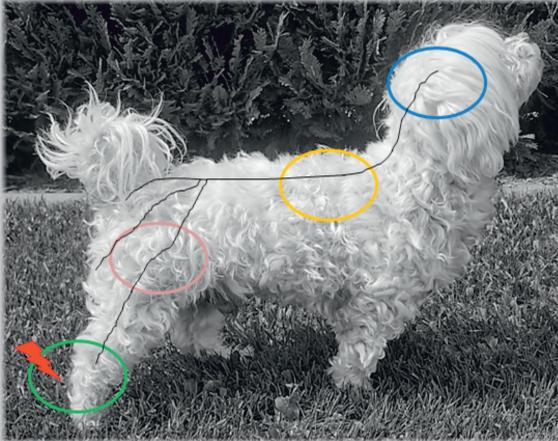


EVA SASKIA MÜLLER

Parasympathetic Tone Activity (PTA)

-
Eine neue Möglichkeit der Schmerzüberwachung?

Eine prospektive Studie zur Evaluierung der Anwendbarkeit
der Parasympathetic Tone Activity (PTA)
während elektiver Operationen an Hunden



Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Grades eines

Dr. med. vet.

beim Fachbereich Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Die rechtliche Verantwortung für den gesamten Inhalt dieses Buches liegt ausschließlich bei dem Autoren dieses Werkes.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung der Autoren oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2021

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Authors or the Publisher.

1st Edition 2021

© 2021 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

STAUFENBERGRING 15, 35396 GIESSEN, GERMANY
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

Aus dem Klinikum Veterinärmedizin
Klinik für Kleintiere – Chirurgie
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Betreuerin: Prof. Dr. Sabine Tacke

Parasympathetic Tone Activity (PTA) - eine neue Möglichkeit der Schmerzüberwachung?

**Eine prospektive Studie zur Evaluierung der Anwendbarkeit
der Parasympathetic Tone Activity (PTA)
während elektiver Operationen an Hunden**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines
Dr. med. vet.
beim Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

eingereicht von

Eva Saskia Müller
Tierärztin aus Kaiserslautern

Gießen 2021

Mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Dekan: Prof. Dr. Dr. h.c. Martin Kramer

Gutachter/in: Prof. Dr. Sabine Tacke
Prof. Dr. Joachim Roth
Prof. Dr. Melanie Hamann

Tag der Disputation: 03.03.2021

Meiner Familie gewidmet

When treating pain, knowledge is still the best weapon.

Frank Vertosick Jr., MD

*There are no safe anesthetic agents,
there are no safe anesthetic procedures.*

There are only safe anesthesiologists.

Robert Smith, MD

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	IV
1 Einleitung.....	1
2 Literaturübersicht.....	3
2.1 Definitionen	3
2.2 Akzeptanz des Schmerzempfindens der Tiere.....	6
2.3 Wahrnehmung von Schmerzen.....	6
2.4 Synapsenaktivierung und Mechanismus der zentralen Sensibilisierung.....	9
2.5 Nadelstich-Schmerz.....	12
2.6 Viszeraler Schmerz.....	13
2.7 Gate-control-theory & Schmerzreduktions-Mechanismen.....	14
2.8 Nervenfasern.....	15
2.9 Schmerz und Nozizeption – Verarbeitung, Weiterleitung, Verschaltung und mögliche Angriffspunkte	18
2.10 Das autonome Nervensystem	22
2.10.1 Sympathikus	22
2.10.2 Parasympathikus.....	24
2.10.3 Aufgaben des Autonomen Nervensystems	25
2.11 Schmerzbeurteilung	26
2.11.1 Klinische Merkmale eines schmerzhaften Patienten.....	28
2.11.2 Pain Scoring Systems	29
2.11.3 Anästhesie und Analgesie für die chirurgische Intervention	31
2.12 Parasympathetic Tone Activity (PTA) / Analgesia Nociception Index (ANI).....	34
2.13 Weitere Messmethoden zur Erfassung von Schmerzen	43
2.14 Relevante Medikamente der Studie.....	49
2.14.1 Anticholinergika.....	49

