei Isofluran handelt es sich um 1-Chloro-2,2,2-Trifluoroethyl-difluormethyl-ether, einem halogenierten Methylether. Es ist ein Strukturisomer von Enfluran (FREY et al. 1996).

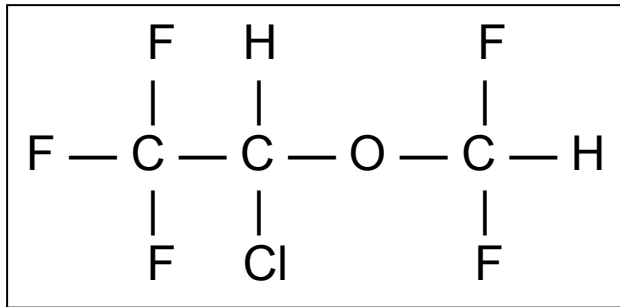


Abb. 6: Strukturformel des Isofluran (1-Chloro-2,2,2-Trifluoroethyl-difluormethylether)

Sein Molekulargewicht beträgt 184,5 Dalton. Es hat bei 25°C ein spezifisches Gewicht von 1,5 g/ml. Der Siedepunkt liegt bei 48,5°C, wodurch es bei Zimmertemperatur als klare, farblose Flüssigkeit mit ätherartigem Geruch vorliegt (PADDLEFORD und ERHARDT 1992b, MUIR et al. 1995). Auf Grund der Halogenierung mit fünf Fluor- und einem Chloratom ist es eine chemisch sehr stabile Substanz, d.h. sie bedarf keiner konservierenden oder stabilisierenden Zusätze. Isofluran ist nicht explosiv und in zur Narkose gebräuchlichen Konzentrationen nicht entflammbar (EGER 1981, JANTZEN 1990).

2.7.2 Pharmakokinetik

Im Vergleich mit anderen Inhalationsanästhetika hat Isofluran einen sehr niedrigen Blut/Gas-Löslichkeitskoeffizienten. Somit können schnell hohe Partialdrücke im Blut erreicht werden, was den Partialdruckausgleich zwischen Blut und Gewebe und die Diffusion des Narkotikums in das Gehirn beschleunigt. Als Resultat sind hohe An- und Abflutungsgeschwindigkeiten zu verzeichnen. Durchschnittlich werden für die Anästhesieeinleitung drei bis fünf Minuten benötigt. Die Aufwachphase liegt häufig unter fünf Minuten (STEFFEY et al. 1977, PADDLEFORD und ERHARDT 1992b, HUBBELL 1993a, MUIR 1993).

Isofluran wird im Körper nur minimal metabolisiert. Die Menge der von EGER (1981) im Urin nachgewiesenen Metaboliten liegt unter 0,2%. Bei den Metaboliten handelt es sich um atoxische, organische Trifluoressigsäure und anorganisches Fluor. Über 95% des inhalierten Isofluran werden wieder unverändert über die Lungen abgegeben (JANTZEN 1990).

Auf Grund der kurzen An- und Abflutungszeiten sowie der raschen Elimination ist der Anteil des Isofluran an der postoperativen Analgesie nur sehr gering (EGER 1981).

2.7.3 Pharmakodynamik

Wirkung auf das Nervensystem

Isofluran verfügt über eine gute hypnotische und muskelrelaxierende Wirkung (ALEF und OECHTERING 2003). Sein Wirkmechanismus basiert sowohl auf der Blockade von Acetylcholin- und NMDA-Rezeptoren als auch auf der Aktivierung von GABA-Rezeptoren (MING et al. 2002). In Abhängigkeit von seiner Dosierung führt Isofluran zu einer generalisierten Dämpfung des gesamten ZNS. Es provoziert jedoch selbst unter hohen Dosierungen weder Konvulsionen noch neurogene Anfälle (EGER 1981, HUBBEL 1993a). Auch Muskelzuckungen und Exzitationen werden bei Hund und Katze unter Isoflurananästhesie nicht beobachtet (PADDLEFORD und ERHARDT 1992b). Wie unter allen anderen Inhalationsnarkotika, kommt es auch unter Isofluran durch eine Vasodilatation zu einer Erhöhung des zerebralen Blutflusses und damit zur Erhöhung des intracranialen Druckes. Isofluran scheint über die Senkung der kortikalen elektrischen Aktivität und des zerebralen Stoffwechsels einen hirnpotektiven Effekt bei Hypoxie und Ischämie zu besitzen. So stellt Isofluran das Mittel der Wahl dar, wenn Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma oder intracranialen Umfangsvermehrungen einer Inhalationsnarkose unterzogen werden sollen (LUDDERS 1992).

Wirkung auf das Kardiovaskuläre System

Isofluran besitzt in klinisch relevanten Konzentrationen nur geringe depressive Eigenschaften auf das Herz-Kreislauf-System. Isoflurankonzentrationen von einfacher oder doppelter MAC beeinflussen das Myokard nur minimal (PADDLEFORD und ERHARDT 1992b, HUBBEL 1993a). Auch wenn Isofluran unter klinisch gebräuchlichen Konzentrationen nicht zu einer Kardiodepression führt, kommt es dennoch zu einer dosisabhängigen Blutdrucksenkung durch Verminderung des peripheren Gefäßwiderstandes (EGER 1981, HELLEBREKERS 1986, PADDLEFORD und

ERHARDT 1992b). Trotz des Blutdruckabfalls ist die periphere Gewebsperfusion ausreichend gewährleistet (PADDLEFORD und ERHARDT 1992b). Obwohl es den myokardialen Sauerstoffverbrauch und den koronaren Gefäßwiderstand senkt, bleibt die koronare Blutflussrate in etwa gleich (ERHARDT et al. 2004). Unter Isofluran bleibt der Herzrhythmus stabil, da es die Reizleitung in den His-Purkinje Fasern nicht verändert (EGER 1981, PADDLEFORD und ERHARDT 1992b). Wie andere Inhalationsanästhetika auch, verzögert Isofluran die vasokonstriktorische Reizantwort auf hypoxische Zustände (EGER 1981).

Wirkung auf das Respiratorische System

Isofluran wirkt wie andere potente Inhalationsnarkotika, in Abhängigkeit von seiner Dosierung, atemdepressiv. Diese Eigenschaft basiert auf einer zentralen Depression respiratorischer Neurone der Medulla oblongata (HIKASA et al. 1997) und wird sichtbar im Anstieg des Kohlendioxidpartialdruckes (EGER 1981, PADDLEFORD und ERHARDT 1992b). Unter Isofluran kommt es zur Dämpfung der Hypoxie- und Hyperkapnie-Reaktivität, wodurch der Atemantrieb gedrosselt wird (EGER 1981, JANTZEN 1990). Chirurgische Stimulationen führen bei einem Isofluran-anästhesierten Patienten zu einer Frequenzerhöhung der Atmung und somit zu einer Abnahme des Kohlendioxidpartialdruckes. Zur Aufrechterhaltung einer Normokapnie ist in tieferen Narkosestadien eine kontrollierte Atmung erforderlich (EGGER 1981, BÜCH und BÜCH 1992). Die Lungendehnbarkeit ist unter Isofluran leicht erniedrigt und der pulmonale Gefäßwiderstand gering erhöht (JANTZEN 1990). Isofluran übt im Gegensatz zu Halothan einen deutlich höheren Reiz auf die Atemwege aus, was bei unzureichender Prämedikation zu bronchialen Spasmen führen kann (PADDLEFORD und ERHARDT 1992b, DOI und IKEDA 1993).

2.7.4 Klinische Anwendung

Durch seine gute Steuerbarkeit und schnelle Einleitungs- und Aufwachphasen stellt Isofluran ein hervorragendes Inhalationsnarkotikum dar, was bei allen Tierarten angewendet werden kann (HELLEBREKERS 1986, PADDLEFORD und ERHARDT 1992b, MUIR et al. 1995). HOCHLEITHNER et al. (1996) setzen Isofluran mit sehr

guten Ergebnissen bei Kaninchen, kleinen Nagern, Fledermäusen und Igeln ein. Auch an Vögeln wurden gute Anästhesieergebnisse mit 4% Isofluran per Maske erzielt (LUDDERS 1992).

3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.1 Zielvorstellung

In der vorliegenden Arbeit werden unter Praxisbedingungen die intraoperativen analgetischen Wirksamkeiten von Metamizol, Carprofen und Fentanyl beim Kaninchen verglichen. Die Untersuchungen erfolgen im Rahmen einer Orchiektomie, wobei die Skrotuminzision ausschlaggebend für die intraoperative Befunderhebung ist. Die Operation wird unter einer Ketamin/Medetomidin-Injektionsanästhesie durchgeführt. Untersucht werden die Parameter Körpertemperatur, Herzfrequenz, Atemfrequenz sowie die periphere Sauerstoffsättigung. Mit Hilfe eines aufgestellten Schmerzscore erfolgt die Bewertung intraoperativ auftretender Schmerzreaktionen. Die Ergebnisse der Studie sollen zeigen, ob Metamizol als intraoperatives Analgetikum für das Kaninchen geeignet ist.

Da alle untersuchten Kaninchen dem Patientengut der Kleintierklinik Dr. H. Schall in Ludwigshafen angehören und routinemäßig der Kastration unterzogen werden, handelt es sich bei diesem Dissertationsvorhaben nicht um einen anzeigepflichtigen Tierversuch. Die für die behandelte Spezies verwendeten nicht zugelassenen Arzneimittel wurden im Rahmen des Therapienotstandes umgewidmet (AMG, § 56a, Abs. 2, Nr. 3 und 4).

3.2 Untersuchungsgut und Methoden

3.2.1 Patienten

Alle untersuchten Kaninchen entstammen dem Tierheim Ludwigshafen. Die Operationen werden in der Kleintierklinik Dr. H. Schall in Ludwigshafen durchgeführt.

Die Untersuchungen erfolgen an insgesamt 40 männlichen Tieren. Es handelt sich um Kaninchen unterschiedlicher Rassen, ab einem Alter von ca. 4 Monaten und Körpergewichten (KGW) zwischen 800 g und 2850 g. Der Gesundheitszustand aller Kaninchen wird vor Aufnahme in die Studie mindestens 3 Tage lang im Tierheim Ludwigshafen beobachtet. Jeder Proband wird bereits am Vorabend der Operation stationär aufgenommen, um für den folgenden Versuchstag möglichst größte Stressfreiheit sicher zu stellen. Am Tag der Operation werden sie erneut einer klinischen Allgemeinuntersuchung unterzogen. Kleinste Anzeichen einer Erkrankung gelten als Ausschlusskriterium. Des Weiteren sind alle Kaninchen frei von jeglicher Medikation. Ein präoperativer Futter- und Wasserentzug wird nicht durchgeführt, da dieser konträr zur Physiologie des Kaninchens steht. Nach erfolgter Kastration verbleiben die Tiere für 24 Stunden in der Tierklinik Dr. H. Schall zur stationären Beobachtung.

3.2.2 Versuchsplan

Die Kaninchen werden randomisiert in vier Gruppen zu je 10 Tieren aufgeteilt, die sich durch das jeweils applizierte Analgetikum unterscheiden. Die Gruppe M erhält Metamizol, die Gruppe C Carprofen und die Gruppe F Fentanyl. Der Gruppe K wird kein Analgetikum zugeordnet, sie fungiert als Kontrollgruppe. Bei auftretenden intraoperativen Schmerzreaktionen erfolgt eine Vertiefung der Basisanästhesie durch Inhalation von Isofluran per Maske.

Gruppe M = Metamizol

Gruppe C = Carprofen

Gruppe F = Fentanyl

Gruppe K = Kontrollgruppe ohne Analgetikum

Die Wahl der Applikationsart fällt sowohl für Ketamin und Medetomidin als auch für Metamizol, Carprofen und Fentanyl auf die intramuskuläre Injektion. Zusätzlich wird Carprofen den Tieren der Gruppen M, F und K nach Beendigung der Operation als postoperatives Analgetikum subkutan verabreicht.

Die in dieser Studie zur Anwendung kommende Anästhesie besteht aus der Kombination von Ketamin (35,0 mg/kg KGW) und Medetomidin (0,25 mg/kg KGW). Ihre Applikation erfolgt als Mischinjektion in den rechten M. quadrizeps femoris. Die Dosierungen sind vor Aufnahme der Arbeit festgelegt worden.

Die Analgetika Metamizol (40,0 mg/kg KGW) und Fentanyl (0,02 mg/kg KGW) werden im direkten Anschluss an die Injektion der Anästhetika in den linken M. quadrizeps femoris appliziert. Die Verabreichung des Carprofen (5,0 mg/kg KGW) erfolgt ebenfalls in den linken M. quadrizeps femoris, jedoch 10 Minuten vor der Ketamin/Medetomidin-Applikation, um eine 30minütige präoperative Anflutungszeit zu gewährleisten. Der Operationsbeginn wird auf 20 min nach Injektion der Anästhetika festgelegt. Im Falle des Auftretens von Schmerzreaktionen, sowohl während der Skrotuminzision als auch im weiteren Operationsverlauf, wird die Kastration unter Isofluran per inhalationem fortgeführt.

In der Tabelle 5 sind die verwendeten Pharmaka aufgelistet, Tabelle 6 gibt ihre Dosierungen wieder.

Versuchsplan						
	Anästhetikum	Dosierung (mg/kg KGW)	t_{Appl} (prae op)	Analgetikum	Dosierung (mg/kg KGW)	t_{Appl} (prae op)
Gruppe M	Ketamin + Medetomidin	35,0 0,25	20 min	Metamizol	40,0	20 min
Gruppe C	Ketamin + Medetomidin	35,0 0,25	20 min	Carprofen	5,0	30 min
Gruppe F	Ketamin + Medetomidin	35,0 0,25	20 min	Fentanyl	0,02	20 min
Gruppe K	Ketamin + Medetomidin	35,0 0,25	20 min	ohne Analgetikum		

Tab. 2: Versuchsplan

t_{Appl} - Applikationszeitpunkt

3.2.3 Patientenprotokoll

Zur Dokumentation des Versuchablaufs erhält jedes Kaninchen ein Patientenprotokoll in dem das Körpergewicht, die daraus errechneten Mengen der Anästhetika und des jeweiligen Analgetikums, der Applikationszeitpunkt der Pharmaka sowie der Zeitpunkt des OP-Beginns und die OP-Dauer festgehalten werden. Die prä-, intra- und postoperativ erhobenen Werte für die Körperinnentemperatur, die Herz- und Atemfrequenz und die periphere Sauerstoffsättigung werden protokolliert. Auftretende intraoperative Schmerzreaktionen werden dokumentiert, ebenso wird die daraus resultierende Isofluraninhalation vermerkt.

Patientenprotokoll			
Datum			
Patienten-Nr.			
Gewicht			
Ketamin-Menge			
Medetomidin-Menge			
Analgetikum-Menge			
Applikationszeitpunkt			
OP-Beginn			
OP-Dauer			
Inhalationsbedarf (ja/nein)			
	präoperativ	intraoperativ	postoperativ
Körperinnentemperatur (°C)			
Herzfrequenz (min ⁻¹)			
Atemfrequenz (min ⁻¹)			
SpO ₂ (%)			
Abwehrreaktionen			

Tab. 3: Patientenprotokoll

3.2.4 Schmerzscore

Die Bewertung intraoperativ auftretender Schmerzreaktionen erfolgt an Hand eines aufgestellten Schmerzscore.

Wert	Schmerzreaktion
0	keinerlei Schmerzzeichen, entspannte Muskulatur
1	erhöhter Muskeltonus, leichte Kieferbewegungen („Mümmeln“), kurzes Zucken der Hintergliedmaßen
2	Zähneknirschen, Treten mit den Hintergliedmaßen
3	Vokalisation (Schreien), starkes Ausschlagen mit den Hintergliedmaßen

Tab. 4: Schmerzscore

3.2.5 Medikamente und Dosierungen

Die in dieser Studie zur Anwendung kommenden Medikamente werden in der Tabelle 5 vorgestellt. Ihre Dosierungen, die Applikationsart und den Applikationsort veranschaulicht die Tabelle 6.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Wirkstoff	Handelsname	Konzentration	Hersteller
Ketamin	Ketavet [®]	100 mg/ml	Pharmacia & Upjohn
Medetomidin	Domitor [®]	1 mg/ml	Pfizer
Metamizol	Vetalgin [®]	500 mg/ml	Intervet
Carprofen	Rimadyl [®]	50 mg/ml	Pfizer
Fentanyl	Fentanyl-Janssen [®]	0,05 mg/ml	Janssen
Isofluran	Forene [®]	250 ml Flasche reines Isofluran	Abbott AG

Tab. 5: Übersicht der verwendeten Medikamente

Wirkstoff	Dosierung (mg/kg KGW)	Applikationsart	Applikationsort
Metamizol	40,0	i.m.	M. quadrizeps femoris sin.
Carprofen	5,0	i.m.	M. quadrizeps femoris sin.
Fentanyl	0,02	i.m.	M. quadrizeps femoris sin.
Ketamin + Medetomidin	35,0 0,25	i.m.	M. quadrizeps femoris dex.

Tab. 6: Dosierungen und Applikation der verwendeten Medikamente

3.2.6 Messparameter und Messmethoden

Atemfrequenz (AF): Die Atemfrequenz wird durch einminütiges Auszählen der Thoraxexkursionen, unter zu Hilfenahme einer Stoppuhr, bestimmt.

Herzfrequenz (HF): Die Herzfrequenz wird präoperativ durch Auskultation mit einem Stethoskop ermittelt. Nach Einleitung der Anästhesie wird die Herzfrequenz über die Pulsation peripherer Gefäße mit dem Pulsoxymeter erfasst.

Körperinnentemperatur (T): Die Bestimmung der Körperinnentemperatur erfolgt durch rektales Thermometrieren.

Periphere Sauerstoffsättigung (SpO₂): Die Ermittlung der peripheren Sauerstoffsättigung erfolgt intraoperativ über die transkutane Messung mit einem Pulsoxymeter. Dazu wird der Klemmsensor des Pulsoxymeters an der Zunge, alternativ dazu an einer unpigmentierten Stelle des Ohres, angelegt.

Schmerzreaktion: Ausschlaggebend für die Befunderhebung sind Schmerzreaktionen, die durch die Inzision des Skrotums hervorgerufen werden. Zur sicheren Wahrnehmung auch kleinster Schmerzzeichen werden die sich in Rückenlage befindlichen Tiere nicht ausgebunden, sondern lediglich manuell fixiert. Die Fixierung erfolgt immer durch die selbe Person. Die Bewertung der intraoperativen Schmerzreaktionen erfolgt an Hand eines aufgestellten Schmerzscores, welcher in der Tabelle 4 erläutert ist.

3.2.7 Geräte

Das **Körpergewicht (KGW)** wird mit einer konventionellen, digitalen Waage ermittelt. Zur Bestimmung der **Herzfrequenz (HF)** benutzt man das Stethoskop „Littmann Veterinary Edition“ der Firma 3M Medica, Borken.

Die Messung der **Körperinnentemperatur (T)** erfolgt mittels eines digitalen Thermometers (Hartmann DIGITAL waterproof, Hartmann AG, Heidenheim/Brenz).

Die **Pulsoxymetrie (SpO₂)** wird mit dem Gerät Nellcor N – 180 (Firma Medica, Saarbrücken) durchgeführt, das auch der Ermittlung der Herzfrequenz dient.

Für die **Inhalationsanästhesie** wird das Narkosegerät „Fabius“ und der Verdampfer Fluotec 3 der Firma Dräger aus Lübeck verwendet.