Inhaltsverzeichnis

2.14.2	Carprofen.....	51
2.14.3	Methadon.....	53
2.14.4	Ketamin	54
3	Material und Methoden.....	56
3.1	Vorüberlegungen & Vorarbeit.....	56
3.2	Studienaufbau	56
3.3	Patientengut	57
3.4	Gruppeneinteilung	57
3.5	Präanästhetische Untersuchung	59
3.6	Vorbereitung für die Anästhesie.....	59
3.7	Narkoseeinleitung und Vorbereitung für die Operation.....	60
3.8	Lagerung und Anschluss an das Narkosegerät und den Überwachungs-Monitor.....	62
3.9	Anschluss an den PTA-Monitor	64
3.10	PTA-Messung intra operationem.....	65
3.11	Statistische Methodenbeschreibung	68
4	Ergebnisse	71
4.1	Deskriptive Statistik der Biometrische Daten	71
4.1.1	Alter.....	71
4.1.2	Gewicht	72
4.1.3	Geschlecht	74
4.1.4	Rassen.....	75
4.2	Grundlagen zur PTA Auswertung	76
4.3	Zweifaktorielle Varianzanalyse – Unterschiede der Parasympatholytika und der Epiduralanästhesie	76
4.4	Dreifaktorielle Varianzanalyse – Untersuchung möglicher Wechselwirkungen.....	84
4.5	Friedman’s Test - Unterschiede zwischen den Events	85
4.5.1	Box-Plots.....	88

Inhaltsverzeichnis

4.6	Auszählung der EKG-Messungen	94
4.7	Vergleich zwischen der PTA und dem Anästhesisten	99
4.8	PTA-Wert-Verläufe nach der Gabe unterschiedlicher Medikamente	106
4.8.1	Sekündliche PTA-Werte	107
4.8.2	Gemittelte PTA-Werte	117
4.9	Kontrollgruppe.....	127
5	Diskussion.....	129
5.1	Handhabung des PTA-Gerätes	129
5.2	Biometrische Daten	130
5.3	Messmethoden	131
5.4	Schmerzerkennung	133
5.5	Einflüsse durch die Allgemeinanästhesie	137
5.6	Interpretation der PTA-Werte und Darstellung in Grafiken.....	138
5.7	Epidurale Anästhesie und Rescue-Analgesie	141
5.8	Kontrollgruppe.....	143
5.9	Klinische Schlussfolgerung	144
6	Zusammenfassung.....	146
7	Summary	150
8	Literaturverzeichnis	153
A	Abbildungsverzeichnis.....	170
B	Tabellenverzeichnis	177
C	Anhang.....	180

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropin (Hormon)
AMPA	α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid
ANI	Analgesic Nociception Index
ANIa	Analgesic Nociception Index averaged
ANi	Analgesic Nociception Index instantaneuous
ANIm	Analgesic Nociception Index mean \triangleq ANIa
AUC	Area Under the Curve
BIS	Bispectral Index
BPS	Behavioral Pain Scale
Bzw.	Beziehungsweise
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
COX	Cyclooxygenase
EKG	Elektrokardiogramm
EPSP	Exzitatorisches postsynaptisches Potenzial
FiO ₂	Fraction of inspired oxygen
FLACC	Face, Legs, Activity, Cry, Consolability scale
HF	High frequency - Hochfrequenz
HDR	Haemodynamic responses – hämodynamische Antwort
HR	Heart rate - Herzfrequenz
HRV	Heart rate variability - Herzfrequenzvariabilität
Hz	Hertz (Einheit)
IPSP	Inhibitorisches postsynaptisches Potenzial
i.v.	Intravenös
KGW	Kilogramm Körpergewicht
LF	Low frequency – Niederfrequenz

Abkürzungsverzeichnis

MAP	Mean arterial pressure – mittlerer arterieller Blutdruck
MR/MRT	Magnetresonanz-Tomographie
NFSC	Number of fluctuations of skin conductance per second
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NRS	Numeric Rating Scale
PAG	Periaqueductal gray
PD	Pupillary diameter
PDR	Pupillary dilatation reflex
PLR	Pupillary light reflex
PPGA	Photoplethysmographische Pulswellenamplitude
PPG	Photoplethysmographie
P_k	Prediction probabilities
PTA	Parasympathetic Tone Activity
PTAa	Parasympathetic Tone Activity averaged
PTAi	Parasympathetic Tone Activity instantaneous
RA	Regional anaesthesia – Lokalanästhesie
ROC	Receiver Operating Characteristics
RVM	Rostroventromedial medulla
SBP	Systolic blood pressure – systolischer Blutdruck
SCR	Skin conductance response – Änderungen der Hautleitfähigkeit
Sec	Sekunde
SSI	Surgical Stress Index
SPI	Surgical Pleth Index
TPLO	Tibial Plateau Leveling Osteotomy
VAS	Visual Analogue Scale
VCPD	Variation coefficient of pupillary diameter
Vgl.	Vergleiche

In der vorliegenden Doktorarbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit die Sprachform des generischen Maskulinums angewandt. An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass die ausschließliche Verwendung der männlichen Form geschlechtsunabhängig zu verstehen ist.

1 Einleitung

Die objektive Beurteilung von Schmerzen stellt nach wie vor eine der größten Herausforderungen in der Tiermedizin dar (PELLIGAND und MORA 2016). Bei Tieren in Allgemeinanästhesie basiert die Bewertung der Schmerzen durch den operativen Eingriff herkömmlicherweise auf der Erfassung der als Tachykardie und Blutdruckanstieg definierten hämodynamischen Reaktivität, aber auch auf der Veränderung der Atemfrequenz und der Atembewegungen. Diese Veränderungen sind jedoch keine spezifischen Reaktionen für einen Schmerzzustand und können durch den klinischen Zustand des Tieres, Anästhetika,- oder die Operation selbst- beeinflusst werden. Weiterhin können sie vom ursprünglichen Stimulus verzögert auftreten, was die Zuordnung zu einer schmerzauslösenden Handlung schwierig macht (WHITE und BOYLE 1989; SARITAS et al. 2015; MANSOUR et al. 2017; HERNANDEZ-AVALOS et al. 2019).

Die Schwierigkeit für den Anästhesisten besteht darin, den vom Tier empfundenen Schmerz während eines chirurgischen Eingriffs objektiv einschätzen zu können und damit die Schmerzbehandlung individuell anzupassen (SARITAS et al. 2015; HERNANDEZ-AVALOS et al. 2019; MDOLORIS MEDICAL SYSTEMS 2018).

In der Humanmedizin nutzt man neuerdings die Technik des Analgesia Nociception Index (ANI), um die Varianz des Sympathiko- und Parasympathikotonus zu messen. Dieses System, basierend auf einer EKG-Ableitung, misst eben genannte Varianz, verarbeitet diese, stellt sie grafisch dar und gibt sie anschließend als Werte von 0 bis 100 auf einem Monitor wieder. Diese neue Technik erzielte in einigen Studien gute und signifikante Ergebnisse in seiner Anwendbarkeit und Anwendungssicherheit (JEANNE et al. 2012; BOSELLI und JEANNE 2014; CONSTANT und SABOURDIN 2015; GALL et al. 2015; BOSELLI et al. 2016; CHANQUES et al. 2017; UPTON et al. 2017).

Von MDoloris gibt es für die Veterinärmedizin ein funktionell gleichwertiges System, welches Parasympathetic Tone Activity (PTA) genannt wird. Es gibt bisher jedoch nur wenige Studien, die sich mit der Anwendbarkeit des PTA an Tieren beschäftigen. Diese stellen jedoch in Aussicht, dass der PTA Monitor den Vorteil bietet, nozizeptive Stimuli, die (noch) nicht klinisch anhand kardiovaskulärer Veränderungen sichtbar sind, frühzeitig zu erkennen und damit eine schnellere Behandlung dieser intraoperativen Stimuli erlaubt (MANSOUR et al. 2017; LEITÃO et al. 2019; AGUADO et al. 2020; MANSOUR et al. 2020a; MANSOUR et al. 2020b).

Das Schmerzmonitoring am Beispiel der elektiven Operation der Tibial Plateau Leveling Osteotomy, kurz TPLO, soll mittels der PTA mit dem Monitoring ohne PTA-System verglichen werden.

In dieser Untersuchung sollen deswegen sowohl PTA_i (sekündlich gemessene PTA-Werte) als auch PTA_m (gemittelte PTA Werte) verglichen und deren Reaktionen auf bestimmte Medikamente bei ihrer Applikation näher evaluiert werden. Die vom Hersteller angegebene Einordnung der angezeigten Werte soll weiterhin mit den gewonnenen Daten verglichen werden.

Weiterhin wird der Frage nachgegangen, ob es einen Unterschied zwischen Narkose mit und ohne zusätzlicher epiduraler Lokalanästhesie gibt. Vitalfunktionen wie Herzfrequenz und Blutdruck werden hierfür mit den Werten des PTA-Monitorings unter Betrachtung des chirurgischen Stimulus verglichen.