3.2.8 Messzeitpunkte

Präoperativer Messzeitpunkt: Die Erhebung der präoperativen Messdaten erfolgt im Rahmen der vorangestellten Allgemeinuntersuchung, direkt vor den Applikationen der Anästhetika und Analgetika.

Intraoperativer Messzeitpunkt: Ausschlaggebend für die Bestimmung der intraoperativen Messwerte ist die Inzision des Skrotums, 20 min nach Injektion der Anästhetika. Es wird dieser Operationsschritt als Bewertungszeitpunkt festgelegt, da der Perinealbereich und damit auch das Skrotum, als hochgradig schmerzempfindlich eingestuft werden (HENKE und ERHARDT 2001c).

Postoperativer Messzeitpunkt: Zur Erhebung der postoperativen Werte wird der Messzeitpunkt auf 5 Minuten nach Beendigung der Operation festgelegt.

3.2.9 Physiologische Werte des Kaninchens

Den in der vorliegenden Studie bestimmten Parametern Atemfrequenz, Herzfrequenz, Körpertemperatur und Periphere Sauerstoffsättigung werden folgende physiologische Werte des Kaninchens zugrunde gelegt (HABERSTROH und HENKE 2004).

Parameter	Einheit	Normalwerte
Atemfrequenz (AF)	min ⁻¹	32 - 100
Herzfrequenz (HF)	min ⁻¹	120 - 330
Körperinnentemperatur (T)	°C	37,0 - 39,5
Periphere Sauerstoffsättigung (SpO₂)	%	93,0 - 99,0

Tab. 7: Physiologische Werte des Kaninchens

3.3 Versuchsverlauf

3.3.1 Anästhesiologische Vorbereitungen

Im Rahmen der klinischen Allgemeinuntersuchung werden das Herz und die Lunge auskultiert sowie die Herz- und Atemfrequenzen ermittelt. Ohren, Augen, Maulhöhle, Nase, Abdomen und Anogenitalregion werden auf Auffälligkeiten hin untersucht. Die Körperinnentemperatur wird rektal gemessen. Bleiben alle Untersuchungen ohne pathologischen Befund, wird das Körpergewicht auf 50 Gramm genau bestimmt und die entsprechenden Mengen der zu applizierenden Pharmaka errechnet.

Während des gesamten Prozedere wird auf eine ruhige Umgebung und einen sanften Umgang mit den Tieren geachtet, um den Stressfaktor so niedrig wie möglich zu halten.

3.3.2 Anästhesie und Analgesie

Die errechneten Ketamin- (35,0 mg/kg KGW) und Medetomidinmengen (0,25 mg/kg KGW) werden zusammen als Mischspritze aufgezogen und in den rechten M. quadriceps femoris appliziert. Die Injektion des entsprechenden Analgetikums erfolgt, mit Ausnahme von Carprofen, direkt im Anschluss an die Anästhesieinjektion in den lin-

ken *M. quadriceps femoris*. Carprofen wird 10 Minuten vor den Anästhetika verabreicht, um eine 30minütige Anflutungszeit gewährleisten zu können. Bis zum Erlöschen des Stellreflexes, als Zeichen des beginnenden Anästhesiestadiums III, werden die Tiere in abgedunkelte Käfige verbracht.

Bei auftretenden Schmerzzeichen während der Operation werden die Kaninchen mit Isofluran per Maske inhaliert, um die Ketamin/Medetomidin-Anästhesie zu vertiefen. Es muss erwähnt werden, dass Isofluran alleinig über keine ausreichende analgetische Komponente verfügt.

3.3.3 Operationsvorbereitung

Am sedierten Tier wird der Genitalbereich geschoren. Die Reinigung und Desinfektion des Operationsfeldes erfolgt mit dem Desinfektionsmittel Mikrocid[®].

Die Operation wird in Rückenlage des Kaninchens durchgeführt. Auf eine äußere Wärmezufuhr verzichtet man im Hinblick auf die zu ermittelnde Körpertemperatur. Die Fixierung der Kaninchen auf dem Operationstisch erfolgt manuell, damit auch kleinste Abwehrreaktionen registriert werden können.

Der Klemmsensor des Pulsoxymeters wird an der Zunge oder alternativ dazu an einer unpigmentierten Stelle des Ohres angelegt. Der Operationsbeginn wird auf 20 Minuten nach erfolgter Anästhesieeinleitung festgelegt.

3.3.4 Operationstechnik

Der Hoden wird mit einer Hand im Skrotum fixiert. Es erfolgt eine 0,5 cm lange Inzision der Skrotalhaut im kaudoventralen Bereich. Die darunter liegende Tunica vaginalis des Processus vaginalis wird ebenfalls in ca. 0,5 cm Länge eröffnet. Durch leichten Druck werden der Hoden, der Nebenhoden und der Fettkörper vorgelagert. Nach Lösung des Processus vaginalis aus dem Skrotum wird dieser nach proximal geschoben. Anschließend legiert man mit einem Vicryl-Faden (Vicryl[®] 3/0 Ethicon) den Samenstrang, einschließlich der ihn umgebenden Tunica vaginalis des Processus vaginalis und setzt den Hoden mit einem Scherenschlag ab. Der anschließende Hautverschluss erfolgt mit einem Vicryl-U-Heft (Vicryl[®] 3/0 Ethicon).

3.3.5 Postoperative Versorgung der Kaninchen

Die Kaninchen der Gruppen M, F und K erhalten nach Ermittlung der postoperativen Messwerte Carprofen (Rimadyl®) in einer Dosierung von 5 mg/kg KGW subkutan zur postoperativen Analgesie. Jeder Patient verbleibt für 24 Stunden zur Beobachtung in der Tierklinik.

3.4 Rechnerische Auswertung und Dokumentation

Für den Vergleich der eintretenden Veränderungen innerhalb einer Versuchsgruppe während der verschiedenen Messzeitpunkte (prä-, intra- und postoperativ) werden für die verschiedenen Messparameter aus den Einzelwerten jeweils der Mittelwert (MW, arithmetisches Mittel) und die Standardabweichung (SD) bestimmt. Die statistische Auswertung und die Signifikanztests werden mit Hilfe des Tabellenkalkulationsprogramms Excel 2003 von Microsoft durchgeführt. Die grafische Darstellung der Ergebnisse erfolgt in Tabellen und Balkendiagrammen.

Innerhalb einer Versuchsgruppe werden die intra- und postoperativen Messzeitpunkte eines Messparameters auf signifikante Unterschiede zum präoperativen Wert hin überprüft. Die statistische Auswertung erfolgt dabei mit Hilfe einer Varianzanalyse (ANOVA = analysis of variances) und einem F-Test. Als post hoc Test diente ein Test für zwei verbundene Stichproben (Wilcoxon-Test). Als Signifikanzniveau wird die Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,05$ als signifikant festgelegt.

Zum Vergleich der Mittelwerte der Gruppen und zur Ermittlung signifikanter Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen wird eine Varianzanalyse mit nachfolgendem Dunnett-Test durchgeführt. Signifikante Gruppenunterschiede werden für alle ausgewerteten Parameter wiederum bei $p < 0,05$ festgelegt.

3.5 Ergebnisse

3.5.1 Patienten

In der vorliegenden Studie werden insgesamt 40 Kaninchen untersucht. Sie werden randomisiert vier Gruppen zugeteilt: Gruppe M (Metamizol), Gruppe C (Carprofen), Gruppe F (Fentanyl), Gruppe K (Kontrolle, ohne Analgetikum). In jede Gruppe gehen jeweils 10 Kaninchen ein.

3.5.2 Durchführung der Studie

Die Untersuchungen können problemlos durchgeführt werden. Weder kommt es während der Anästhesieeinleitung noch im Operationsverlauf zu besonderen Vorkommnissen. Bei auftretenden intraoperativen Schmerzzeichen erhalten die Tiere Isofluran per Maske nach Wirkung. Auch die postoperative Wundheilung verläuft bei allen Kaninchen ohne Komplikationen.

3.5.3 Befunderhebung

Der Vergleich der intraoperativen analgetischen Wirksamkeiten der zu untersuchenden Analgetika erfolgt an Hand der ermittelten Messwerte für die Körperinnentemperatur, die Atemfrequenz, die Herzfrequenz und die periphere Sauerstoffsättigung. Zusätzlich werden während der Inzision des Skrotums auftretende Schmerzreaktionen an Hand eines aufgestellten Schmerzscore bewertet. Mit Ausnahme der nur intraoperativ bestimmten peripheren Sauerstoffsättigung und der beobachteten Schmerzreaktionen, erfolgt die Erhebung der anderen drei Parameter prä-, intra- und postoperativ. Die präoperativen Werte werden im Rahmen einer Allgemeinuntersuchung, vor den Injektionen der Anästhetika und Analgetika, bestimmt. Die intraoperativen Messwerte erhebt man während bzw. direkt im Anschluss an die Skrotuminzision. Fünf Minuten nach Beendigung der Operation werden die postoperativen Messungen durchgeführt.

Die postoperativen Daten dienen vorrangig der Abrundung des Gesamtbildes des Untersuchungsverlaufs einer Gruppe, da durch die nichteinheitliche Verabreichung

von Isofluran eine verallgemeinernde statistische Aussage nicht zulässig ist. Weiterhin müssen bei der Auswertung der gewonnenen Untersuchungsergebnisse die Eigenwirkungen der angewandten Pharmaka und auch mögliche Interaktionen zwischen ihnen berücksichtigt werden.

3.5.4 Statistische Auswertung der Ergebnisse

Zur Auswertung der gewonnenen Untersuchungsergebnisse wird aus den sowohl prä-, intra- als auch postoperativ ermittelten Einzelwerten eines Messparameters der entsprechenden Gruppe jeweils der Mittelwert (MW, arithmetisches Mittel) und die Standardabweichung (SD) bestimmt. Um die im Versuchsverlauf eintretenden Veränderungen dieses Messparameters darstellen zu können, werden die präoperativ erhobenen Werte der einzelnen Tiere dieser Gruppe zu einem Durchschnittswert zusammengefasst, der als Basalwert für diese Gruppe festgelegt wird. Im Folgenden werden die Mittelwerte der intra- und postoperativen Messreihe als prozentuale Veränderungen gegenüber diesem Basalwert mit Hilfe des relativen Mittelwertes und der relativen Standardabweichung dargestellt. Abschließend werden die relativen Mittelwerte und Standardabweichungen der Gruppen C, F und K denen der Gruppe M gegenübergestellt. Die Messergebnisse der Parameter Periphere Sauerstoffsättigung und Schmerzreaktion werden als Absolutwerte dargestellt, da sie nur intraoperativ bestimmt werden.

Die grafische Darstellung der Ergebnisse erfolgt in Tabellen und Balkendiagrammen.

3.5.4.1 Körperinnentemperatur (T)

Die Ergebnisse der Körperinnentemperaturmessungen sind in Tabelle 8 dargestellt. Für die **Gruppe M** wird präoperativ ein Basalwert von $39,1^{\circ}\text{C} \pm 0,3^{\circ}\text{C}$ ermittelt und einem relativen Mittelwert von 100% gleichgesetzt. Zum intraoperativen Messzeitpunkt liegt der Durchschnittswert erniedrigt bei $98,8\% \pm 0,5\%$. Postoperativ zeigt sich wieder ein Anstieg auf $99,0\% \pm 0,6\%$. In beiden Fällen sind die Abweichungen im Vergleich zum präoperativen Wert signifikant. Die präoperativ bestimmte mittlere Körperinnentemperatur der **Gruppe C** beträgt $38,9^{\circ}\text{C} \pm 0,2^{\circ}\text{C}$. Zum Zeitpunkt der

Skrotuminzision liegt sie gegenüber dem Basalwert signifikant erhöht bei $100,5\% \pm 0,7\%$. Postoperativ fällt der Wert wieder auf $99,9\% \pm 0,7\%$ ab. Hier besteht gegenüber dem Basalwert kein signifikanter Unterschied. Innerhalb der **Gruppe F** sind die Abweichungen der intra- und postoperativ bestimmten Werte im Vergleich zum präoperativen Ausgangswert in beiden Fällen signifikant. Der Basalwert liegt bei $39,0^{\circ}\text{C} \pm 0,2^{\circ}\text{C}$, intraoperativ zeigt sich eine Erniedrigung auf $98,3\% \pm 0,4\%$ und der postoperative Wert liegt bei $98,2\% \pm 0,4\%$. In der **Gruppe K** liegt die basale Körperinnentemperatur bei $38,9^{\circ}\text{C} \pm 0,1^{\circ}\text{C}$. Zum intraoperativen Messzeitpunkt ist ein signifikanter Temperaturanstieg auf $100,4\% \pm 0,2\%$ zu verzeichnen, postoperativ liegt der Messwert mit $98,9\% \pm 0,6\%$ signifikant unterhalb des Basalwertes.

Körperinnentemperatur							
	prae op	intra op		post op		p ₁	p ₂
	(°C) MW ± SD	(°C) MW ± SD	% MW ± SD	(°C) MW ± SD	% MW ± SD		
Gruppe M	39,1 ± 0,3	38,6 ± 0,2	98,8 ± 0,5	38,7 ± 0,1	99,0 ± 0,6	<0,01	<0,01
Gruppe C	38,9 ± 0,2	39,1 ± 0,3	100,5 ± 0,7	38,9 ± 0,3	99,9 ± 0,7	0,04	0,83
Gruppe F	39,0 ± 0,2	38,3 ± 0,2	98,3 ± 0,4	38,3 ± 0,2	98,2 ± 0,4	<0,01	<0,01
Gruppe K	38,9 ± 0,1	39,1 ± 0,2	100,4 ± 0,2	38,5 ± 0,2	98,9 ± 0,6	<0,01	<0,01

Tab. 8: Körperinnentemperatur – Vergleich der Gruppen M, C, F und K

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, p = Irrtumswahrscheinlichkeit,

p₁ = Vergleich intra op zu prae op, p₂ = Vergleich post op zu prae op

fett = signifikanter Wert (p<=0,05)

3.5.4.2 Herzfrequenz (HF)

Die Ergebnisse der Herzfrequenzmessungen sind in Tabelle 9 dargestellt.

In der **Gruppe M** liegt der präoperative Basalwert für die mittlere Herzfrequenz bei $203 \text{ min}^{-1} \pm 25 \text{ min}^{-1}$. Dieser Wert wird einem relativen Mittelwert von 100% gleichgesetzt. Während des intraoperativen Messzeitpunktes liegt die mittlere HF mit $83,1\% \pm$

5,3% signifikant unter dem Ausgangswert. Zum postoperativen Messzeitpunkt ist die Herzfrequenz auf $92,1\% \pm 3,5\%$ angestiegen, bleibt damit aber weiterhin signifikant unterhalb des Basalwertes. Der Basalwert der **Gruppe C** liegt bei $197 \text{ min}^{-1} \pm 22,6 \text{ min}^{-1}$. Dieser Wert wird einem relativen Mittelwert von 100% gleichgesetzt. Zum Zeitpunkt der intraoperativen Messung liegt die Herzfrequenz mit $105,2\% \pm 12,8\%$ nicht signifikant oberhalb des Ausgangswertes. Der postoperative Vergleich zeigt dagegen einen signifikanten Unterschied. Hier liegt der Durchschnittswert bei $92,5\% \pm 9,9\%$. In der **Gruppe F** ergibt sowohl der intraoperative als auch der postoperative Vergleich der HF-Mittelwerte einen signifikanten Unterschied zum präoperativen Messergebnis. Der Basalwert liegt bei $208 \text{ min}^{-1} \pm 21,5 \text{ min}^{-1}$, der intraoperative Wert liegt bei $56,2\% \pm 5,6\%$ und der postoperative bei $70,1\% \pm 7,3\%$. Die **Gruppe K** zeigt einen präoperativen Basalwert von $200 \text{ min}^{-1} \pm 14,9 \text{ min}^{-1}$, der einem relativen Mittelwert von 100% gleichgesetzt wird. Intraoperativ liegt die HF signifikant erhöht bei $115,1\% \pm 10,4\%$. Nicht signifikant ist dagegen der Unterschied im postoperativen Vergleich. Hier liegt die durchschnittliche HF bei $95,8\% \pm 8,5\%$.

Herzfrequenz							
	prae op	intra op		post op		p ₁	p ₂
	(min ⁻¹) MW ± SD	(min ⁻¹) MW ± SD	% MW ± SD	(min ⁻¹) MW ± SD	% MW ± SD		
Gruppe M	203 ± 25,0	169 ± 26,0	83,1 ± 5,3	187 ± 24,1	92,1 ± 3,5	<0,01	<0,01
Gruppe C	197 ± 22,6	206 ± 24,6	105,2 ± 12,8	181 ± 16,6	92,5 ± 9,9	0,19	0,03
Gruppe F	208 ± 21,5	117 ± 17,1	56,2 ± 5,6	145 ± 14,3	70,1 ± 7,3	<0,01	<0,01
Gruppe K	200 ± 14,9	229 ± 11,9	115,1 ± 10,4	191 ± 15,9	95,8 ± 8,5	<0,01	0,13

Tab. 9: Herzfrequenz – Vergleich der Gruppen M, C, F und K

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, p = Irrtumswahrscheinlichkeit,

p₁ = Vergleich intra op zu prae op, p₂ = Vergleich post op zu prae op

fett = signifikanter Wert (p<=0,05)

3.5.4.3 Atemfrequenz (AF)

Die Ergebnisse der Atemfrequenzmessungen sind in Tabelle 10 dargestellt. Danach liegt in der **Gruppe M** der präoperative Basalwert im Mittel bei $51,2 \text{ min}^{-1} \pm 6,9 \text{ min}^{-1}$. Dieser wird einem relativen Mittelwert von 100% gleichgesetzt. Intraoperativ liegt der Durchschnittswert der AF gegenüber dem präoperativen Wert signifikant erniedrigt bei $81,2\% \pm 11,6\%$. Postoperativ steigt die Atemfrequenz im Mittel wieder leicht an, bleibt mit $84,6\% \pm 11,8\%$ jedoch weiterhin signifikant unterhalb des Basalwertes. In der **Gruppe C** liegt der Basalwert bei $49,2 \text{ min}^{-1} \pm 5,7 \text{ min}^{-1}$, dieser wird einem relativen Mittelwert von 100% gleichgesetzt. Während der intraoperativen Messung liegt die durchschnittliche AF gegenüber dem präoperativen Wert nicht signifikant erhöht bei $112,2\% \pm 28,1\%$. Postoperativ fällt der Durchschnittswert wieder auf $98,3\% \pm 10,9\%$, der Unterschied zum Basalwert dieser Gruppe ist ebenfalls nicht signifikant. Innerhalb der **Gruppe F** ergeben sich sowohl intra- als auch postoperativ signifikante Unterschiede zum präoperativ bestimmten Basalwert von $58,4 \text{ min}^{-1} \pm 6,4 \text{ min}^{-1}$. Intraoperativ fällt die AF auf $57,9\% \pm 4,4\%$, postoperativ ist wieder ein Anstieg auf $80,6\% \pm 7,2\%$ zu verzeichnen. Auch die Analyse der **Gruppe K** zeigt signifikante Unterschiede zwischen den zu vergleichenden Messzeitpunkten auf. Gegenüber dem einem relativen Mittelwert von 100% gleichgesetzten präoperativen Basalwert von $61,8 \text{ min}^{-1} \pm 5,5 \text{ min}^{-1}$, kommt es intraoperativ zu einer Erhöhung der Atemfrequenz auf $122,7\% \pm 12,1\%$. Postoperativ fällt der Durchschnittswert wieder auf $84,0\% \pm 14,9\%$ ab.