Der Hersteller gibt als Limitation Atropin, ein Anticholinergikum, an. Abhängig von der Pharmakokinetik seien die angezeigten Werte etwa 20 Minuten nicht interpretierbar, sofern der Energie-Index,- eine EKG-Signalnorm die den jeweiligen PTA-Wert im Verhältnis zum parasympathischen Tonus grafisch darstellt-, sich außerhalb des Normbereiches von 0,05-2,5 befände (MDOLORIS MEDICAL SYSTEMS 2018). Die Anticholinergika Atropin und Glycopyrrolat werden unter diesem Aspekt in der Studie ebenfalls näher betrachtet.

Ziel der vorliegenden Studie ist die langfristige Evaluierung und Etablierung des PTA-Systems, um die Anästhesie in der Veterinärmedizin um ein mögliches hilfreiches Monitoringsystem zu erweitern und um unzureichende Analgesie oder einen Analgesie-Überhang zu detektieren. Eine optimale perioperative Schmerzbehandlung kann dem Tier ein Aufwachen und Genesen unter besseren Bedingungen ermöglichen. Zusätzlich würde ein Monitoring - auf Basis der Nozizeption-, welches eine unzureichende Analgesie vor dem Auftreten kardiovaskulärer Veränderungen erkennen kann, die Anästhesiestabilität und die Titration von Analgetika verbessern (AGUADO et al. 2020).

2 Literaturübersicht

2.1 Definitionen

Der Begriff Schmerz wird definiert als eine unangenehme, sensorische und emotionale Erfahrung, die mit tatsächlichem oder möglichem Gewebeschaden verbunden ist. Dabei negiert die Unfähigkeit verbal zu kommunizieren die Tatsache nicht, dass ein Individuum Schmerz erfahren kann und eine schmerzlindernde Behandlung benötigt. Hierbei ist zu beachten, dass Schmerz immer subjektiv ist. Der Begriff ist dabei für die bewusste Wahrnehmung reserviert und kann nicht auf den unbewussten Zustand der Vollnarkose angewendet werden (INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN (IASP), TAXONOMY WORKING GROUP ©1994). Dafür wird der allgemeine Begriff der Nozizeption eingeführt, der den Prozess der Kodierung schädlicher Reize, die Übersetzung in neuronale Erregung, die Weiterleitung und zentrale Verarbeitung der nozizeptiven Information beschreibt. Nozizeptoren sind dabei die sensorischen Endigungen langsam leitender afferenter Nervenfasern („freie Nervenendigungen“), welche darauf spezialisiert sind, noxische Reize zu registrieren. Die meisten Nozizeptoren sind polymodal, das heißt sie können durch chemische, thermische und noxische mechanische Reize erregt werden (MEßLINGER 2002; LOESER und TREEDE 2008).

Auch körpereigene Substanzen, sogenannte Entzündungsmediatoren können chemische Schmerzreize auslösen. Solche endogenen Substanzen sind zum Beispiel die Transmitter Serotonin, ACTH, Histamin, Bradykinin sowie H^+ - und K^+ -Ionen (sogenannte Inflammatory soup) (CHEN et al. 2019). Beispielsweise kommt es bei einer entzündlichen Gewebeschädigung zu einem Anstieg der Substanz P, der Proteinkinase $C\gamma$ und des Calcitonin gene-related peptide (CGRP). Durch Interleukin- 1β kommt es in Neuronen des Dorsalhorns bei Entzündung genauso wie bei einem Nervenschaden zu einer Induktion der Cyclooxygenase-2 (COX-2). Diese Aufregulation von COX-2 führt zu einer erhöhten Sensibilisierung und Schmerz Hypersensitivität. Folgeprodukte der COX-2 Aktivität wie Prostaglandin E_2 sensibilisieren, genauso wie Bradykinin, ein Peptid- und Gewebshormon, die Schmerzrezeptoren indem sie die Reizschwelle senken und erhöhen die Ansprechbarkeit auf körpereigene, schmerzauslösende Reize (MCKUNE et al. 2015).

Die Beurteilung von Schmerzen bei einem Tier unter tierärztlicher Betreuung ist allenfalls ein Werturteil,- dominiert von persönlicher Voreingenommenheit, Wahrnehmung und Philosophie,- in welchem wir Schmerz durch unsere subjektive Interpretation dieser Verhaltensweisen definieren und bewerten und damit persönlich als Schmerz betrachten. Um Schmerz kompetent bewerten zu können, müssen wir mit der ganzen Bandbreite von „normalen“ Verhaltensweisen des Tieres vertraut und nachfolgend in der Lage sein, Veränderungen von solch „normalen“ Verhaltensweisen, die auf Schmerzen zurückzuführen sind, zu identifizieren und zu unterscheiden. Derzeit erscheint die positive Reaktion auf die Gabe geeigneter Analgetika als der beste Marker für eine effektive Schmerzdiagnose. Reagiert das Tier nach deren Gabe mit einer „Normalisierung“ des Verhaltens, so lässt sich postulieren, dass ein schmerzhafter Stimulus für die Verhaltensänderung ausschlaggebend war (PELLIGAND und MORA 2016).

Der **akute** Schmerz dient der Warn- und Rehabilitationsfunktion. Er ist zeitlich begrenzt, lokalisierbar und umschrieben. Die Intensität hängt dabei vom Ausmaß und dem Ort der Schädigung ab. Er gibt also Auskunft über den körperlichen Zustand. Der **chronische** Schmerz dagegen ist eine eigenständige Erkrankung. Meist hat dieser keine klar erkennbaren Ursachen mehr und hat die Funktion als Warnsystem verloren. In der Humanmedizin gilt dies für schmerzhafte Zustände, die bereits länger als drei Monate anhalten. Neuerdings tendiert man jedoch vermehrt dazu, alle Schmerzen, deren Dauer über das Ausmaß einer akuten (frisch aufgetretenen) Ursache hinaus nicht nachvollziehbar lange anhält, als chronisch zu definieren (DEUTSCHE SCHMERZGESELLSCHAFT E.V. 2012). In jüngerer Zeit wurden chronische Schmerzen bei Hunden beschrieben als länger als einen Monat bestehende Schmerzen, verbunden mit einer breiten Palette von oft subtilen Verhaltensstörungen (WISEMAN-ORR et al. 2004; PELLIGAND und MORA 2016).

Hyperalgesie ist eine Folge der Störung des nozizeptiven Systems mit peripherer oder zentraler Sensibilisierung oder beidem. Es ist eine gesteigerte bzw. erhöhte Schmerzantwort auf einen schmerzhaften Reiz. Dem gegenüber steht die **Allodynie**, die eine schmerzhafte Antwort auf einen nicht schmerzhaften Reiz definiert (INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN (IASP), TAXONOMY WORKING GROUP ©1994). Langdauernde noxische Reizung (z. B. bei Entzündung) kann zur Sensibilisierung von Nozizeptoren und zur primären Hyperalgesie führen. Unabhängig von den Nozizeptoren kann eine Verletzung von Nerven neurogene (neuropathische) Schmerzen erzeugen. Die nozizeptive Information der primären Afferenzen wird im Hinterhorn des Rückenmarks synaptisch übertragen und durch

Signalstoffe mit langer Wirkungsdauer moduliert, woraus auch die zentrale Plastizität des nozizeptiven Systems resultiert. Sensibilisierung zentraler nozizeptiver Neurone führt zur sekundären Hyperalgesie (MEßLINGER 2002).

Damit ist die primäre Hyperalgesie durch eine erhöhte Erregbarkeit von Nozizeptoren an der Stelle des Insultes (z. B. der Stelle eines Einschnitts) gekennzeichnet. Dies tritt am häufigsten nach einer Hautverletzung auf, kann sich aber auch nach Verletzungen von Gelenken, Muskeln oder Eingeweiden entwickeln. Wenn zum Beispiel ein Schnitt in der Haut untersucht wird, erhöht sich typischerweise die Reaktion auf Stimuli, die an diese Stelle empfangen werden können. Die Umgebung der Verletzungsstelle, welche jedoch weitläufig werden kann, insbesondere, wenn Gelenke und die Eingeweide betroffen sind, wird zum Bereich erhöhter Empfindlichkeit, der damit als Bereich der sekundären Hyperalgesie bezeichnet wird. Dies ist am deutlichsten bei viszeraler Beteiligung zu sehen, wo Empfindungen darauf hindeuten oder wahrgenommen werden, dass sie von darüber liegenden Strukturen, insbesondere der Haut, stammen. Das klassische Beispiel hierfür ist sicherlich die Angina pectoris, also der myokardiale Sauerstoffmangel, bei dem der Schmerz auf die Schulter, den linken Arm und gelegentlich bis zum Kiefer übertragen wird (NATIONAL RESEARCH COUNCIL (US) COMMITTEE ON RECOGNITION AND ALLEVIATION OF PAIN IN LABORATORY ANIMALS 2009). Dies ist durch die viszerosomatische Konvergenz zu erklären: Dabei werden viszerale, nozizeptive Fasern und sensorische Fasern der Haut auf dieselben spinalen Neuronen verschaltet. Dadurch können Signale von viszeralen, nozizeptiven Sensoren als Reize aus den entsprechenden somatischen Regionen fehlgedeutet werden. Beim Menschen spricht man bei diesen somatischen Regionen von den „Head’schen Zonen“. Jedoch ist die Effektivität, spinale Neuronen zu erregen, von viszeralen Sensoren im Vergleich zu denen in der Haut relativ gering, und es bedarf deshalb einer intensiven Erregung von vielen viszeralen Rezeptoren, um solche spinale Neurone viszeral zu aktivieren, wie z.B. durch Zug an den Mesenterien oder eine Überdehnung der Hohlorgane (SANN 2009).