Atemfrequenz							
	prae op	intra op		post op		p ₁	p ₂
	(min ⁻¹) MW ± SD	(min ⁻¹) MW ± SD	% MW ± SD	(min ⁻¹) MW ± SD	% MW ± SD		
Gruppe M	51,2 ± 6,9	41,3 ± 6,8	81,2 ± 11,6	42,7 ± 3,7	84,6 ± 11,8	<0,01	<0,01
Gruppe C	49,2 ± 5,7	55,0 ± 14,0	112,2 ± 28,1	48,2 ± 6,4	98,3 ± 10,9	0,24	0,63
Gruppe F	58,4 ± 6,4	33,8 ± 4,3	57,9 ± 4,4	47,0 ± 6,2	80,6 ± 7,2	<0,01	<0,01
Gruppe K	61,8 ± 5,5	75,5 ± 6,9	122,7 ± 12,1	51,4 ± 6,7	84,0 ± 14,9	<0,01	<0,01

Tab. 10: Atemfrequenz – Vergleich der Gruppen M, C, F und K

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, p = Irrtumswahrscheinlichkeit,

p₁ = Vergleich intra op zu prae op, p₂ = Vergleich post op zu prae op

fett = signifikanter Wert (p<=0,05)

3.5.4.4 Periphere Sauerstoffsättigung (SpO₂)

Die Messergebnisse für die peripheren Sauerstoffsättigungen sind in Tabelle 11 dargestellt.

Zum definierten intraoperativen Messzeitpunkt liegen die Mittelwerte der peripheren Sauerstoffsättigungen der **Gruppe M** bei 87% ± 4,6%, der **Gruppe C** bei 87,4% ± 3,2%, der **Gruppe F** bei 74,7% ± 5,1% und der **Gruppe K** bei 87,8% ± 3,2%.

Periphere Sauerstoffsättigung				
intra op	Gruppe M MW ± SD	Gruppe C MW ± SD	Gruppe F MW ± SD	Gruppe K MW ± SD
SpO₂ (%)	87 ± 4,6	87,4 ± 3,2	74,7 ± 5,1	87,8 ± 3,2

Tab. 11: Periphere Sauerstoffsättigung – Vergleich der Gruppen M, C, F und K

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung

3.5.4.5 Schmerzreaktion

Die Messergebnisse für die Schmerzreaktion sind in Tabelle 12 dargestellt. Während der gesamten Operation, im Speziellen zum definierten intraoperativen Messzeitpunkt, zeigt keines der zur **Gruppe M** gehörenden Kaninchen Abwehrreaktionen. Der Mittelwert und die Standardabweichung liegen damit bei 0 ± 0 . In der **Gruppe C** zeigen neun von zehn Kaninchen Abwehrreaktionen. Ein Kaninchen erhält nach dem aufgestellten Schmerzscore die Bewertung 0, drei Kaninchen die Bewertung 1, vier Kaninchen die Bewertung 2 und zwei Kaninchen müssen mit 3 bewertet werden. Der Mittelwert und die Standardabweichung dieser Gruppe liegen bei $1,7 \pm 0,9$. Die Kaninchen der **Gruppe F** zeigen intraoperativ keinerlei Abwehrreaktionen. Der Mittelwert und die Standardabweichung liegen damit bei 0. In der **Gruppe K** zeigen alle zehn Tiere zum intraoperativen Messzeitpunkt Abwehrreaktionen. Fünf Kaninchen erhalten die Bewertung 1, drei Kaninchen die Bewertung 2 und zwei Kaninchen müssen mit 3 bewertet werden. Der Mittelwert liegt hier bei $1,7 \pm 0,8$.

Schmerzreaktion				
intra op	Gruppe M MW \pm SD	Gruppe C MW \pm SD	Gruppe F MW \pm SD	Gruppe K MW \pm SD
Schmerzreaktionsgrad	0	$1,7 \pm 0,9$	0	$1,7 \pm 0,8$

Tab. 12: Schmerzreaktion – Vergleich der Gruppen M, C, F und K

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung

3.5.5 Gruppenvergleich der untersuchten Parameter

Im Folgenden werden die Messergebnisse der Gruppen C, F und K mit denen der Gruppe M verglichen. Gegenübergestellt werden dabei die Resultate der intra- bzw. der postoperativen Messzeitpunkte. Der Vergleich der vier Untersuchungsgruppen bezüglich der Parameter Körpertemperatur, Herzfrequenz und Atemfrequenz

erfolgt über die jeweiligen relativen Mittelwerte und relativen Standardabweichungen. Diese prozentualen Mittelwerte beziehen sich auf die präoperativen Basalwerte der untersuchten Parameter einer jeden Gruppe. Der Vergleich der Parameter Periphere Sauerstoffsättigung und Schmerzreaktion erfolgt auf Basis der Absolutwerte, da sie nur zum intraoperativen Messzeitpunkt erfasst wurden.

3.5.5.1 Körperinnentemperatur (T)

Die Ergebnisse des Gruppenvergleichs zum Parameter - Körperinnentemperatur - sind in der Tabelle 13 und der Abbildung 7 dargestellt.

Zum Zeitpunkt der intraoperativen Messung liegt der prozentuale Mittelwert für die Körperinnentemperatur der **Gruppe M** bei $98,8\% \pm 0,5\%$ und postoperativ bei $99,0\% \pm 0,6\%$. Der intra op - Wert der **Gruppe C** beträgt $100,5\% \pm 0,7\%$ und der post op - Wert beträgt $99,9\% \pm 0,7\%$. In beiden Fällen besteht gegenüber den Werten der Gruppe M eine signifikante Erhöhung. Sowohl der intraoperative Wert der **Gruppe F** mit $98,3\% \pm 0,4\%$ als auch ihr postoperativer Wert mit $98,2\% \pm 0,4\%$ ist gegenüber der Gruppe M signifikant erniedrigt. Mit $100,4\% \pm 0,2\%$ stellt sich in der **Gruppe K** der intra op - Wert signifikant erhöht dar. Postoperativ ist die Körperinnentemperatur hier mit $98,9\% \pm 0,6\%$ nicht signifikant erniedrigt.

Körperinnentemperatur									
			Gruppe M MW ± SD	Gruppe C MW ± SD	p ₃	Gruppe F MW ± SD	p ₄	Gruppe K MW ± SD	p ₅
Messzeitpunkt	intra op	%	98,8 ± 0,5	100,5 ± 0,7	<0,01	98,3 ± 0,4	<0,01	100,4 ± 0,2	<0,01
	post op	%	99,0 ± 0,6	99,9 ± 0,7	<0,01	98,2 ± 0,4	<0,01	98,9 ± 0,6	0,56

Tab. 13: Gruppenvergleich - Körperinnentemperatur

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, p = Irrtumswahrscheinlichkeit,

p₃ = Vgl. Gruppe M / Gruppe C, p₄ = Vgl. Gruppe M / Gruppe F, p₅ = Vgl. Gruppe M / Gruppe K

fett = signifikanter Wert (p<=0,05)

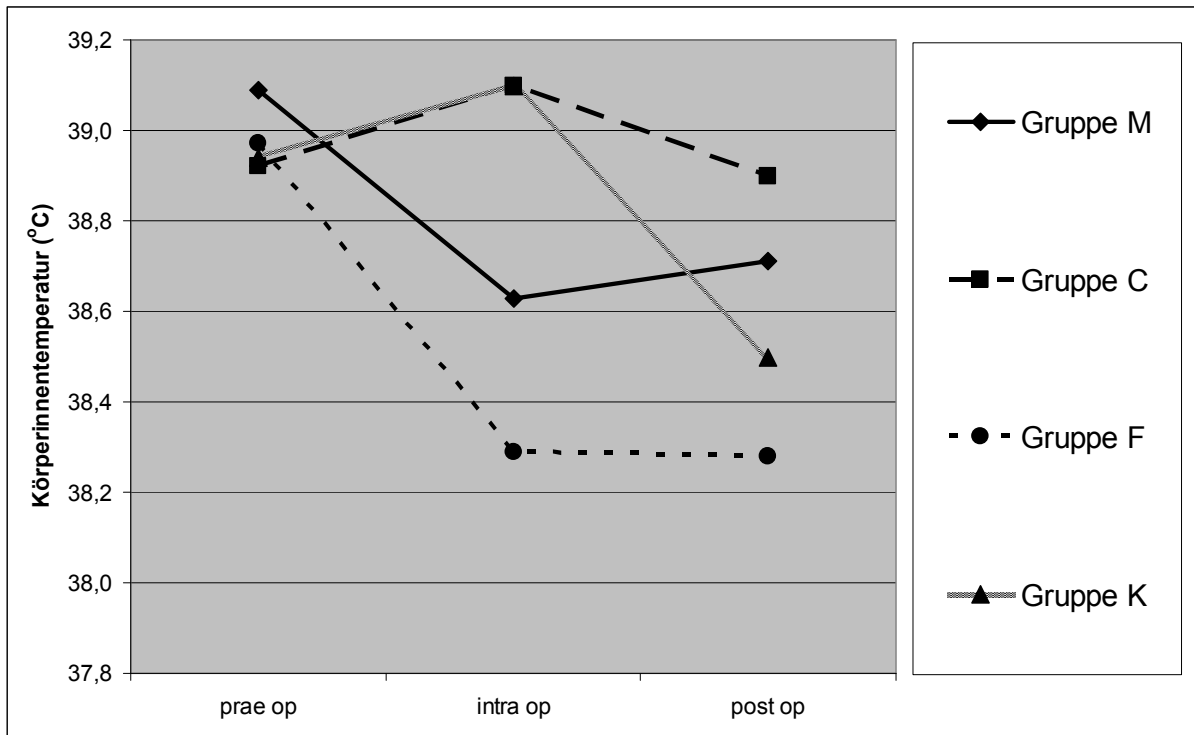


Abb. 7: Kurvenverläufe der durchschnittlichen Körpertemperaturen

3.5.5.2 Herzfrequenz (HF) – Gruppenvergleich

Die Ergebnisse des Gruppenvergleichs zum Parameter - Herzfrequenz - sind in der Tabelle 14 und der Abbildung 8 dargestellt.

Zum Zeitpunkt der Skrotuminzision liegt die HF der **Gruppe M** bei $83,1\% \pm 5,3\%$, der postoperative Wert liegt bei $92,1\% \pm 3,5\%$. Im Vergleich zur Gruppe M stellt sich der intraoperative Wert der **Gruppe C** mit $105,2\% \pm 12,8\%$ signifikant erhöht dar. Postoperativ zeigt sich lediglich eine nicht signifikante Erhöhung auf $92,5\% \pm 9,9\%$. Die **Gruppe F** weist zu beiden Messzeitpunkten deutliche Abweichungen zur Gruppe M auf. Sowohl die intraoperative HF mit $56,2\% \pm 5,6\%$, als auch die postoperative HF mit $70,1\% \pm 7,3\%$ sind signifikant erniedrigt. Die relativen HF-Mittelwerte der **Gruppe K** sind zu beiden Messzeitpunkten gegenüber den Werten der Gruppe M erhöht. Intraoperativ zeigt sich eine signifikante Erhöhung auf $115,1\% \pm 10,4\%$, postoperativ liegt die HF bei $95,8\% \pm 8,5\%$. Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant.

Herzfrequenz									
			Gruppe M MW ± SD	Gruppe C MW ± SD	p ₃	Gruppe F MW ± SD	P ₄	Gruppe K MW ± SD	p ₅
Messzeit- punkt	intra op	%	83,1 ± 5,3	105,2 ± 12,8	<0,01	56,2 ± 5,6	<0,01	115,1 ± 10,4	<0,01
	post op	%	92,1 ± 3,5	92,5 ± 9,9	0,91	70,1 ± 7,3	<0,01	95,8 ± 8,5	0,23

Tab. 14: Gruppenvergleich - Herzfrequenz

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, p = Irrtumswahrscheinlichkeit,

p₃ = Vgl. Gruppe M / Gruppe C, p₄ = Vgl. Gruppe M / Gruppe F, p₅ = Vgl. Gruppe M / Gruppe K

fett = signifikanter Wert (p<=0,05)

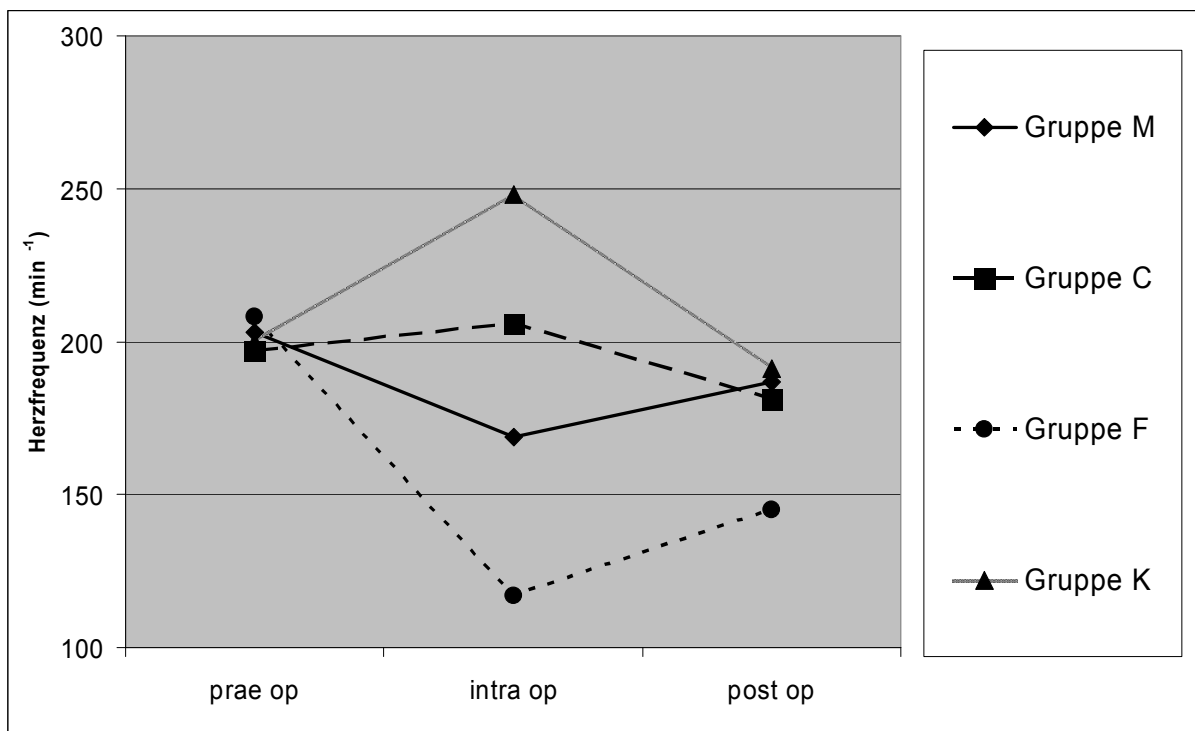


Abb. 8: Kurvenverläufe der durchschnittlichen Herzfrequenzen

3.5.5.3 Atemfrequenz (AF) – Gruppenvergleich

Die Ergebnisse des Gruppenvergleichs zum Parameter - Herzfrequenz - sind in der Tabelle 15 und der Abbildung 9 dargestellt.

Die intraoperative mittlere AF der **Gruppe M** liegt bei 81,2% ± 11,6%, die postoperative mittlere AF bei 84,6% ± 11,8%. Der Vergleich mit der **Gruppe C** zeigt signifikante Erhöhungen zu beiden Messzeitpunkten. Der intraoperative Messwert liegt bei 112,2% ± 28,1% und der postoperative Messwert bei 98,3% ± 10,9%.

Die **Gruppe F** zeigt intraoperativ einen signifikanten Abfall der AF auf 57,9% ± 4,4%. Postoperativ liegt die AF mit 80,6% ± 7,2% immer noch unterhalb des Wertes der Gruppe M, der Unterschied ist aber nicht signifikant. In der **Gruppe K** liegt die mittlere AF gegenüber dem Wert der Gruppe M signifikant erhöht bei 122,7% ± 12,1%. Dagegen verhält sich die postoperative mittlere AF mit 84,0% ± 14,9% nicht signifikant gegenüber dem entsprechenden Wert der Gruppe M.

Atemfrequenz									
			Gruppe M MW ± SD	Gruppe C MW ± SD	p ₃	Gruppe F MW ± SD	p ₄	Gruppe K MW ± SD	p ₅
Messzeitpunkt	intra op	%	81,2 ± 11,6	112,2 ± 28,1	<0,01	57,9 ± 4,4	<0,01	122,7 ± 12,1	<0,01
	post op	%	84,6 ± 11,8	98,3 ± 10,9	<0,01	80,6 ± 7,2	0,38	84,0 ± 14,9	0,93

Tab. 15: Gruppenvergleich - Atemfrequenz

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, p = Irrtumswahrscheinlichkeit,

p₃ = Vgl. Gruppe M / Gruppe C, p₄ = Vgl. Gruppe M / Gruppe F, p₅ = Vgl. Gruppe M / Gruppe K

fett = signifikanter Wert (p<=0,05)

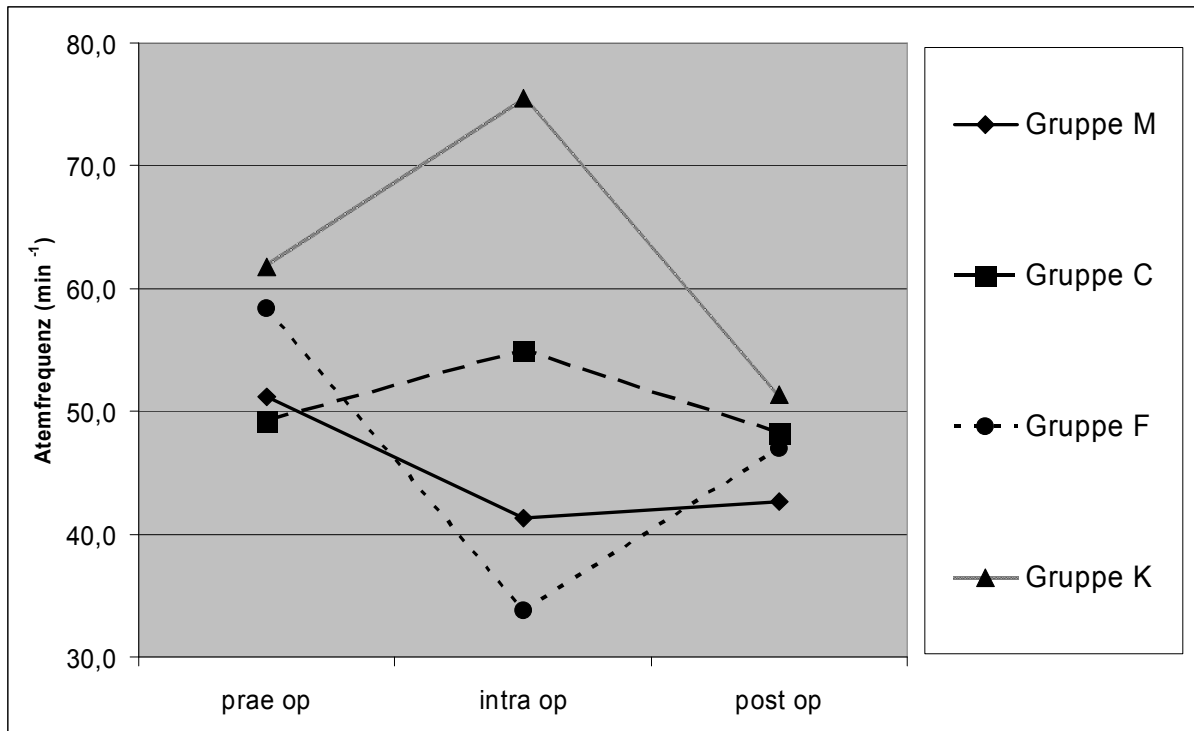


Abb. 9: Kurvenverläufe der durchschnittlichen Atemfrequenzen

3.5.5.4 Periphere Sauerstoffsättigung (SpO₂) – Gruppenvergleich

Die Ergebnisse des Gruppenvergleichs zum Parameter - Periphere Sauerstoffsättigung - sind in der Tabelle 16 und der Abbildung 10 dargestellt.