2.2 Akzeptanz des Schmerzempfindens der Tiere

Vor vielen Jahren ging man davon aus, dass der Schmerz von Tieren dem Schmerz von lobotomisierten Menschen gleichgesetzt oder lediglich herabgesetzt und als Nozizeption betrachtet werden müsse (MELZACK und DENNIS 1980). Dies rührt daher, dass man die Frage, ob Tiere die benötigten bewussten, emotionalen Zustände besitzen, welche dem des Menschen gleichzusetzen sind, nicht sicher beantworten konnte. Rückblickend betrachtet rührt diese Weigerung der Akzeptanz, dass die bewussten emotionalen Erfahrungen der Tiere dem des Menschen entsprechen, womöglich daher, dass der Mensch das Bewusstsein gerne mit Selbstbewusstsein oder Selbstsicherheit gleichsetzt. Wenn man jedoch akzeptiert, dass sich das Bewusstsein durch die Evolution entwickelt hat und dass verschiedene Arten verschiedene Grade oder Qualitäten an Bewusstsein entwickelt haben, kann dies überwunden werden (FLECKNELL 2008).

Mittlerweile ist allgemein anerkannt, dass alle Wirbeltiere die notwendigen sensorischen Mechanismen zur Erkennung und Verarbeitung schädlicher Reize besitzen (BROOM 2001). Daher ist es nur folgerichtig anzunehmen, dass ein Reiz, der einem Menschen Schmerzen verursacht, auch beim Tier eine ähnliche Erfahrung induzieren wird. Jedoch wird sich das Verhalten, wie der Schmerz geäußert oder gezeigt wird, bei vielen Arten stark von dem Verhalten des Menschen unterscheiden oder gar völlig maskiert werden. Dieser Mangel an leicht identifizierbaren Reaktionen auf Schmerzen kann zu der fälschlichen Annahme führen, dass erhebliche Schmerzen in diesem Moment nicht präsent sind. Dieses Hindernis für ein effektives Schmerzmanagement kann nur durch die Entwicklung von robusten Schmerzbewertungssystemen überwunden werden (FLECKNELL 2008).

2.3 Wahrnehmung von Schmerzen

Nozizeptoren repräsentieren die freien Enden der primären, sensorischen Neuronen. Von diesen freien Nervenendigungen werden Informationen durch primäre, afferente Nervenfasern weitergeleitet, die im Wesentlichen aus zwei Haupttypen bestehen: Unmyelinisierte C-Fasern und myelinisierte A- δ -Fasern. A- δ -Fasern (Typ I und II) leiten sowohl schädliche als auch nicht-schädliche Informationen unter normalen Umständen weiter, während nur nicht schädliche sensorische Informationen über A- β -Fasern übertragen werden. Sehr dünne (circa

0,3-1,3µm) C-Fasern leiten ihre Information über die Hinterwurzel an das Rückenmark und enden in der Substantia gelatinosa des Hinterhorns. Diese Fasern leiten nur langsam weiter, sind schlecht lokalisierbar und überstehen den provozierten Schmerz. Die Freisetzung durch Histamin-ähnliche Substanzen in zerstörtem Gewebe und die Detektierung durch Chemorezeptoren ist eine Erklärung, warum der im Wesentlichen von chemischer Natur induzierte Stimulus so lange anhält (KING 1987). Der sensible Nerv, der im Gewebe endet, und der darauffolgende Nerv bilden zusammen eine Einheit, die als primärer afferenter Nozizeptor bezeichnet wird. Dieser steigt normalerweise über die Hinterwurzel ins Rückenmark und endet in der Substantia gelatinosa des Hinterhorns. Der primäre afferente Nozizeptor kontaktiert hier Schmerz-Übertragungsneurone zweiter Ordnung (INSTITUTE OF MEDICINE (US) COMMITTEE ON PAIN, DISABILITY, AND CHRONIC ILLNESS BEHAVIOR et al. 1987).

Die Substantia gelatinosa empfängt Kollateralen von den kutanen Mechanorezeptor-Axonon mit großem Durchmesser, die die grazen und kutanen Faszikel bilden und eine präsynaptische Hemmung der Schmerzinformation verursachen können. Beispielsweise führt ein Reiben über eine schmerzhaft Region zu einer kurzzeitigen Besserung. Diese Empfindung wird zentral über unspezifische Pfade der aufsteigenden retikulären Formation und schließlich in das mediale lemniskale System projiziert (BAGLEY 2005).

Die aufsteigenden Leitungsbahnen im Rückenmark scheinen auf den Leitungsweg des Tractus spinoreticularis gegründet zu sein, im ventralen Teil des lateralen Funiculus. Dieser nicht-spezifische- Leitungsweg steigt dann durch den Hirnstamm durch die Medulla oblongata, die Pons, die Formatio reticularis und die zentrale Gruppe der Thalamuskern weiter auf und formt schließlich weitläufige Ausläufer über den zerebralen Kortex (KING 1987). Die Fasern dieser Neurone 2.ter Ordnung projizieren sowohl ipsi- als auch kontralateral zu ihrem Ursprungsort, auf verschiedene Areale im Gehirn, wie zum periaquäduktalen Grau (periaqueductal gray PAG) über den Tractus spinomesencephalicus, zur Formatio reticularis über spinoretikuläre Fasern und zum medialen sowie ventrobasalen Thalamus mittels Tractus spinothalamicus. Der Thalamus gibt Informationen an den somatosensorischen Kortex weiter, welcher dann diese auf andere Regionen projiziert, inklusive des limbischen Systems (BAGLEY 2005). Die Verbindung zum aufsteigenden retikulären aktivierenden System (ARAS) führt dazu, dass Wachheitsgrad und Aufmerksamkeit beeinflusst werden (DELAHUNTA 1983; DELAHUNTA und GLASS 2009).

Dieser kombinierte Satz von Hirnregionen wird oft als „Schmerzmatrix“ bezeichnet und umfasst Bereiche, die mit sensorisch-diskriminierenden, affektiven und kognitiven Aspekten befasst sind. Diese Schmerzmatrix ist jedoch nicht ganz spezifisch für Schmerzen, wie sie zum Beispiel anders im visuellen Kortex zu sehen ist (BELL 2018). Auch Angst und Depression beeinflussen dort die Schmerzwahrnehmung (WACHTER 2012).

Der zerebrale Kortex ist der Sitz der bewussten Schmerzerfahrung. Ein schädlicher Reiz aktiviert nicht nur mehrere kortikale Bereiche, sondern mit zunehmender Intensität des Reizes auch eine zunehmende Anzahl von subkortikalen und kortikalen Regionen. Die Großhirnrinde übt eine starke „top-down“-Kontrolle auf fast alle nozizeptiven Relais im Zentralnervensystem aus, so dass supraspinale kortikale und subkortikale Mechanismen die Schmerzempfindung modulieren (verstärken oder hemmen) können. Diese „kortikofugale Modulation“ beruht auf Faktoren wie Aufmerksamkeit, Antizipation, Stimmung, Angst, Placebo-Verabreichung und Hypnose, welche die Schmerzwahrnehmung verstärken. Zentrale Schmerzen, die mit einer kortikalen oder subkortikalen Läsion einhergehen, können somit zu starken Schmerzen führen, die mit keiner nachweisbaren Pathologie im Körper assoziiert sind (PRICE und NOLAN 2007). Angesichts dieser Komplexität wird die „Schmerzerfahrung“ nun als aus drei Schlüsselkomponenten bestehend betrachtet: eine **sensorisch-diskriminierende** Komponente (zeitlich, räumlich, thermisch/mechanisch), eine **affektive** Komponente (subjektiv und emotional, die assoziierte Angst, Spannung und autonome Reaktionen beschreibt) und eine **bewertende** Komponente, die das Ausmaß der Qualität beschreibt (zum Beispiel stechend / stampfend; mild / schwer). Zweifellos ist die Schmerzerfahrung eines Tieres ähnlich zusammengesetzt, trotz der Tendenz, sich lediglich auf die Schmerzintensität zu konzentrieren (MCKUNE et al. 2015; KLINCK und TRONCY 2016).