Die **Gruppe M** weist zum intraoperativen Messzeitpunkt für die periphere Sauerstoffsättigung einen Mittelwert von $86,7\% \pm 4,6\%$ auf. Leicht erhöht stellt sich mit $87,4\% \pm 3,2\%$ der Mittelwert der **Gruppe C** dar. Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant. Eine deutliche Abweichung ist hingegen in der **Gruppe F** erkennbar. Hier fällt der Wert signifikant auf $74,7\% \pm 5,1\%$. Für die **Gruppe K** wird ein mittlerer SpO₂-Wert von $87,8\% \pm 3,2\%$ bestimmt. Dieser Wert ist im Vergleich zu dem der Gruppe M nicht signifikant erhöht.

Periphere Sauerstoffsättigung							
Messzeit - punkt	Gruppe M MW ± SD	Gruppe C MW ± SD	p ₃	Gruppe F MW ± SD	p ₄	Gruppe K MW ± SD	p ₅
intra op (%)	86,7 ± 4,6	87,4 ± 3,2	0,7	74,7 ± 5,1	<0,01	87,8 ± 3,2	0,54

Tab. 16: Gruppenvergleich – Periphere Sauerstoffsättigung

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, p = Irrtumswahrscheinlichkeit,

p₃ = Vgl. Gruppe M / Gruppe C, p₄ = Vgl. Gruppe M / Gruppe F, p₅ = Vgl. Gruppe M / Gruppe K

fett = signifikanter Wert (p<=0,05)

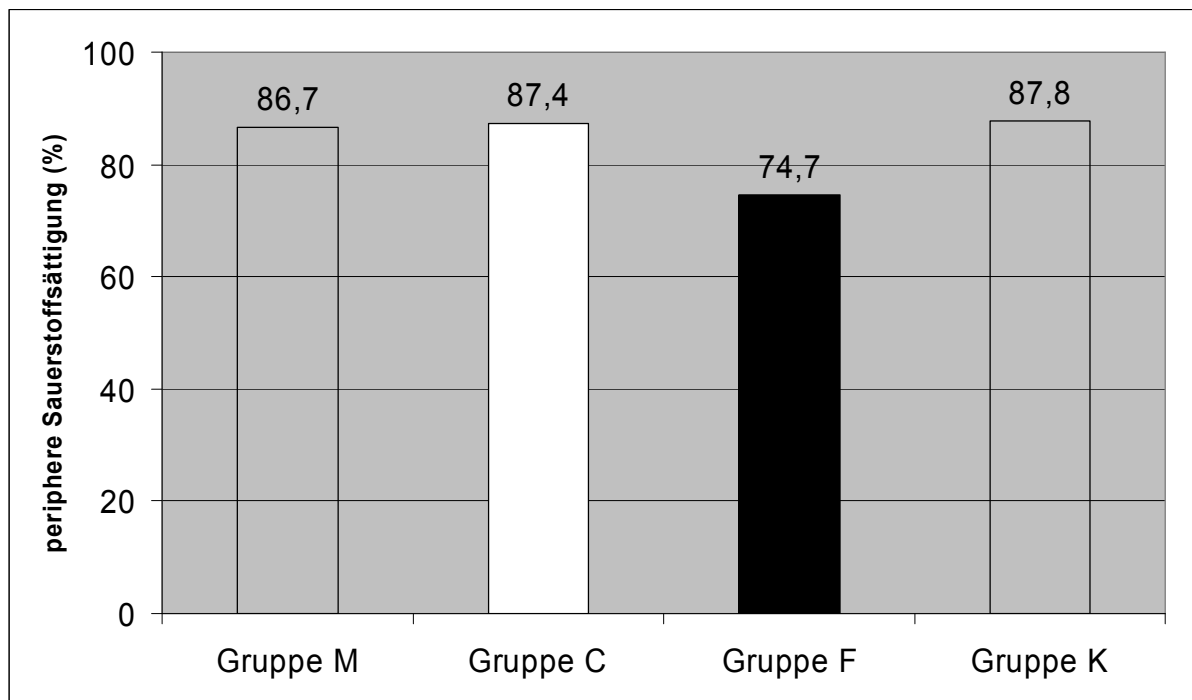


Abb. 10: Durchschnittliche periphere Sauerstoffsättigung der Gruppen M, C, F und K

3.5.5.5 Schmerzreaktion – Gruppenvergleich

Die Ergebnisse des Gruppenvergleichs zum Parameter - Schmerzreaktion - sind in der Tabelle 17 und der Abbildung 11 dargestellt. Im Vergleich der Schmerzreaktionen unterscheidet sich die **Gruppe M** mit einem Wert von 0 ± 0 signifikant von der

Gruppe C mit einem Wert von $1,7 \pm 0,9$. Keinen Unterschied ergibt dagegen die Gegenüberstellung der **Gruppen M und F**. Beide Gruppen werden mit einem Wert von 0 ± 0 bewertet. Der Vergleich der **Gruppe M** mit der **Gruppe K** ergibt wiederum einen signifikanten Unterschied. Hier stehen sich die Werte 0 ± 0 und $1,7 \pm 0,8$ gegenüber.

Schmerzreaktion							
Messzeitpunkt	Gruppe M MW \pm SD	Gruppe C MW \pm SD	p ₃	Gruppe F MW \pm SD	p ₄	Gruppe K MW \pm SD	p ₅
intra op (Schmerzreaktionsgrad)	0 ± 0	$1,7 \pm 0,9$	<0,01	0 ± 0	1	$1,7 \pm 0,8$	<0,01

Tab. 17: Gruppenvergleich - Schmerzreaktion

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, p = Irrtumswahrscheinlichkeit,

p₃ = Vgl. Gruppe M / Gruppe C, p₄ = Vgl. Gruppe M / Gruppe F, p₅ = Vgl. Gruppe M / Gruppe K

fett = signifikanter Wert ($p \leq 0,05$)

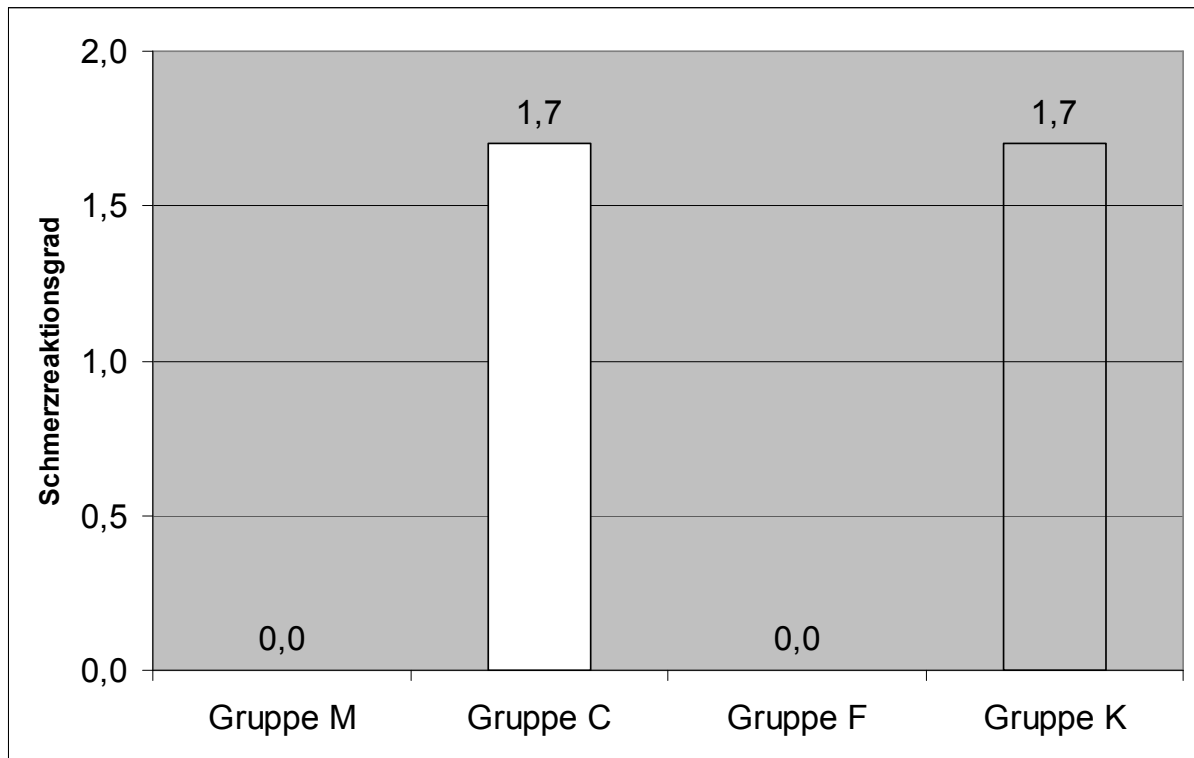


Abb. 11: Mittelwerte der Schmerzreaktionsgrade

4. DISKUSSION

4.1 Zielsetzung

Aufgabe der vorliegenden Studie ist es zu prüfen, ob Metamizol als intraoperatives Analgetikum für das Kaninchen geeignet ist. Metamizol steht dazu im Vergleich mit dem nichtsteroidalen Antiphlogistikum Carprofen und dem Opioid Fentanyl.

4.2 Untersuchungsdurchführung

4.2.1 Versuchstiere

Das Patientengut besteht aus 40 männlichen Kaninchen, ab einem Alter von ca. vier Monaten. Rasse und Gewicht werden bei der Auswahl nicht berücksichtigt. Alle Kaninchen entstammen dem Tierheim Ludwigshafen und sollen routinemäßig in der Tierklinik Dr. H. Schall kastriert werden.

4.2.2 Versuchsplan

In der vorliegenden Studie sollen die intraoperativen analgetischen Wirksamkeiten von Metamizol, Carprofen und Fentanyl miteinander verglichen werden. Die Untersuchungen erfolgen im Rahmen einer Orchiektomie, wobei die Inzision des Skrotums den definierten intraoperativen Messzeitpunkt darstellt. Die Kombination von Ketamin und Medetomidin dient als Basisanästhesie. Anästhetika und Analgetika, mit Ausnahme des Carprofen, werden zeitlich direkt aufeinander folgend jeweils in den linken bzw. rechten M. quadrizeps femoris appliziert. Die Applikation des Carprofen erfolgt 10 Minuten vor der Anästhesieeinleitung, um eine Anflutungszeit von 30 Minuten bis zur Skrotuminzision zu gewährleisten.

Der Operationsbeginn (Skrotuminzision) wird auf 20 Minuten nach erfolgter Applikation der Anästhetika festgelegt. Untersucht werden die Körperinnentemperatur, die Herzfrequenz, die Atemfrequenz und die periphere Sauerstoffsättigung. Zusätzlich werden auftretende Schmerzreaktionen mit Hilfe eines aufgestellten Schmerzscores bewertet. Bis auf die nur intraoperativ erhobenen Werte der peripheren Sauerstoff-

sättigung und den beobachteten Schmerzreaktionen, werden alle anderen Messgrößen sowohl prä-, intra- als auch postoperativ bestimmt. Die präoperativen Werte werden im Rahmen der direkt vorangestellten Allgemeinuntersuchung erhoben. Ausschlaggebend für die Bestimmung der intraoperativen Messdaten ist der Zeitpunkt während bzw. direkt nach der Inzision der Skrotalhaut. Die Tiere werden während der Operation lediglich manuell in Rückenlage fixiert. Dadurch soll sichergestellt werden, dass auch kleinste Abwehrreaktionen erkannt werden. Im Falle von auftretenden Schmerzreaktionen während der Operation wird die Anästhesie mit Isofluran per Maskeninhalation vertieft. Die Ermittlung der postoperativen Messdaten erfolgt 5 Minuten nach Beendigung der Operation.

4.2.3 Wahl der zu untersuchenden Analgetika

Metamizol

Metamizol gehört in die Gruppe der nichtsauren antipyretischen Analgetika. Neben seinen antipyretischen und spasmolytischen Eigenschaften verfügt es zusätzlich über eine hohe zentrale analgetische Potenz (HENKE und ERHARDT 2001d, ILLES und ALLGEIER 2005). Metamizol besitzt ein weites Indikationsfeld und findet Anwendung bei schweren abdominalen Schmerzzuständen, verursacht durch Spasmen an der glatten Muskulatur, bei schmerzhaften Erkrankungen des Bewegungsapparates, bei Neuralgien und bei schweren Fieberzuständen (ERHARDT et al. 2004, ILLES und ALLGEIER 2005, LÖSCHER 2006). Neben diesen allgemeinen Anwendungsgebieten wird Metamizol auch speziell zur postoperativen Analgesie eingesetzt (MAIER 1997, ERHARDT et al. 2004). Da Metamizol über eine hohe analgetische Potenz verfügt und weder atem- oder kreislaufdepressiv noch sedierend wirkt, stellt es eine, unter entsprechender Indikation, gute Alternative zu Opioiden wie Fentanyl dar (ERHARDT et al. 2004). Die Ergebnisse der Fentanyl und Metamizol vergleichenden Studien von KÖNIGHAUS (2007) am Kaninchen und RICHTER (2007) am Hund zeigen, dass Metamizol als Opioid sparendes oder sogar ersetzendes Analgetikum angewendet werden kann und sich im Speziellen sehr gut als intraoperatives Analgetikum eignet. Ein weiterer positiver Effekt von Metamizol im Vergleich zu Fentanyl liegt in seiner längeren Wirkdauer, so dass eine intraoperativ aufgebaute Anal-

gesie in die postoperative Phase mitgenommen und problemlos fortgeführt werden kann.

Einen rein praktischen Vorteil gegenüber Opioiden besitzt Metamizol auf Grund dessen, dass es nicht dem Betäubungsmittelgesetz unterliegt, was seinen Gebrauch im Praxisalltag vereinfacht.

Carprofen

Carprofen ist ein nichtsteroidales Antiphlogistikum, welches neben seiner antiphlogistischen Wirkung auch antipyretische und analgetische Eigenschaften besitzt (HOLTSINGER et al. 1992). Es ist zur Anwendung bei akuten und chronischen Schmerzzuständen des Bewegungsapparates und zur postoperativen Schmerztherapie für den Hund zugelassen (NOLAN und REID 1993, MATHEWS 1996). Seit Juni 2001 besitzt Carprofen auch eine Zulassung zur präoperativen Analgesie für den Hund, was den Anwender dazu veranlassen kann, so wie es der Praxisalltag auch zeigt, es ebenfalls zur Linderung des akuten Operationsschmerzes einzusetzen. In diesem Zusammenhang ist die Studie von FISCHER (2005) zu erwähnen, in der die Praxisgepflogenheiten zur perioperativen Schmerztherapie bei Hund und Katze an 151 tierärztlichen Einrichtungen untersucht wurden. Es zeigt sich, dass Carprofen, wenn überhaupt präoperativ ein Analgetikum verabreicht wird, prozentual am häufigsten eingesetzt wird. Im Übrigen behandeln erstaunlicherweise nur ca. 11% von den befragten Tierärzten Hunde und Katzen intraoperativ mit einem Schmerzmittel.

In einer experimentellen Untersuchung am Schaf weisen OTTO und ADAMS (2005) unter den akuten chirurgischen Reizen während einer Arthroskopie eine signifikante Erhöhung der mittleren Serotonin-Konzentration im Liquor cerebrospinalis nach, die durch die Vorbehandlung mit 4 mg/kg KGW Carprofen abgeschwächt wird. Sie schlussfolgern daraus, dass eine Mitbeteiligung zentraler serotonerger Mechanismen an der analgetischen Wirkung von Carprofen zumindest teilweise als wahrscheinlich angesehen werden muss. Dieses Ergebnis könnte einen intraoperativen Einsatz von Carprofen rechtfertigen. Auch PADDLEFORD (1999) empfiehlt Carprofen als intraoperatives Analgetikum.

Fentanyl

Fentanyl ist ein synthetisches Opioid mit einer hohen Selektivität für μ -Opioidrezeptoren (LÖSCHER 2006). Sein schwerpunktmäßiges Einsatzgebiet in der Veterinärmedizin ist die Neuroleptanalgesie (EBERT et al. 2002). Fentanyl eignet sich durch seine hohe analgetische Potenz, in Kombination mit seiner guten Steuerbarkeit, besonders gut zur intraoperativen Schmerzausschaltung. Die sicherste Applikationsform ist auf Grund seiner kurzen Wirksamkeit von nur 20 bis 30 Minuten die Dauerinfusion. Diese kurze Wirkdauer macht Fentanyl systemisch injiziert jedoch unbrauchbar zur postoperativen Schmerztherapie (ERHARDT et al. 2004). In Abhängigkeit von der Dosierung gehen seine sehr guten analgetischen Eigenschaften allerdings mit erheblichen Nebenwirkungen einher. Durch eine Erhöhung der Reizschwelle des Atemzentrums kann es zu einer schwerwiegenden Atemdepression kommen, die in Verbindung mit einer hervorgerufenen Sinusbradykardie zu einer kritischen Kreislauftsituation führen kann (RÖSSNER 2004). Die Provozierung einer Hypothermie, durch die Beeinflussung der Thermoregulation, wirkt sich zusätzlich nachteilig auf den Organismus aus (LEHMANN 1983, PADDLEFORD und ERHARDT 1992b). Diese teils schwerwiegenden Opioid bedingten Nebenwirkungen werfen die Frage nach Alternativen auf.

4.2.4 Applikation und Dosierungen der Anästhetika und Analgetika

Da die Untersuchungen unter Praxisbedingungen durchgeführt werden, fällt die Wahl der Applikationsart für alle Wirkstoffe, mit Ausnahme von Isofluran, auf die intramuskuläre Injektion. Man entscheidet sich bei der Planung dieser Studie gegen eine intravenöse Applikation (z.B. Ohrtrandvene), da sie im Praxisalltag beim Kaninchen kaum Anwendung findet. Isofluran wird den Tieren im Bedarfsfalle über eine Inhalationsmaske zugeführt.

Die Mengenangaben für die Anästhetika und Analgetika werden der Fachliteratur entnommen. Die Dosierung von Ketamin wird auf 35 mg/kg KGW und die Dosierung von Medetomidin wird auf 0,25 mg/kg KGW festgelegt. Diese Angaben entsprechen einer Empfehlung von ASTNER (1998) für das Kaninchen. Für Metamizol liegen die Dosierempfehlungen zwischen 25 und 100 mg/kg KGW (TRIM 1992b, ERHARDT et

al. 2004). In der vorliegenden Studie wird Metamizol in einer Dosierung von 40 mg/kg KGW verabreicht. Fentanyl wird der Literatur entsprechend in einer Dosierung von 0,02 mg/kg KGW appliziert (HABERSTROH und HENKE 2004, SCHALL 2005). Die zu empfehlende Dosierung von Carprofen wird beim Kaninchen mit 4 bis 5 mg/kg KGW angegeben (HENKE und ERHARDT 2001d). Die Patienten dieser Untersuchung erhalten 5 mg/kg KGW.

Die Applikation der Ketamin/Medetomidin - Kombination erfolgt als Mischinjektion in den rechten M. quadrizeps femoris. Die Analgetika Metamizol und Fentanyl werden direkt anschließend in den linken M. quadrizeps femoris injiziert. Die Verabreichung des Carprofen erfolgt ebenfalls in den linken M. quadrizeps femoris, in diesem Falle aber 10 Minuten vor der Anästhesieeinleitung, um eine 30minütige Anflutungszeit vor dem Operationsbeginn zu gewährleisten. Es muss jedoch erwähnt werden, dass diese 30minütige Anflutungszeit zwar häufig anzutreffenden Praxisgewohnheiten entspricht, allerdings ist sie unter Vorbehalt zu betrachten, da konkrete pharmakologische Daten über die Zeitspanne bis zum maximalen Wirkungseintritt von Carprofen beim Kaninchen nach intramuskulärer Applikation der Literatur nicht zu entnehmen sind. Eventuell wird eine längere Anflutungszeit bis zum maximalen Wirkungseintritt benötigt. Nach LASCELLES et al. (1998) wird bei Hund und Katze nach intravenöser Applikation ein maximaler Wirkungseintritt nach 30 Minuten beobachtet.

4.2.5 Auswahl der chirurgischen Intervention

Im Praxisalltag zählt die Kastration männlicher Kaninchen zu den Routineeingriffen. Da der Perinealbereich und damit auch das Skrotum als hochgradig schmerzempfindlich eingestuft wird (HENKE und ERHARDT 2001a), bietet sich die Inzision des Skrotums zum Vergleich der intraoperativen analgetischen Wirksamkeiten von Metamizol, Carprofen und Fentanyl an.

4.3 Diskussion der Messergebnisse

4.3.1 Körperinnentemperatur (T)

Die vorliegende Studie wurde den Gegebenheiten entsprechend unter möglichst einheitlichen Bedingungen durchgeführt. Eine standardisierte Umgebungstemperatur konnte jedoch nicht ermöglicht werden. Die Raumtemperatur lag bei durchschnittlich 22°C, größere Schwankungen traten nicht auf. Auf die intraoperative Anwendung einer bei kleinen Heimtieren üblichen Wärmematte, zum Schutze vor Auskühlung während der Operation, ist im Hinblick auf eine unverfälschte Temperaturerfassung verzichtet worden.

Die physiologische Körperinnentemperatur des Kaninchens liegt nach HABERSTROH und HENKE (2004) zwischen 37,0°C und 39,5°C. Präoperativ beträgt die durchschnittliche Körperinnentemperatur der **Gruppe M** 39,1°C. Zum Zeitpunkt der Skrotuminzision ist sie gegenüber ihrem präoperativen Basalwert signifikant um 0,5°C gesunken. Postoperativ steigt die Körperinnentemperatur im Durchschnitt wieder auf 38,7°C an, bleibt damit aber weiterhin signifikant gegenüber dem Ausgangswert vermindert. Nach den Untersuchungsergebnissen von RICHTER (2007) an normothermen Hunden und KÖNIGHAUS (2007) an Kaninchen bleibt die Körperinnentemperatur von Metamizol unbeeinflusst. Demnach ist der Temperaturabfall in der Gruppe M mit den Eigenwirkungen der verwendeten Injektionsanästhetika Ketamin und Medetomidin zu erklären. Besonders Medetomidin führt dabei durch Beeinflussung des Thermoregulationszentrums im Hypothalamus sowie durch seine vaso-konstriktorischen Eigenschaften zur Absenkung der Körperinnentemperatur (BLUM et al. 1991, HEAVNER 1997). Zu entsprechenden Ergebnissen kommt auch RÖLTGEN (2002) in Untersuchungen zur Anästhesie mit Ketamin und Medetomidin am Chinchilla.

Im Gegensatz zur Gruppe M zeigt die **Gruppe C** zum intraoperativen Messzeitpunkt eine geringe Temperaturzunahme an. Von präoperativ 38,9°C ist eine Erhöhung auf intraoperativ 39,1°C zu verzeichnen. Hierfür sind möglicherweise die zum selben Zeitpunkt auftretenden Abwehrreaktionen auf Grund des chirurgischen Reizes am Skrotum und die damit erhöhte Muskelaktivität verantwortlich zu machen. Nachdem die Anästhesie durch die Inhalation mit Isofluran vertieft wurde, sinkt die Körperinnentemperatur zum postoperativen Messzeitpunkt wieder auf 38,9°C ab.

Fast identisch zur Gruppe C zeigt sich der Temperaturverlauf der **Gruppe K**. Auch hier ist während der Skrotuminzision eine leichte Temperaturerhöhung von präoperativ 38,9°C auf 39,1°C zu erkennen, die parallel dazu von deutlichen Abwehrreaktionen begleitet wird. Nach der Isofluranzugabe fällt die Körperinnentemperatur postoperativ und liegt durchschnittlich bei 38,5°C. Dieser Wert liegt weiterhin signifikant unter dem Basalwert. Der Temperaturverlauf der **Gruppe F** verzeichnet einen signifikanten Abfall von präoperativ 39,0°C auf intraoperativ 38,3°C. Auch im Gruppenvergleich liegt dieser Wert signifikant unter dem intraoperativen Wert der Gruppe M. Ein ähnlich starkes Absinken der Körperinnentemperatur ermittelt KÖNIGHAUS (2007) in einer Metamizol/Propofol und Fentanyl/Propofol vergleichenden Studie am Kaninchen, in deren Ergebnis die Gabe von Fentanyl zu deutlich stärkerer Beeinflussung der Körperinnentemperatur als die Gabe von Metamizol führt.

4.3.2 Herzfrequenz (HF)

Die physiologische Herzfrequenz des Kaninchens wird in der Literatur mit 120 – 330 Schlägen pro Minute angegeben (HABERSTROH und HENKE 2004).

In der **Gruppe M** liegt der präoperative Basalwert bei 203 min⁻¹. Während des chirurgischen Reizes am Skrotum ist eine verminderte Herzfrequenz von 169 min⁻¹ zu beobachten, die postoperativ wieder auf einen Wert von 187 min⁻¹ ansteigt. Da Metamizol keinen Einfluss auf die Herzfrequenz nimmt (AVELLANEDA 2000, ERGÜN et al. 2000, Könighaus 2007), ist der intraoperative Frequenzabfall auf die Eigenwirkungen der Anästhetika zurück zu führen. Medetomidin führt einerseits über eine zentrale Reduktion der Sympathikusaktivität sowie einem gesteigertem Vagotonus zum Absinken der Herzfrequenz, andererseits wird dieser Zustand durch die Aktivierung peripherer α_2 -Rezeptoren in der glatten Gefäßwandmuskulatur unterstützt, indem die sich initial einstellende Vasokonstriktion zu einem Blutdruckanstieg mit reflektorischer Abnahme der Herzfrequenz führt (VAINIO und PALMU 1989, SINCLAIR 2003). Im Gegensatz zu Medetomidin wirkt Ketamin Kreislauf anregend. Durch seine positiv inotrope Wirkung infolge der Aktivierung von β -Rezeptoren kommt es zu einer gesteigerten Herzfrequenz (FREY et al. 1996). Diese stimulierende Eigenschaft wird aber durch die Kombination mit einem Sedativum wie Medetomidin unterdrückt, so

dass die Herzfrequenz reduzierende Wirkung des Medetomidin, wie auch in dieser Studie beobachtet, zur Geltung kommt (ADAMS und WERNER 1997).

In der **Gruppe F** liegt die präoperative Herzfrequenz bei 208 Schlägen pro Minute, die zum Zeitpunkt der Skrotuminzision auf 117 Schläge pro Minute reduziert ist. Im Vergleich zum intraoperativen HF-Wert der Gruppe M ist dieser signifikant erniedrigt. Dieser starke Abfall ist auf die Eigenschaft des Fentanyl zurückzuführen, ausgeprägte Sinusbradykardien zu verursachen (FREYE und HARTUNG 1984), die im vorliegenden Falle durch die Mitwirkung von Medetomidin noch potenziert wird. Postoperativ steigt die HF zwar wieder auf 145 Schläge pro Minute an, bleibt damit aber weiterhin signifikant unterhalb des Basalwertes.

Sowohl in der **Gruppe C** als auch in der **Gruppe K** zeigt sich während der Skrotuminzision eine erhöhte HF. Der Wert der Gruppe C steigt signifikant von präoperativ 197 Schlägen pro Minute auf intraoperativ 206 Schläge pro Minute, die HF der Gruppe K steigt von präoperativ 200 Schlägen pro Minute signifikant auf 229 Schläge pro Minute während des chirurgischen Reizes an. Dieser Zustand einer gesteigerten Herzfrequenz entspricht nicht den zu erwartenden und eingangs beschriebenen Auswirkungen der Ketamin/Medetomidin-Anästhesie, zumal Carprofen keinen erhöhenden Einfluss auf die Herzfrequenz besitzt. Eine Erklärung könnte darin liegen, dass unter den gegebenen zeitlichen Rahmenbedingungen dieser Studie die Skrotuminzision zeitlich in die Phase des Überganges der Stufe 1 in die Stufe 2 des Anästhesiestadiums III fällt (PADDLEFORD und ERHARDT 1992c). Zumal direkt vor der Inzision des Skrotums sowohl der Ohr- als auch der Zwischenzehenreflex schon nicht mehr auslösbar waren, es in beiden Gruppen jedoch zu unterschiedlich stark ausgeprägten Schmerzreaktionen während der Inzision kommt. Da die Skrotuminzision in den Gruppen M und F zum selben Zeitpunkt nach der Anästhesieeinleitung wie in den Gruppen C und K durchgeführt wird, die Gruppen M und F jedoch keine Schmerzzeichen zeigen, könnte der Unterschied auf eine in diesem Moment nicht ausreichende analgetischen Wirksamkeiten von Carprofen beruhen.

4.3.3 Atemfrequenz (AF)

In der Narkoseüberwachung und Schmerzerkennung ist die Atemfrequenz ein häufig eingesetzter Parameter. Beim Kaninchen liegt die physiologische Atemfrequenz zwi-

schen 32 und 100 min⁻¹ (HABERSTROH und HENKE 2004). Die präoperativen Mittelwerte der vier Gruppen liegen zwischen 49,2 min⁻¹ und 61,8 min⁻¹, wobei die Differenz dieser Werte möglicherweise auf stressbedingt höhere Atemfrequenzen einzelner Kaninchen zurück zu führen ist. Bei der Auswertung der Untersuchungsergebnisse ist zu berücksichtigen, dass sowohl Ketamin (PADDLEFORD und ERHARDT 1992b) als auch Medetomidin (BLUM et al. 1992) in Abhängigkeit von der Dosierung zu einer verminderten Atemfrequenz führt.

In der **Gruppe M** liegt die AF präoperativ bei einem Wert von 51,2 min⁻¹. Während der Skrotuminzision wird eine verminderte Atmung von 41,3 min⁻¹ beobachtet, die aber weiterhin im physiologischen Bereich liegt. Nach ERHARDT et al. (2004), RÖSSNER (2004) und KÖNIGHAUS (2007) nimmt Metamizol keinen Einfluss auf die Atmung, so dass die reduzierte Atemfrequenz auf die Wirkung der Anästhetika zurück zu führen ist. Da die verlangsamte Atmung während der Skrotuminzision im Zusammenhang mit ausbleibenden Abwehrreaktionen auf den chirurgischen Reiz beobachtet wird, kann von einer gut ausgebildeten intraoperativen Analgesie ausgegangen werden. Zum postoperativen Messpunkt steigt die AF auf 42,7 min⁻¹ an.

Der präoperative Ausgangswert der **Gruppe F** liegt bei 58,4 min⁻¹. Zum Zeitpunkt der Skrotuminzision ist die Atemfrequenz deutlich und im Vergleich zur Gruppe M signifikant auf 33,8 min⁻¹ gefallen. Dieser starke Abfall an den Rand des physiologischen Bereiches verdeutlicht den für Opioide typischen atemdepressiven Charakter des Fentanyl. So wie in der Gruppe M geht auch in dieser Gruppe die reduzierte Atemfrequenz mit ausbleibenden Schmerzzeichen während des chirurgischen Traumas am Hodensack einher, was auf eine gute intraoperative Analgesie schließen lässt.

Postoperativ erholt sich die AF und erreicht wieder einen Mittelwert von 47,0 min⁻¹, bleibt damit jedoch weiterhin signifikant gegenüber seinem präoperativen Ausgangswert vermindert.

Sowohl die Gruppe C als auch die Gruppe K unterscheiden sich im Vergleich zur Gruppe M durch eine Erhöhung der Atemfrequenz. In der **Gruppe C** wird ein Anstieg von präoperativ 49,2 min⁻¹ auf 55,0 min⁻¹ während der Skrotuminzision beobachtet, die **Gruppe K** erfährt einen Anstieg von 61,8 min⁻¹ auf 75,5 min⁻¹. Da die beobachteten Atemfrequenzerhöhungen mit deutlichen Abwehrreaktionen der Tiere während der Skrotuminzision einhergehen, sind sie als physische Antwort auf den Schmerzreiz im Rahmen einer nichtausreichenden intraoperativen Analgesie zu betrachten.

Nach der Anästhesievertiefung mit Isofluran sinkt der Mittelwert für die AF postoperativ in der Gruppe C auf $48,2 \text{ min}^{-1}$ und in der Gruppe K auf $51,4 \text{ min}^{-1}$.

4.3.4 Periphere Sauerstoffsättigung (SpO_2)

Der physiologische Wert des Kaninchens für die periphere Sauerstoffsättigung liegt zwischen 93% - 99% (HABERSTROH und HENKE 2004). Wegen der Unruhe wacher Tiere und der daraus resultierenden Messungenauigkeit des Pulsoxymeters wird auf die Bestimmung der Wachwerte verzichtet. Die zur Anästhesie verwendete Kombination von Ketamin und Medetomidin führt auf Grund der dosisabhängigen atemdepressiven Wirkung beider Anästhetika zu einem Abfall der peripheren Sauerstoffsättigung (WRIGHT 1982, BLUM et al. 1992). In Untersuchungen zu dieser Anästhetika-Kombination von ASTNER (1998) am Kaninchen wurden SpO_2 -Werte von $\pm 80\%$ bestimmt.

Ausgehend von dem SpO_2 -Wert der **Gruppe M** mit 86,7%, liegen die SpO_2 -Werte der **Gruppen C** und **K** mit 87,4% bzw. mit 87,8% dicht beieinander aber über dem Wert der Metamizolgruppe. Eine Erklärung des Unterschiedes ist in der erhöhten intraoperativen Atemfrequenz der Gruppen C und K zu finden, die parallel mit dazu einhergehenden Abwehrreaktionen während der Schnittführung am Hodensack zu beobachten ist. Da Metamizol nach RÖSSNER (2004) und KÖNIGHAUS (2007) keinen atemdepressiven Charakter besitzt, könnten in diesem Zusammenhang die höheren Werte der Gruppen C und K im Vergleich zur Gruppe M Folge des Schmerzreizes sein und somit indirekt auf eine unzureichende intraoperative Schmerzausschaltung hinweisen.

In der **Gruppe F** tritt die atemdepressive Wirkung des Fentanyl deutlich zu Tage. Mit einem Durchschnittswert von 74,7% befindet sich die respiratorische Situation dieser Gruppe in einem sehr ungünstigen Bereich und zeigt eine schlechte periphere Sauerstoffversorgung während der Anästhesie an.

4.3.5 Schmerzreaktion

Der Vergleich der intraoperativen analgetischen Wirksamkeit der zu untersuchenden Analgetika erfolgt u.a. durch einen aufgestellten Schmerzscore, mit dessen Hilfe auftretende Schmerzreaktionen während der Skrotuminzision bewertet werden können. Der Schmerzscore ist in 4 Grade (siehe Tab. 4) unterteilt, dem entsprechend werden Noten von 0 bis 3 vergeben. Die Note 0 steht für fehlende Schmerzzeichen, d.h. für einen nicht auslösbaren Abwehrreflex im Zusammenhang mit einer entspannten Muskulatur. Die Note 1 wird für leichte Kieferbewegungen („Mümmeln“), einen erhöhten Muskeltonus bzw. für kurzes Zucken der Hintergliedmaßen vergeben. Das Auftreten von Zähneknirschen und/oder leichtem Treten mit den Hintergliedmaßen führt zur Vergabe der Note 2. Mit der Note 3 werden hochgradige Abwehrreaktionen bewertet, wie z.B. starkes Ausschlagen mit den Hintergliedmaßen oder Vokalisation (Schreien).

In der **Gruppe M** kann die Inzision des Skrotums problemlos durchgeführt werden. Die Tiere liegen ruhig und entspannt, Abwehrreaktionen werden nicht ausgelöst. Jedes Tier dieser Gruppe wird nach dem Schmerzscore mit 0 benotet. Auch im weiteren Operationsverlauf stellen sich keine Schmerzzeichen ein.

Die Bewertung der **Gruppe F** ist identisch zur Gruppe M. Die Schnittführung am Hodensack erfolgt ohne erkennbare Anzeichen von Schmerz, ebenso die folgenden Operationsschritte. Die Gruppe wird einheitlich mit der Note 0 bewertet.

Bei allen Tieren der **Gruppe K** ist die intraoperative Analgesie als nicht ausreichend einzustufen. Obwohl vorangehend weder der Ohr- noch der Zwischenzehenreflex auslösbar war, zeigt jedes Kaninchen dieser Gruppe während der Skrotuminzision Schmerzreaktionen unterschiedlicher Ausprägung. Insgesamt wird viermal mit der Note 1, viermal mit der Note 2 und zweimal mit der Note 3 bewertet.

Ein sehr ähnliches Bild ergibt die Auswertung der **Gruppe C**. Auch hier reagieren zwar sämtliche Tiere negativ auf den Versuch den Ohr- oder Zwischenzehenreflexes auszulösen, jedoch stellen sich bei 9 von 10 Tieren auf den chirurgischen Reiz am Skrotum Abwehrreaktionen ein. Lediglich bei einem Kaninchen kann von einer ausreichenden intraoperativen Analgesie ausgegangen werden, da es keine Schmerzzeichen zeigt. Es wird mit der Note 0 bewertet. Im Übrigen kann an diesem Kaninchen die gesamte Operation ohne erkennbare Schmerzreaktionen durchgeführt wer-

den. Der Rest der Gruppe wird dreimal mit der Note 1, viermal mit der Note 2 und zweimal mit der Note 3 bewertet.

Sowohl in der Gruppe K als auch in der Gruppe C treten während der Skrotuminzision unterschiedlich stark ausgeprägte Schmerzreaktionen auf und in beiden Gruppen liegt der durchschnittliche Schmerzgrad bei einem Wert von 1,7. Da in der Gruppe C jedoch ein Kaninchen ohne Anzeichen von Schmerz operiert werden kann, wäre zu hinterfragen, ob Carprofen unter einer modifizierten Anwendung (längere Anflutungszeit, andere Dosierung) zur Ausbildung einer qualitativ besseren intraoperativen Analgesie führen könnte.

4.4 Schlussbetrachtung

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass Metamizol sehr gut als intraoperatives Analgetikum für das Kaninchen geeignet ist und im Rahmen einer präemptiven Analgesie eingesetzt werden kann.

Unter den gegebenen Bedingungen entsprechen sich Metamizol und Fentanyl im Vergleich ihrer intraoperativen analgetischen Wirksamkeiten, jedoch zeichnet sich Metamizol durch seinen nicht atem- und kreislaufdepressiven Charakter gegenüber dem Fentanyl aus. Durch die intramuskuläre Anwendung von Metamizol wird einem massiven Blutdruckabfall, wie er nach zu schneller intravenöser Injektion als Nebenwirkung auftreten kann, aus dem Wege gegangen. Zudem ist die intramuskuläre Applikationsweise beim Kaninchen im Praxisalltag einfacher zu handhaben als die intravenöse.

Auch der Vergleich Metamizol/Carprofen fällt zu Gunsten des Metamizol aus, da Carprofen unter den Bedingungen dieser Studie zu keiner akzeptablen intraoperativen Analgesie führt. Die Untersuchungsergebnisse der Carprofen-Gruppe entsprechen denen der Kontrollgruppe, die ohne prämediziertes Analgetikum in den Versuch ging. Es wäre zu diskutieren, ob Carprofen in einer anderen Dosierung im Zusammenhang mit einer zeitigeren Verabreichung zu positiveren Ergebnissen führen könnte.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Vergleichsuntersuchungen zur intraoperativen analgetischen Wirksamkeit von Metamizol, Carprofen und Fentanyl bei der Orchiektomie des Kaninchens.

In der vorliegenden klinischen Studie werden die intraoperativen analgetischen Wirksamkeiten von Metamizol (40,0 mg/kg KGW), Carprofen (5,0 mg/kg KGW) und Fentanyl (0,02mg/kg KGW) gegenübergestellt. Die Untersuchungen erfolgen im Rahmen einer Orchiektomie beim Kaninchen unter Ketamin/Medetomidin – Anästhesie (35,0 mg/kg KGW, 0,25 mg/kg KGW). Maßgeblicher Zeitpunkt der intraoperativen Befunderhebungen ist die Inzision des Skrotums.

Das Patientengut besteht aus 40 männlichen Kaninchen, die randomisiert in vier Gruppen aufgeteilt werden. Die Gruppen M und F erhalten Metamizol bzw. Fentanyl 20 min prae op. als intramuskuläre Injektion. Der Gruppe C wird 30 min prae op. Carprofen intramuskulär verabreicht. Die vierte Gruppe dient als Kontrollgruppe und verbleibt ohne präoperativ appliziertes Analgetikum. Bei auftretenden intraoperativen Schmerzreaktionen wird die Operation unter Isofluran per inhalationem nach Wirkung fortgesetzt. Ermittelt werden die prä-, intra- und postoperativen Werte für die Körpertemperatur (T), die Herzfrequenz (HF), die Atemfrequenz (AF) und die periphere Sauerstoffsättigung (SpO₂). Intraoperativ auftretende Schmerzreaktionen werden an Hand eines aufgestellten Schmerzscore bewertet.

Im Ergebnis dieser Studie erweist sich Metamizol als ein potentes intraoperatives Analgetikum für das Kaninchen, mit deutlichen Vorteilen gegenüber den beiden anderen Analgetika Carprofen und Fentanyl. Die Kombination von Metamizol mit Ketamin und Medetomidin führt zu einer sicheren Anästhesie, mit der Ausbildung einer sehr guten Analgesie. Jedes Tier der Gruppe M kann ohne Anzeichen von Schmerz problemlos kastriert werden. Es sind keine negativen Einflüsse auf die Atmung oder das Herz-Kreislauf-System zu beobachten.

Die Gabe von Carprofen führt zu einer unbefriedigenden intraoperativen Analgesie. Neun von zehn Tieren zeigen Schmerzreaktionen während der Skrotuminzision, die mit einem deutlichen Anstieg von HF und AF einhergehen, so dass die Operationen unter Isofluraninhalation fortgesetzt werden müssen. Damit kommt die Gruppe C den Resultaten der Kontrollgruppe sehr nah, hier zeigen alle Kaninchen zum definierten Zeitpunkt Schmerzreaktionen sowie Anstiege der Herz- und Atemfrequenzen.

ZUSAMMENFASSUNG

Fentanyl erweist sich in den Untersuchungen als ein potentes intraoperatives Analgetikum. Alle untersuchten Tiere dieser Gruppe zeigen während der Operation Schmerzfreiheit. Kritisch zu bewerten sind jedoch das Absinken der Herz- und Atemfrequenzen sowie die deutlich reduzierte Sauerstoffsättigung.

Fazit: Metamizol (40,0 mg/kg KGW) ist im Rahmen einer Ketamin/Medetomidin-Anästhesie (35,0 mg/kg KGW, 0,25 mg/kg KGW) sehr gut als intraoperatives Analgetikum für das Kaninchen geeignet. Seine intraoperative analgetische Wirksamkeit ist äquipotent der des Opioids Fentanyl (0,02 mg/kg KGW). Carprofen (5,0 mg/kg KGW) erscheint als intraoperatives Analgetikum für das Kaninchen nicht geeignet.

6. SUMMARY

Comparative tests for the intraoperative analgetic impact of Metamizol, Carprofen and Fentanyl during the orchiektomie of rabbits.

In this clinical trial the intraoperative analgetic impacts of Metamizol (Dipyrone) (40 mg/kg KGW), Carprofen (5,0 mg/kg KGW) and Fentanyl (0,02mg/kg KGW) are compared during the orchiektomie of rabbits under Ketamin/Medetomidin (35,0 mg/kg KGW, 0,25 mg/kg KGW) anaesthesia. The incision of the scrotum is the specific date for the intraoperative assessment of findings. The material for this examination consists of 40 masculine rabbits and they are randomized divided into 4 groups. The group M receives Metamizol and group F gets Fentanyl 20 min before the operation. Group C administers Carprofen 30 min before the operation. The injections are given intramuscularly. The last group remains without any pain medications ("control's group"). In case of doubts the animals of this group received deeper basis anaesthesia with Isofluran. Temperature (T), breath frequency (BF), heart frequency (HF) and peripheral oxygen saturation (SpO₂) are the parameters which are prae-, intra- and postoperative evaluated. The defence reactions which occur during the surgery are evaluated on the basis of a self-developed pain score.

Metamizol proves in this study as a potent intraoperative analgesic for the rabbits with advantages over the other analgesics Carprofen and Fentanyl. The combination of Metamizol with Ketamin and Medetomidin leads to a secure anaesthesia. The analgesia is very good. Each patient of group M can be desexed without any indication of pain. Breathing and cardiovascular system are not effected by this combination.

The intraoperative analgesia with Carprofen is unsatisfying. In only one case a sufficient intraoperative pain liberty is noticed. 90% of the patients show reactions in regards to pain, HF and BF increase dramatically so that the operations could only proceed with isoflurane additionally. This result of group C is comparable the performance of group K. All of the patients of group K show pain reactions and increases of HF and BF.

SUMMARY

The study shows that Fentanyl is a high-potent intraoperative analgesia. All examined animals of this group show absolute pain freedom during the operations. Critical effects are the sliding of HF and BF and the reduction of the oxygen saturation.

Conclusion: Metamizol (40 mg/kg KGW) is qualified for rabbits as an intraoperative analgesic within the Ketamin/Medetomidin (35,0 mg/kg KGW, 0,25 mg/kg KGW) anaesthesia. The intraoperative effectiveness is equal to the opioide Fentanyl (0,02mg/kg KGW). Carprofen (5,0 mg/kg KGW) seems to be not suited for the rabbits as an intraoperative analgesic.

7. LITERATURVERZEICHNIS

Actiq® Fachinformation (2008): Pharmakokinetik - Cephalon GmbH

Adams, H. A., C. Werner (1997): From the racemate to the eutomer: (S)-ketamine. Renaissance of a substance?
Anaesthesist 46 (12): 1026 - 1042

Akarasereenont, P., J. A. Mitchell, C. Thiemermann (1994): Relative potency of non-steroidal anti-inflammatory drugs as inhibitors of cyclooxygenase-1 or cyclooxygenase - 2.
Br. J. Pharmacol. 122: 183

Alef, M., G. Oechtering (2003): Inhalationsanästhetika und Trägergase.
In: Alef, M., G. Oechtering: Praxis der Inhalationsanästhesie.
Enke Verlag, Stuttgart: 1 - 13

American College of Veterinary Anesthesiologists (1998): American College of Veterinary Anesthesiologists' position paper on the treatment of pain in animals.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 213: 628 - 630

Andrews, C. J. H., C. Prys-Roberts (1983): Fentanyl - a review.
Clin. Anaesth.: 97 - 122

Arndt, J. O., M. Mikat, C. Parasher (1984): Fentanyl's analgesic, respiratory and cardiovascular actions in relation to dose and plasma concentration in unanesthetized dogs.
Anaesthesiology 61: 355 - 361

Astner, S. (1998): Vergleich intramuskulär verabreichter Kombinationsanästhesien beim Kaninchen – Xylazin/Ketamin, Medetomidin/Ketamin, Medetomidin/Fentanyl/Midazolam.
Vet. Med. Diss., München

Avellaneda, C., A. Gómez, F. Martos, M. Rubio, J. Sarmiento, F. S. De La Cuesta (2000): The effect of a single intravenous dose of metamizol 2g, ketorolac 30 mg and propacetamol 1g on haemodynamic parameters and postoperative pain after heart surgery.

Eur. J. Anaesth. 17: 85 - 90

Aventis Pharma (2003): Fachinformation Novalgin®
Rote Liste Service GmbH, FachInfo-Service, Berlin

Bannwarth, B., F. Demotes-Mainard, T. Schaefferbeke, L. Labat, J. Dehaus (1995): Central analgesics effects of aspirin-like drugs.

Fundam. Clin. Pharmacol. 9: 71

Benson, G. J., K. A. Otto (1998): Management of surgical pain in animals.

In: Proceedings of the 7th Annual Scientific Meeting of the European College of Veterinary Surgeons, Seeburg, Pörschach, Austria: 54 - 81

Benton, H. P., P. B. Vasseur, G. A. Broderick-Villa, M. Koolpe (1997): Effect of carprofen on sulphated glycosaminoglycan metabolism, proteinsynthesis and prostaglandin release by cultured osteoarthritic canine chondrocytes.

Am. J. Vet. Res. 58: 286 - 292

Blank, T. J. J., C. V. Peterson, B. Baroody, V. Tegazzin, J. Lou (1992): Halothane, enflurane and isoflurane stimulate calcium leakage from rabbit sarcoplasmic reticulum.

Anesthesiology 76: 813 - 821

Blum, J. R., D. A. Daunt, T. E. Hamm, A. Faroghi, D. Birusingh, R. Moorhead (1991): Effects of medetomidine and medetomidine plus ketamine in rabbits (abstract).

Proc. 4th Intern. Congr. Vet. Anaesth., Utrecht: 86

Blum, J. R., D. A. Daunt, T. E. Hamm, A. Faroghi, D. Birusingh (1992): Cardiorespiratory effects of medetomidine in rabbits.

Vet. Surg. 21: 158

Boelsterli, U. A., H. J. Zimmerman, A. Kretz-Rommel (1995): Idiosyncratic liver toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: molecular mechanism and pathology.

Crit. Rev. Toxicol. 25: 207 - 235

Bonath, K. H., W. Erhardt (1990): Zur Anästhesie bei Hund und Katze als Notfallpatient.

Kleintierpraxis 35: 535

Büch, H. P., U. Büch (1992): Narkotika/Narkose.

In: Forth, W., D. Henschler, W. Rummel, K. Starke (Hrsg.): Pharmakologie und Toxikologie.

6. Auflage, Wissenschaftsverlag, Mannheim, Wien, Zürich: 232 - 253

Ceuppens, J. L., M. A. Rodriguez, J. S. Goodwin (1982): Non-steroidal anti-inflammatory agents inhibit the synthesis of IgM rheumatoid factor in vivo.

Lancet 1: 528 - 530

Christ, O., H. M. Kellner, G. Ross (1973): Biopharmazeutische und pharmakokinetische Untersuchungen nach Gabe von Metamizol ¹⁴C (Novalgin® ¹⁴C) an Ratte, Hund und Mensch.

Arzneimittelforschung 23: 1760 - 1767

Cohen, E. N. (1978): Toxicity of inhalation anaesthetic agents.

Br. J. Anaesth. 50: 665 - 675

Cullen, L. K. (1999): Xylazine and medetomidine in small animals: these drugs should be used carefully.

Aust. Vet. J. 77: 722 - 723

Dayton, P. G., R. L. Stiller, D. R. Cook, J. M. Perel (1983): The binding of ketamine to plasma proteins: emphasis on human plasma.

Eur. J. Clin. Pharmacol. 24 : 825 - 831

Dhasmana, K. M., O. Prakash, P. R. Saxena (1982): Effects of fentanyl and the antagonism by naloxone on regional blood flow and biochemical variables in conscious rabbits.

Arch. Int. Pharmacodyn. 260: 115 - 129

Doi, M., K. Ikeda (1993): Airway irritation produced by volatile anesthetics during brief inhalation: comparison of halothane, enflurane, isoflurane, and sevoflurane.

Canad., J. Anaesth. 40: 122 - 126

Drummond, J. C., M. M. Todd, H. M. Shapiro (1983): Minimal alveolar concentrations for halothane, enflurane, and isoflurane in the cat.

Am. Vet. Med. Ass. 182: 1099 - 1101

Ebert, U., H. -H. Frey, R. Schulz (2002): Pharmakologie des zentralen Nervensystems.

In: Frey, H.-H., W. Löscher (Hrsg.): Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin.

Enke Verlag, Stuttgart: 87 - 138

Eger, E. I. (1981): Isoflurane: a review.

Anesthesiology 55: 559 - 576

Ergün, H., C. Bagdatoglu, H. C. Ugur, C. Temiz, A. Attar, N. Egemen, F. C. Tulunay (2000): The vasorelaxant effect of dipyrone on an experimental cerebral vasospasm model in rabbits.

Neurol. Res. 22: 815 - 818

Erhardt, W., M. Stephan, U. Schatzmann, R. Westermeyer, M. Schindele, N. Mürsler, G. Bümel (1987): Reversal of anaesthesia by simultaneously administered benzodiazepine and opioid antagonists in the dog.

J. Assoc. Vet. Anaesth. 14: 90 - 99

- Erhardt, W., J. Henke, T. Brill (1994): Die Anästhesie beim Versuchstier (Säuger).
In: Scheuber, H.-P., (Hrsg): Handbuch über Möglichkeiten und Methoden zur Verbesserung, Verminderung und Vermeidung von Tierversuchen.
Thomas Denner Verlag, München: 3 - 39
- Erhardt, W., J. Henke, R. Kroker (2004): Pharmaka im Rahmen der Anästhesie und der perioperativen Schmerzlinderung.
In: Erhardt, W., J. Henke, J. Haberstroh : Anästhesie und Analgesie beim Klein- und Heimtier.
Schattauer GmbH, Stuttgart, New York: 15 - 131
- Fagella, A. M. (1997): Management of pain in the critically ill patient.
Semin. Vet. Med. Surg. (Small Anim.) 12: 15 - 121
- Finck, A. D., S. H. Ngai (1982): Opiate receptor mediation of ketamine analgesia.
Anesthesiology 56: 291 - 297
- Firth, A. M., S. L. Haldane (1999): Development of a scale to evaluate postoperative pain in dogs.
J. AM. Vet. Med. Assoc. 5: 651 - 659
- Fischer, H. K. (2005): Perioperative Analgesie bei Hunden und Katzen unter Tier-
schutzgesichtspunkten.
Vet. Med. Diss., Berlin
- Fish, R. E. (1997): Pharmacology of injectable anesthetics.
In: Kohn, D. F., S. K. Wixson, W. J. White, G. J. Benson (Hrsg.): Anesthesia and analgesia in laboratory animals.
Academic Press, San Diego, London, Boston, New York, Sydney, Tokyo: 12 - 17
- Flecknell, P. A., M. Mitchell (1984): Midazolam and fentanyl-fluanison: assessment of anaesthetic effects in laboratory rodents and rabbits.
Lab. Anim. 18: 143 - 146

Flecknell, P. A. (1994): Injectable Anaesthetics.

In: Hall, L. W., P. M. Taylor: Anaesthesia of the Cat.

W. B. Saunders, Philadelphia (USA): 129 - 156

Flecknell, P. A. (1996): Laboratory Animal Anaesthesia.

2. Auflage, Academic Press, London, San Diego, New York, Boston, Sydney, Tokyo,

Toronto: 39 - 40; 56 - 58; 76 - 78; 160 - 190

Flecknell, P. A. (1999): Current concepts of pain and nociception in animals.

In: Proceedings of the Symposium: Recent advances in non-steroidal anti-inflammatory therapy in small animals.

Paris: 5 - 8

Fox, St. M., Sp. A. Johnston (1997): Use of carprofen for the treatment of pain and inflammation in dogs.

J. Am. Vet. Med. Assoc. 210: 1493 - 1498

French, N. (1995): Alpha₂-adrenoceptors in mammalian central nervous system.

J. Vet. Pharmacol. Ther. 68: 175 - 208

Frey, H. -H., R. Schulz, E. Werner (1996): Pharmakologie des Zentralen Nervensystems (ZNS).

In: Frey, H.-H., W. Löscher (Hrsg.): Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin.

Enke Verlag, Stuttgart: 139 - 203

Freye, E., E. Hartung (1984): Wirkweise der Opiode.

In: Freye, E., E. Hartung (Hrsg.): Opiode und ihre Antagonisten in der Anästhesiologie.

Perimed Fachbuch-Verlags GmbH, Erlangen: 20 - 52

Freye, E. (1991): Unterschiedliche Pharmakokinetik der Opioide und ihre Bedeutung für den praktischen Einsatz.

In: Freye, E. (Hrsg.): Opioide in der Medizin.

Springer Verlag, Berlin: 108 -112

Freye, E., L. Latasch, H. Schmidhammer, P. Portoghese (1994): Interaktion von S-(+)-Ketamin mit Opiatrezeptoren.

Anaesthesist 43 [Suppl. 2]: 52 - 58

Freye, E. (1999): Opioide in der Medizin.

4. Auflage, Springer Verlag, Berlin: 3 - 36

Freye, E., L. Latasch (2003): Toleranzentwicklung unter Opioidgabe – Molekulare Mechanismen und klinische Bedeutung.

Anästhesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther. 38: 14 - 26

Friderichs, E., W. Straßburger (2002): Opiatrezeptoren. Vom Schlüssel-Schloss-Modell zur molekularbiologischen Charakterisierung.

Pharmazie in unserer Zeit 31: 32 - 39

Fu, J.-Y., J. L. Masferrer, K. Seibert, A. Raz, P. Needleman (1990): The induction and suppression of prostaglandin H₂synthase (cyclooxygenase) in human monocytes.

J. Biol. Chem. 265: 16737 - 16740

Gaut, Z. N., H. Baruth, L. O. Randall, C. Ashley, J. R. Paulsrud (1975): Stereoisomeric relationships among anti-inflammatory activity, inhibition of platelet aggregation and inhibition of prostaglandin synthetase.

Prostaglandin 10: 59 - 66

Gellasch, K. L., K. T. Kruse-Elliott, C. S. Osmond, A. N. C. Shih, D. E. Bjorling (2002): Comparison of transdermal administration of fentanyl versus intramuscular administration of butorphanol for analgesia after onychectomy in cats.

J. Am. Vet. Med. Assoc. 220: 1020 - 1024

Goddard, P. J., Y. -C. J. Kao, L. M. Lichtenberger (1990): Luminal surface hydrophobicity of canine gastric mucosa is dependent on a surface mucous gel.

Gastroenterology 98: 361 - 370

Gozzoli, V., M. M. Treggiari, G. R. Kleger, P. Roux-Lombard, M. Fathi, C. Pichard, J. A. Romand (2004): Randomized trial of the effect of antipyresis by metamizol, propacetamol or external cooling on metabolism, hemodynamics and inflammatory response.

Intensive Care Med. 30: 401 - 407

Haberstroh, J. (1993): Perioperatives anästhesiologisches Management beim polytraumatisierten Patienten Hund und Katze.

Tierärztl. Prax. 21: 329 - 337

Haberstroh, J., J. Henke (2004): Kaninchen.

In: Erhardt, W., J. Henke, J. Haberstroh : Anästhesie und Analgesie beim Klein- und Heimtier.

Schattauer GmbH, Stuttgart, New York: 629 - 640

Hall, L. W., K. W. Clarke (1991): Veterinary Anaesthesia.

9. Auflage, W. B. Saunders Company Ltd, London, Philadelphia, Toronto, Sydney, Tokyo: 51 - 79; 80 - 97; 339 - 344

Hansen, B. (1992): Analgesics in cardiac surgical and intensive care patients.

In: Kirk, R. W. und J. D. Bonagura (Hrsg.): Current Veterinary Therapy.

Small Anim. Practice XI., W. B. Saunders, Philadelphia: 82 - 87

Harabacz, I. (1981): Die Neuroleptanalgesie mit Ketamin-Xylazin i.m. beim Kaninchen.

Vet. Med. Diss., München

Heavner, J. E. (1997): Pharmacology of analgesics.

In: Kohn, D. F., S. K. Wixson, W. J. White, G. J. Benson (Hrsg.): Anesthesia and analgesia in laboratory animals.

Academic Press, London, Boston, New York, Sydney, Toronto: 48 - 56

Hellebrekers, L. J. (1986): Comparison of isoflurane and halothane as inhalation anaesthetics in the dog.

Vet. Quarterly 8: 183 - 188

Hellebrekers, L. J. (2001a): Pathophysiologie des Schmerzes bei Tieren und die Konsequenz für eine analgetische Therapie.

In: Hellebrekers, L. J. (Hrsg.): Schmerz und Schmerztherapie beim Tier.

Schlütersche Verlag, Utrecht: 53 - 60

Hellebrekers, L. J. (2001b): Praktische Analgesie bei Caniden.

In: Hellebrekers, L. J. (Hrsg.): Schmerz und Schmerztherapie beim Tier.

Schlütersche Verlag, Utrecht: 83 - 91

Hellyer, P. W. (1997): Management of acute and surgical pain.

Sem. Vet. Med. Surg. (Small Anim.) 12: 106 - 114

Hempel, V. (1986a): Pyrazolones in the treatment of postoperative pain.

Agents Actions / Suppl. 19: 331 - 337

Hempel, V. (1986b): Metabolism of isoflurane.

In: Lawin, P., H. van Aken, C. Puchstein (Hrsg.): Isoflurane - Anaesthesiology and intensive care medicine.

Springer Verlag, Berlin, Heidelberg: 29 - 31

Henke, J., W. Erhardt (2001a): Das Problem Schmerz.

In: Henke, J., W. Erhardt (Hrsg.): Schmerzmanagement bei Klein- und Heimtieren.

Enke Verlag, Stuttgart: 1 - 6

Henke, J., W. Erhardt (2001b): Wie entsteht Schmerz?

In: Henke, J., W. Erhardt (Hrsg.): Schmerzmanagement bei Klein- und Heimtieren.

Enke Verlag, Stuttgart: 11 - 21

Henke, J., W. Erhardt (2001c): Wie erkennt man Schmerzen beim Tier?

In: Henke, J., W. Erhardt (Hrsg.): Schmerzmanagement bei Klein- und Heimtieren.

Enke Verlag, Stuttgart: 22 - 31

Henke, J., W. Erhardt (2001d): Welche Analgetika stehen zur Verfügung?

In: Henke, J., W. Erhardt (Hrsg.): Schmerzmanagement bei Klein- und Heimtieren.

Enke Verlag, Stuttgart: 32 - 66

Henke, J., W. Erhardt (2001e): Indikation für eine Schmerzbehandlung.

In: Henke, J., W. Erhardt (Hrsg.): Schmerzmanagement bei Klein- und Heimtieren.

Enke Verlag, Stuttgart: 101 - 116

Henke, J., W. Erhardt (2001f): Warum sollen Schmerzen gelindert werden?

In: Henke, J., W. Erhardt (Hrsg.): Schmerzmanagement bei Klein- und Heimtieren.

Enke Verlag, Stuttgart: 7 - 10

Hess, R., A. Herz, K. Friedel (1971): Pharmacokinetics of fentanyl in rabbits in view of the importance for limiting the effect.

J. Pharm. Exp. Ther. 179: 474 - 484

Hess, R., G. Stiebler, A. Herz (1972): Pharmacokinetics of fentanyl in man and the rabbit.

Europ. J. Clin. Pharmacol. 4: 137 - 141

Hess, W. R. (1924): Über die Wechselbeziehungen zwischen psychischen und vegetativen Funktionen.

Schweiz. Arch. Neurol. Psychiatr. 15: 1 - 60

Hikasa, Y., N. Ohe, K. Takase, S. Ogasawara (1997): Cardiopulmonary effects of sevoflurane in cats : comparison with isoflurane, halothane, and enflurane.

Res. Vet. Sci. 63 : 205 - 210

Hinz, B., K. Brune (2000): Spezifische Cyclooxygenase-2-Inhibitoren Grundlagen und Optionen eines pharmakotherapeutischen Prinzips.

Anaesthesist 49: 964 - 971

Hirota, K., D. G. Lamber (1996): Ketamine: Its mechanism(s) of action and unusual clinical uses.

Br. J. Anaesth. 77(4): 441 - 444

Hochleithner, M., C. Hochleithner, K. Engel (1996): Isoflurannarkose bei Kaninchen, kleinen Nagetieren, Fledermäusen und Igel.

Kleintierpraxis 41: 187 - 190

Holtsinger, R. H., R. B. Parker, B. S. Beale, R. L. Friedmann (1992): The therapeutic efficacy of carprofen (Rimadyl -VTM) in 209 clinical cases of canine degenerative joint disease.

Vet. Comp. Orthop. Traumatol. 5: 140 - 144

Hubbell, J. A. E. (1993a): Pharmakologie der Inhalationsanästhetika.

In: Muir, W. W., J. A. E. Hubbell, R. T. Skarda (Hrsg.): Veterinäranästhesie.

Schattauer Verlag, Stuttgart, New York: 77 - 89

Hubbell, J. A. E. (1993b): Euthanasie.

In: Muir, W. W., J. A. E. Hubbell, R. T. Skarda (Hrsg.): Veterinäranästhesie.

Schattauer Verlag, Stuttgart , New York: 262 - 265

Illes, P., C. Allgeier (2005): Analgetika - Behandlung von Schmerzen.

In: Atkories, K., U. Förstermann, F. Hofmann, K. Starke (Hrsg.): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.

9. Auflage, Elsevier, Urban-Fischer, München, Jena: 231 - 254

Iwakawa, S., T. Suganuma, S. F. Lee, H. Spahn, L. Z. Benet, E. T. Lin (1988): Direct determination of diastereomeric carprofen glucuronides in human plasma and urine and preliminary measurements of stereoselective metabolic and renal elimination after oral administration of carprofen in man.

Drug Metab. Dispos. 17: 414 - 419

Janssen-Cilag (2004): Fachinformation Fentanyl[®]-Janssen

Jantzen, J.-P. (1990): Isofluran Kompendium.

3. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsabteilung Abbott GmbH, Wiesbaden

Johnson, C. B., P. M. Taylor, S. S. Young, J. C. Brearley (1993): Postoperative analgesia using phenylbutazon, flunixin or carprofen in horses.

Vet. Rec. 133: 336 - 338

Johnston, Sp. A., St. C. Budsberg (1997): Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids for the management of canine osteoarthritis.

Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 27: 841 - 862

Jones, R.D., E. Baynes, C. T. Nimitz (1992): Nonsteroidal anti-inflammatory drug toxicoses in dogs and cats: 240 cases (1989 - 1990).

J. Vet. Med. Assoc. 201: 457 - 477

Jurna, I. (1985): Mechanismen der Schmerzunterdrückung durch Pharmaka.

Münch. Med. Wschr. 127: 573 - 578

Jurna, I. (1992): Analgetika.

In: Forth, W., D. Henschler, W. Rummel, K. Starke (Hrsg.): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.

6. Auflage, BI-Wissenschaftsverlag, Mannheim, Leipzig, Wien, Zürich: 200 - 224

Kauffman, G. (1989): Aspirin-induced gastric mucosal injury: lessons learned from animal models.

Gastroenterol. 96: 606 - 614

Kitchell, R. L. (1987): Problems in defining pain and peripheral mechanisms of pain.

J. Am. Vet. Med. Assoc. 19: 1195 - 1199

Kitchen, H., A. L. Aronson, J. L. Bittle, Ch. W. McPherson, D. B. Morton, S. P. Pakes, B. Rollin, A. N. Rowan, J. A. Sechzer, J. E. Vanderlip, J. A. Will, A. S. Clark, J. S. Gloyd (1987): Panel report on the colloquium on recognition and alleviation of animal pain and distress.

J. Am. Vet. Med. Assoc. 191: 1186 - 1191

Klepstadt, P., A. Maurset, E. Ratti-Moberg, I. Oye (1990): Evidence of a role for NMDA receptors in pain perception.

Eur. J. Pharmacol. 187: 513 - 518

Ko, J. C. H., C. McGrath, C. F. Nicklin (1997): Answers to your questions about medetomidine and atipamezole.

Vet. Med. 5: 415 - 425

Komatsu, H., K. Ogli (1987): Opisthotonus during exposure to isoflurane, enflurane, and halothane in mice.

Anesthesiology 67: 771 - 774

Könighaus, H. (2007): Anästhesiologische und sonographische Evaluierung des Einflusses von Metamizol/Propofol und Fentanyl/Propofol auf die Vasoaktivität und Hämodynamik beim Kaninchen.

Vet. Med. Diss., München

Lamont, L. A., W. J. Tranquilli, K. A. Grimm (2000): Physiology of pain.
Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 30: 703 - 728

Lamont, L. A. (2002): Pre-emptive analgesia.
In: Greene, S. A. (Hrsg.): Veterinary anesthesia and pain management secrets.
Hanley & Belfus, Philadelphia: 331 - 333

Lanz, R., P. Polster, K. Brune (1986): Antipyretic analgesics inhibit prostaglandin release from astrocytes and macrophages similarly.
Eur. J. Pharmacol. 130: 105 - 109

Larsen, R. (1990): Intravenöse Anästhesie.
In: Larsen, R. (Hrsg.): Anästhesie.
3. Auflage, Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore: 220 - 254

Larsen, R. (1995): Anästhesie.
5. Auflage, Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore: 209 - 245;
270 - 329

Larsen, R. (1999a): Intravenöse Anästhetika, Benzodiazepine und Neuroleptika.
In: Larsen, R. (Hrsg.): Anästhesie.
6. Auflage, Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore: 61 - 86

Larsen, R. (1999b): Opioide.
In: Larsen, R. (Hrsg.): Anästhesie.
6. Auflage, Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore: 87 - 110

Larsen, R. (1999c): Postoperative Schmerztherapie.
In: Larsen, R. (Hrsg.): Anästhesie.
6. Auflage, Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore: 762 - 796

Lascelles, B. D. X., P. J. Cripps, A. Jones, A. E. Waterman-Pearson (1998): Efficacy and kinetics of carprofen, administered preoperatively or postoperatively, for prevention of pain in dogs undergoing ovariohysterectomy.

Vet. Surg. 27: 568 - 582

Lascelles, B. D. X. (1999) : Präoperative Analgesie - Opiode und nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs).

Focus 9: 2 - 9

Lascelles, B. D. X. (2001): Klinische Pharmakologie analgetischer Wirkstoffe.

In: Hellebrekers, L. J. (Hrsg.): Schmerz und Schmerztherapie beim Tier.

Verlag Schlütersche, Hannover: 61 - 82

LeBars, D., F. Adam (2002): Nociceptors and mediators in acute inflammatory pain.

Ann. Fr. Anesth. Reanim. 21 (4): 315 - 335

Lees, P., S. A. May, Q. A. McKellar (1991): Pharmacology and therapeutics of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the dog and cat: 1. General pharmacology.

J. Small Anim. Pract. 32: 183 - 190

Lees, P., J. Giraudel, M. F. Landoni, P. L. Toutain (2004): PK-PD integration and PK-PD modelling of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: principles and applications in veterinary pharmacology.

J. Vet. Pharmacol. Ther. 27(6): 491 - 502

Lehmann, K. A. (1983): Pharmakokinetik.

In: Lehmann, K. A. (Hrsg.): Fentanyl: Kinetik und Dynamik.

Perimed Fachbuch-Verlagsgesellschaft mbH, Erlangen: 10

Levine, J. D., D. Reichling (1999): Peripheral mechanisms of inflammatory pain.

In: Wall, P. D., R. Melzack (Hrsg.): Textbook of pain.

Churchill Livingstone, New York: 59 - 84

Levy, M., D. Flusser, E. Zylber-Katz, L. Granit (1984): Plasma kinetics of dipyron metabolites in rapid and slow acetylators.

Eur. J. Clin. Pharmacol. 27: 453 - 458

Levy, M. (1986): Pharmacokinetics of metamizol metabolites.

Agents Actions / Suppl. 19: 199 - 204

Levy, M., E. Zylber-Katz, B. Rosenkranz (1995): Clinical pharmacokinetics of dipyron and its metabolites.

Clin. Pharmacokinet. 28: 216 - 234

Livingston, A. (2000): Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Vet. Clin. North. Am. Small Anim. Pract. 30: 773 - 781

Löscher, W. (2006): Pharmaka mit Wirkung auf das Zentralnervensystem.

In: Löscher, W., F. R. Ungemach, R. Kroker (Hrsg.): Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren.

Verlag Parey, Berlin, Hamburg: 63 - 124

Ludders, J. W. (1992): Advantages and guidelines for using isoflurane.

In: Haskins, S. C., A. M. Klide (Hrsg.): The veterinary clinics of North America - small animal practice - Opinions in small animal anesthesia.

Saunders, Philadelphia, London: 328 - 331

Lumb, W. V., E. W. Jones (1996): Perioperative pain and distress.

In: Lumb W. V., Jones E. W.: Veterinary Anesthesia, 3rd edition.

Williams & Wilkins Verlag, Baltimore: 40 - 60

Lutz, L. J., T. J. Lamer (1990): Management of postoperative pain: review of current.

Mayo. Clin. Proc. 65: 584

Maier, C. (1997): Medikamentöse Schmerztherapie.

In: Diener, H. C., C. Maier (Hrsg.): Das Schmerztherapie - Buch.

Urban und Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore: 307 - 352

Mathews, K. A. (1996): Non-steroidal anti-inflammatory analgesics in pain management in dogs and cats.

Can. Vet. J. 37: 539 - 543

Mathews, K. A. (1997): Non-steroidal anti-inflammatory analgesics for acute pain management in dogs and cats.

Vet. Comp. Orthop. Traumatol. 10: 122 - 129

McKellar, Q. A., T. Pearson, J. A. Bogan, E. A. Galbraith, P. Lees, B. Ludwig, M. P. Tiberghien (1990): Pharmacokinetics, tolerance and serum thromboxane inhibition of carprofen in the dog.

J. Small Anim. Pract. 31: 443 - 448

McKellar, Q. A., S. A. May, P. Lees (1991): Pharmacology and therapeutics of non-steroidal antiinflammatory drugs in the dog and cat : 2 individual agents.

J. Small Anim. Pract. 32: 225 - 235

McKellar, Q. A., P. Delatour, P. Lees (1994): Stereospecific pharmacodynamics and pharmacokinetics of carprofen in the dog.

J. Vet. Pharmacol. Therap. 17: 447 - 454

McPhail, M., R. Lappin, D. J. Meyer, S. G. Smith, C. R. L. Webster, P. J. Armstrong (1998): Hepatocellular toxicosis associated with administration of carprofen in 21 dogs.

J. Am. Vet. Med. Assoc. 12: 1895 - 1901

Ming, Z., B. L. Griffith, G. R. Breese, R. A. Mueller, H. E. Criswell (2002): Changes in the effect of isoflurane on N-methyl-D-aspartic acid-gated currents in cultured cerebral cortical neurons with time in culture: evidence for subunit specificity.

Anesthesiology 97: 856 - 867

Mitchell, J. A., P. Akarasereenont, C. Thiemermann, R. J. Flower, J. R. Vane (1993): Selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase.

Proc. Nat. Acad. Sci. 90: 11693 - 11697

Morris, T. (1991): Medetomidine and atipamezole in laboratory animals.

Proc. 4th Internat. Congr. of Vet. Anaesth., Utrecht: 277 - 279

Muir, W. W. (1993): Inhalationsanästhetika.

In: Muir, W. W., J. A. E. Hubbell, R. T. Skarda (Hrsg.): Veterinäranaesthesie.

Schattauer Verlag, Stuttgart, New York: 10 - 18; 60 - 65; 69 - 77

Muir, W. W., J. A. E. Hubbell, R. T. Skarda, R. M. Bednarski (1995): Handbook of veterinary anesthesia.

2. Auflage, Mosby, St. Louis, Baltimore: 132 - 160; 361 - 367

Muir, W. W., C. J. Woolf (2001): Mechanisms of pain and their therapeutic implications.

J. Am. Vet. Med. Assoc. 219: 1346 - 1356

Muir, W. W. (2002a): Physiology and pathophysiology of pain.

In: Gaynor, J. S., W. W. Muir (Hrsg.): Handbook of veterinary pain management.

Elsevier, Mosby Verlag, St. Louis: 13 - 45

Muir, W. W. (2002b): Drugs used to treat pain.

In: Gaynor, J. S., W. W. Muir (Hrsg.): Handbook of veterinary pain management.

Elsevier, Mosby Verlag, St. Louis: 142 - 163

Nolan, A., J. Reid (1993): Comparison of the postoperative analgesic and sedative effects of carprofen and papaverine in the dog.

Vet. Rec. 133: 240 - 242

Otto, K. (2001): Pathophysiologische Mechanismen von Schmerz und Gewebeschädigung.

In: Otto, K. (Hrsg.): Schmerztherapie bei Klein-, Heim- und Versuchstieren.

Verlag Parey, Berlin: 19 - 32

Otto, K., H. A. Adams (2005): Experimentelle Untersuchungen zur zentralen analgetischen Wirkung des nichtsteroidalen Antiphlogistikums Carprofen im Schafmodell – Vorläufige Ergebnisse.

Anästhesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther. 40: 25 - 31

Paddleford, R. R., W. Erhardt (1992a): Anticholinergika und Anästhetika zur Prämedikation von Allgemeinanästhesien.

In: Paddleford R. R., W. Erhardt (Hrsg.) : Anästhesie beim Kleintier.

Schattauer Verlag, Stuttgart, New York: 19 - 33

Paddleford, R. R., W. Erhardt (1992b): Allgemeinanästhesie.

In: Paddleford R. R., W. Erhardt (Hrsg.) : Anästhesie beim Kleintier.

Schattauer Verlag, Stuttgart, New York: 37 - 90

Paddleford, R. R., W. Erhardt (1992c): Die Überwachung des anästhesierten Patienten.

In: Paddleford R. R., W. Erhardt (Hrsg.) : Anästhesie beim Kleintier.

Schattauer Verlag, Stuttgart, New York: 157 - 188

Paddleford, R. R. (1999): Analgesia and pain management.

In: Paddleford, R. R. (Hrsg.): Manual of small animal anesthesia.

2. Auflage, W. B. Saunders, Philadelphia, London: 227 - 246

Papich, M. G. (2000): Pharmacologic considerations for opiate analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Vet. Clin. North Am. Small Anim. Prc. 30: 815 - 837

Pfenninger, E. (1994): Zerebrale Effekte des Ketamin - eine neue Sicht?
Anästhesist 43, [Suppl. 2]: 1

Pfizer (1998): Rimadyl[®], Carprofen.
Produktmonographie

Pfizer (2005): Fachinformation Rimadyl[®]

Plumb, D. C. (1999): Veterinary Drug Handbook.
Pharma Vet Publishing, White Bear Lake (USA): 853

Porreca, F., M. H. Ossipov, G. F. Gebhart (2002): Chronic pain and medullary descending facilitation.
Trends Neurosci. 25(6): 319 - 325

Poulsen-Nautrup, B., C. Justus (1999): Einfluss verschiedener nicht-steroidaler Antiphlogistika auf die Thromboxan B₂-Synthese sowie auf die renale Natriumausscheidung und das Harnvolumen beim Hund.
Kleintierpraxis 44: 281 - 290

Raffe, M. R. (1997): Recent advances in our understanding of pain: How should they affect management.
Sem. Vet. Med. Surg. (Small Anim.) 12: 75 - 79

Richter, T. (2007): Evaluierung von Metamizol vs. Fentanyl als intraoperative Analgesie - eine klinische Studie beim Hund.
Vet. Med. Diss., München

Ricketts, A. P., K. M. Lundy, A. B. Seibel (1998): Evaluation of selective inhibition of canine cyclooxygenase 1 and 2 by carprofen and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs.
Am. J. Vet. Res. 59: 1441 - 1446

Rogosch, T. (2005): Derivate nichtsteroidaler Antirheumatika als potentielle Cannabinoid- und Vanilloid-Rezeptor Liganden und Fettsäure-Derivate des Metamizols als dessen pharmakologisch aktives Prinzip.

Rer. Nat. Diss., Marburg

Röltgen, I. (2002): Zur Anästhesie am Chinchilla mit Midazolam, Medetomidin und Fentanyl und ihrer vollständigen Antagonisierung mit Flumazenil, Atipazemol und Naloxon im Vergleich zur Anästhesie mit Xylazin/Ketamin und Medetomidin/Ketamin.

Vet. Med. Diss. München

Rössner, M. (2004): Induktion und Prophylaxe Implantat assoziierter Knocheninfektionen am Modell eines antiinfektiv beschichteten Marknagels - eine experimentelle Studie am Kaninchen.

Vet. Med. Diss. München

Roth, H. J. (1986): Pharmacokinetics and biotransformation of pyrazolinones.

Agents Actions / Suppl. 19: 205 - 221

Rubin, S. I. (1986): Nonsteroidal antiinflammatory drugs, prostaglandins and the kidney.

J. Am. Vet. Med. Assoc. 188: 1065 - 1068

Rubin, S. I., M. G. Papich (1990): Clinical use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in companion animal practice – Part 1: The inflammatory response and mechanism of action.

Canine Pract. 15: 29 - 33

Rubio, E. S., R. Seawall, R. Pocolinko, B. Debarbieri, W. Benz, L. Berger, L. Morgan, J. Pao, T. H. Williams, B. Koechlin (1980): Metabolism of carprofen, a nonsteroidal anti-inflammatory agent, in rats, dogs and humans.

J. Pharm. Sci. 69: 1245 - 1253

Sackman, J. E. (1997): Pain and its management.

Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 27: 1487 - 1504

Sager, M. (1993): Schmerzprophylaxe und Schmerztherapie bei kleinen und großen Haustieren.

Tierärztl. Praxis 21: 87 - 94

Salonen, J. S. (1989): Pharmacokinetics of medetomidine.

Acta Vet. Scand. Suppl. 85: 49 - 54

Sandkühler, J., B. Heinke (2000): Schmerzforschung ohne Schmerzen: In-vitro und In-vivo Modelle.

Der Tierschutzbeauftragte 9: 7

Sanford, T. D., E. D. Colby (1980): Effect of xylazine and ketamine on blood pressure, heart rate and respiratory rate in rabbits.

Lab. Anim. Sci. 30: 519 - 523

Sasao, J., C. Taneyama, N. Kohno, H. Goto (1996): The effects of ketamine on renal sympathetic nerve activity and phrenic nerve activity in rabbits (with vagotomy) with and without afferent inputs from peripheral receptors.

Anesth. Analg. 82: 362 - 367

Saxon, W. D. (1994): The acute abdomen.

Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 24: 1207 - 1224

Schall, H. (2005): Kaninchen.

In: Fehr, M., L. Sassenburg, P. Zwart (Hrsg.): Krankheiten der Heimtiere.

6. Auflage, Schlütersche, Hannover: 1 - 48

Scheinin, M., E. MacDonald (1989): An introduction to the pharmacology of α_2 -adrenoceptors in the central nervous system.

Acta Vet. Scand. Suppl. 85: 11 - 19

Scheller, M. S., M. M. Todd, J. C. Drummond (1986): Isoflurane, halothane, and regional cerebral blood flow at various levels of $p_a\text{CO}_2$ in rabbits.

Anesthesiology 64: 598 - 604

Schleimer, R. P., E. Benjamini (1981): The effects of prostaglandin synthesis inhibition of the immune response.

J. Immunopharmacol. 3: 205 - 219

Schmid, A. (1980): Wirkungsmechanismus, pharmakologische Wirkungen und Nebenwirkungen von Ketamin-Hydrochlorid.

Tierärztl. Prax. 8: 5 - 12

Schmidt-Oechtering, G., U., K. Becker (1992): Alte und neue α_2 -Adrenozeptor-Agonisten.

Tierärztl. Prax. 20: 447 - 458

Schoen, R. T., R. J. Vender (1989): Mechanism of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric damage.

Am. J. Med. 86: 449 - 458

Scholz, J., C. J. Woolf (2002): Can we conquer pain?

Nat. Neurosci. 5: 1062 - 1067

Schröder, B., M. Diener (2000): Grundlagen der Zellphysiologie.

In: Physiologie der Haustiere.

Enke Verlag GmbH: 5 - 20

Schroth, H. J., A. Steinsträßer, R. Berberich, G. Kloss (1986): Investigations on the effect of metamizol on ureteral motility.

Agents Actions / Suppl. 19: 177 - 188

Sedgwick, C. J., W. Erhardt, R. Korb, C. Lendl (1992): Anästhesie bei Reptilien, Vögeln, Primaten, Kaninchen und kleinen Nagern.

In: Paddleford, R. R., W. Erhardt (Hrsg.): Anästhesie bei Kleintieren.

Schattauer Verlag, Stuttgart, New York: 359 - 384

Shimada, S. G., I. G. Otterness, J. T. Stitt (1994): A study of the mechanism of action of the mild analgesic dipyrone.

Agents Actions 41: 188 - 192

Short, C. E. (1987): Dissociative anesthesia. Ketamin hydrochloride.

In: Short, C. E. (Hrsg.): Principles and practice of veterinary anesthesia.

Williams & Wilkins, Baltimore, London, Los Angeles, Sydney: 158 - 165

Short, C. E. (1992): Alpha₂-agents in animals.

Vet. Pract. Publ. Company, Santa Barbara

Sinclair, M. D. (2003): A review of the physiological effects of alpha₂-agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice.

Can. Vet. J. 44: 885 - 897

Skovsted, P., S. Saphavichaiikul (1977): The effects of isoflurane on arterial pressure, pulse rate, autonomic nervous activity, and barostatic reflexes.

Canad. Anaesth. Soc. J. 24: 304 - 314

Sosnowski, M., P. Lebrun, L. Fodderie (1992): Receptors, neuropathways and mechanisms.

Anaesth. Clin. North Am. 10: 211 - 228

Spahn, H., I. Spahn, L. Z. Benet (1989): Probenecid-induced changes in the clearance of carprofen enantiomers: A Preliminary study.

Clin. Pharmacol. Ther. 45: 500 - 505

Steffey, E. P., D. jr. Howland, S. Giri, E. I. Eger (1977): Enflurane, halothane and isoflurane potency in horses.

Am. J. Vet. Res. 38: 1037 - 1039

Steffey, E. P. (1978): Enflurane and Isoflurane anesthesia: A summary of laboratory and clinical investigations in horses.

Am. Vet. Med. Ass. 172: 367 - 373

Stein, C., H. Machelska, M. Schäfer (2001) Peripheral analgesic and antiinflammatory effects of opioids.

Z. Rheumatol. 60: 416 - 424

Stenberg, D. (1989): Physiological role of α_2 -adrenoceptors in the regulation of vigilance and pain: Effect of medetomidine.

Acta Vet. Scand. Suppl. 85: 21 - 28

Stichtenoth, D. O., H. Zeidler, J. C. Fröhlich (1998): Neue nichtsteroidale Antirheumatika: Selektive Hemmstoffe der induzierbaren Cyclooxygenase.

Med. Klin. 93: 407 - 415

Strub, K. M., L. Aeppli, R. K. M. Müller (1982): Pharmacological properties of Carprofen.

Eur. J. Rheumatol. Inflamm. 5: 478 - 487

Tacke, S. (2001): Pfizer Newsletter.

Tacke, S. (2002): Möglichkeiten und Grenzen der klinischen Algesimetrie unter besonderer Berücksichtigung der präemptiven und postoperativen Schmerztherapie beim Hund.

Habilitationsschrift, Gießen

Tacke, S. (2004): Anästhesie und perioperative Überwachung des Patienten.

In: Kramer, M. (Hrsg.): Kompendium der allgemeinen Veterinärchirurgie.

Schlütersche, Hannover: 144 - 160

Thun, R., E. Eggenberger, K. Zerobin, W. F. Rehm, B. Ludwig (1989): Carprofen in veterinary medicine. II. Inhibitory effect on the release of PGF₂alpha in the early postpartum cow.

Schweiz. Arch. Tierheilkd. 131: 205 - 212

Thurmon, J. C., W. J. Tranquilli, G. J. Benson (1996): Perioperative pain and distress.

In: Thurmon, J. C., W. J. Tranquilli, G. J. Benson (Hrsg.): Lumb and Jones` Veterinary Anesthesia.

Verlag Williams and Wilkins, Baltimore: 40 - 62

Tortorici, V., E. Vasquez, H. Vanegas (1996): Naloxone partial reversal the antinociception produces by dipyrone microinjected into periaqueductual gray of rats: possible involvement of medullary off-and on-cells.

Brain Res. 725: 106 - 110

Traeder, W. (1998): Carprofen (Rimadyl®): Ein neues Antiphlogistikum beim Hund.

Kleintiermedizin 1: 18; 23 - 24; 26 - 29

Trim, C. M. (1992): Anästhesiologische Nachsorge und Komplikationen in der postanästhetischen Phase.

In: Paddleford, R. R., W. Erhardt (Hrsg.): Anästhesie bei Kleintieren.

Schattauer, Stuttgart, New York: 241 - 275

Vainio, O. (1989): Introduction to the clinical pharmacology of medetomidine.

Acta Vet. Scand. Suppl. 85: 85 - 88

Vainio, O., L. Palmu (1989): Cardiovascular and respiratory effects of medetomidine in dogs and influence of anticholinergics.

Acta Vet. Scand. Suppl. 85: 401 - 408

Vane, J. R. (1994) : Towards a better aspirin.

Nature 367 : 215 - 216

Vane, J. R., Y. S. Bakhle, R. M. Botting (1998): Cyclooxygenases 1 and 2.

Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 38: 97 - 120

Vasseur, P. B., A. L. Johnson, S. C. Budsberg, J. D. Lincoln, J. P. Toombs, J. G. Whitehair, E. L. Lentz (1995): Randomized, controlled trial of the efficacy of carprofen, a nonsteroidal anti-inflammatory drug, in the treatment of osteoarthritis in dogs. J. Am. Vet. Med. Assoc. 206: 807 - 811

Virtanen, R. (1986): Pharmacology of detomidine and other α_2 -adrenoceptor agonists in the brain. Acta Vet. Scand. 82: 35 - 46

Virtanen, R. (1989): Pharmacological profiles of medetomidine and its antagonist, atipamezole. Acta Vet. Scand. 85: 29 - 37

Volz, M., H. -M. Kellner (1980): Kinetics and metabolism of pyrazolones (propyphenazone, aminpyrine and dipyrone). Br. J. Clin. Pharmacol. 10: 299 - 308

Wacker, K. (2002): Plazebokontrollierte Doppelblindstudie zur postoperativen Schmerztherapie mit Carprofen, Levomethadon und Buprenorphin bei Hunden. Vet. Med. Diss. Hannover

Wallace, J. L. (1992): Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy and cytoprotection: pathogenesis and mechanisms re-examined. Scand. J. Gastroenterol. 27 (Suppl. 192): 3 - 8

Weithmann, K. U., H. G. Alpermann (1985): Biochemical and pharmacological effects of dipyrone and its metabolites in model systems related to arachidonic acid cascade. Drug Res. 35: 947 - 952

Wieber, J., R. Gugler, J. H. Hengstmann, H. J. Dengler (1975): Pharmacokinetics of ketamine in man. Anaesthesist 24: 260 - 263

Wilson, L. E., D. J. Hatch, K. Rehder (1993): Mechanisms of the relaxant action of ketamine on isolated porcine trachealis muscle.

Br. J. Anaesth. 71: 544 - 550

Wolfe, M. M., A. H. Soll (1988): The physiology of gastric acid secretion.

N. Engl. J. Med. 319: 1707 - 1715

Wolfe, M. M., D. R. Lichtenstein, G. Singh (1999): Gastrointestinal toxicity of non-steroidale antiinflammatory drugs.

N. Engl. J. Med. 340: 1888 - 1899

Woolf, C. J. (1983): Evidence for a central component of postinjury pain hypersensitivity.

Nature, 308: 686 - 688

Woolf, C. J. (1987): Physiological, inflammatory and neuropathic pain.

Adv. Tech. Stand. Neurosurg. 15: 39 - 62

Woolf, C. J. (1989): Recent advances in the pathophysiology of acute pain.

Br. J. Anaesth. 63: 139 - 146

Woolf, C. J., M. -S. Chong (1993): Preemptive analgesia - treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization.

Anaesth. Analg. 77: 362 - 379

Woolf, C. J. (1995): Somatic pain-pathogenesis and prevention.

Br. J. Anaesth. 75: 169 - 176

Wright, M. (1982): Pharmacologic effects of ketamine and its use in veterinary medicine.

J. Am. Vet. Med. Assoc. 180: 1462 - 1471

Wu, C. L., M. D. Caldwell (2002): Effect of post-operative analgesia on patient morbidity.

Best. Pract. Res. Clin. Anaesthesiol. 16(4): 549 - 563

Young, L. E., J. C. Brearley, D. L. S. Richards, D. H. Bartram, R. S. Jones (1990): Medetomidine as a premedicant in dogs and its reversal by atipamezole.

J. Small Anim. Pract. 31: 554 - 559

Zbinden, A. M. (1987): Inhalationsanästhetika: Aufnahme und Verteilung.

Wissenschaftliche Verlagsabteilung, Deutsche Abbott GmbH, Wiesbaden: 12 - 21

Zylber-Katz, E., L. Granit, M. Levy (1985): Plasma protein binding of dipyrone metabolites in man.

Eur. J. Pharmacol. 29: 67 - 71

8. TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 1:	Ketamin – Kombinationen für das Kaninchen.....	31
Tab. 2:	Versuchsplan.....	43
Tab. 3:	Patientenprotokoll.....	44
Tab. 4:	Schmerzscore.....	45
Tab. 5:	Übersicht der verwendeten Medikamente.....	46
Tab. 6:	Dosierungen und Applikation der verwendeten Medikamente.....	46
Tab. 7:	Physiologische Werte des Kaninchens.....	49
Tab. 8:	Körperinnentemperatur – Vergleich der Gruppen M, C, F und K.....	55
Tab. 9:	Herzfrequenz – Vergleich der Gruppen M, C, F und K.....	56
Tab. 10:	Atemfrequenz – Vergleich der Gruppen M, C, F und K.....	58
Tab. 11:	Periphere Sauerstoffsättigung – Vgl. der Gruppen M, C, F und K.....	58
Tab. 12:	Schmerzreaktion – Vergleich der Gruppen M, C, F und K.....	59
Tab. 13:	Gruppenvergleich – Körperinnentemperatur.....	60
Tab. 14:	Gruppenvergleich – Herzfrequenz.....	62
Tab. 15:	Gruppenvergleich – Atemfrequenz.....	63
Tab. 16:	Gruppenvergleich – Periphere Sauerstoffsättigung.....	65
Tab. 17:	Gruppenvergleich – Schmerzreaktion.....	66

9. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1:	Strukturformel des Metamizol.....	10
Abb. 2:	Strukturformel des Carprofen.....	15
Abb. 3:	Strukturformel des Fentanyl.....	20
Abb. 4:	Strukturformel des Ketamin.....	25
Abb. 5:	Strukturformel des Medetomidin.....	32
Abb. 6:	Strukturformel des Isofluran.....	37
Abb. 7:	Kurvenverläufe der durchschnittlichen Körperinnentemperaturen.....	61
Abb. 8:	Kurvenverläufe der durchschnittlichen Herzfrequenzen.....	62
Abb. 9:	Kurvenverläufe der durchschnittlichen Atemfrequenzen.....	64
Abb. 10:	Durchschnittliche periphere Sauerstoffsättigungen.....	65
Abb. 11:	Mittelwerte der Schmerzreaktionsgrade.....	66

10. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abs.	Absatz
ADH	Antidiuretisches Hormon
AF	Atemfrequenz
ATP	Adenosintriphosphat
bzw.	beziehungsweise
°C	Grad Celsius
ca.	zirka
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
chron.	chronisch
dex.	dextrum
d.h.	das heißt
et al.	et alii
g	Gramm
h	Stunde
HF	Herzfrequenz
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
Kan.	Kaninchen
Kap.	Kapitel
kg	Kilogramm
KGW	Körpergewicht
KM	Körpermasse
M.	Musculus
MAA	4-Methylaminoantipyrin
MAC	minimale alveoläre Konzentration
mg	Milligramm
ml	Milliliter
m/s	Meter pro Sekunde
n	Anzahl
NSAID	Non-Steroidal Antiinflammatory Drug
Proc.	Processus
prox.	proximal

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

§	Paragraph
%	Prozent
RM	Rückenmark
s.c.	subkutan
sin.	sinistrum
SpO2	periphere Sauerstoffsättigung
STH	Somatotropes Hormon
T	Temperatur
Tab.	Tabelle
u.a.	unter anderem
Vgl.	Vergleich
z.B.	zum Beispiel

11. DANKSAGUNG

Zum Abschluss möchte ich mich bei all jenen herzlich bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Ganz besonders herzlich bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. W. Erhardt für die Überlassung des interessanten Themas, für seine enorme Geduld und seine hilfreichen Korrekturen.

Herrn Univ. -Prof. Dr. H. Ammer danke ich für die bereitwillige Übernahme der Arbeit an der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Bei Herrn Dr. H. Schall bedanke ich mich für sein Einverständnis, den praktischen Teil dieser Arbeit in seiner Kleintierklinik durchführen zu dürfen.

Ein großes Dankeschön geht an das Tierheim Ludwigshafen, im Speziellen an Herrn Holger Neumann, für das Überlassen der Kaninchen und seine unterhaltsame Versuchs-Assistenz.

Meinem Mann Johannes Clemm danke ich von ganzem Herzen für seine großartige Hilfe und Unterstützung bei der Fertigstellung dieser Arbeit, im Besonderen für die Erstellung der Statistik, der Klärung aller Computerprobleme und sein liebevolles Aufmuntern und Mutmachen.

Nicht zuletzt ist diese Doktorarbeit meinen lieben Eltern gewidmet, die mit Rat und Tat immer an meiner Seite stehen.