Die graue Substanz des Rückenmarks kann in 10 Schichten, die sogenannten Rexed's Laminae unterteilt werden, welche alle unterschiedlichen Eigenschaften in Zytologie und Funktion haben. In die Laminae I-VI treten die meisten primären afferenten Fasern, welche von den Dorsalwurzeln kommen. Die C-Fasern, welche unmyelinisiert sind und wahren Schmerz weiterleiten treten in die Laminae I, II, und III ein. Dabei stellt die Lamina II die Substantia gelatinosa dar. Von den ersten 6 Schichten erhält Laminae IV den größten afferenten Input und bezieht diesen von kutanen Mechanorezeptoren. Tiefe Mechanorezeptoren und thermale, kutane Rezeptoren leiten ihren Input an Lamina V weiter. Dabei erhalten die Lamina I und V Input von myelinisierten A δ -Fasern, gleichzeitig aber auch durch Interneurone aus der Lamina II indirekten Input von unmyelinisierten C-Fasern. Input von Muskelspindeln und Sehnen erhält

Lamina VI, welche diesen auch direkt durch den dorsalen und ventralen spinozerebellaren Trakt weiterleitet. Lamina VII erhält die Enden absteigender retikulospinaler Fasern, ebenso wie von den mehr dorsal gelegenen Laminae weiteren Input. Daraus bilden sich spinoretikuläre Fasern, die zum Hirnstamm aufsteigen. In der Lamina VIII enden sowohl retikulospinale, als auch vestibulospinale Fasern und sie enthält eine Vielzahl von kurzen Neuronen, welche sowohl ipsilateral als auch kontralateral zu benachbarten Laminae projizieren. α - und γ -Neurone enthält Lamina IX und Lamina X besteht aus Neuronen, welche die Laminae VII und VIII beeinflussen (KING 1987; LAMONT et al. 2000; BAGLEY 2005).

2.4 Synapsenaktivierung und Mechanismus der zentralen Sensibilisierung

Ein Zellkörper des postsynaptischen Neurons kann Input von chemischen Synapsen mit mehreren Hunderten von synaptischen Endigungen erhalten. In zahlreichen synaptischen Vesikeln liegen an jeder präsynaptischen Endigung Neurotransmitter (im Gehirn vor allem erregend: Aminosäure Glutamat; hemmend: Gamma-Aminobuttersäure (GABA)) verpackt vor. Trifft ein Aktionspotenzial dort ein, kommt es zur Depolarisation der Plasmamembran und zur Aktivierung spannungsabhängiger Calciumkanäle. Es kommt zum Einstrom von Calcium in die Zelle, was eine Erhöhung der Konzentration des Calciums zur Folge hat. Dadurch verschmelzen einige Vesikel mit der Membran und Neurotransmitter werden so in den synaptischen Spalt freigesetzt. An der postsynaptischen Membran sitzen ligandengesteuerte Ionenkanäle, welche sich nach Bindung eines Neurotransmitters öffnen, es zur Diffusion von Ionen durch die postsynaptische Membran kommt und damit ein postsynaptisches Potenzial generiert wird. Dieses wird Richtung Schwellenwert verschoben, sodass man dann von einem exzitatorischen postsynaptischen Potenzial (EPSP) spricht. Wenn ein Kanal nur für Kalium oder Chlorid selektiv permeabel ist und sich diese öffnen, kommt es zur Hyperpolarisation der Membran, was man dann als inhibitorisches postsynaptisches Potenzial (IPSP) bezeichnet, da das Membranpotenzial vom Schwellenwert weg verschoben wird. Die Wirkung der Neurotransmitter wird allerdings rasch durch verschiedene Mechanismen beendet, beispielsweise werden sie wieder aktiv in das präsynaptische Neuron rücktransportiert, in Gliazellen zur Energieversorgung verstoffwechselt oder sie entfernen sich durch Diffusion aus dem Spalt. Die Natrium-Kalium-Pumpe stellt das Ruhepotenzial wieder her. Die Amplitude des postsynaptischen Potenzials ist anders als ein Aktionspotenzial kein Alles-oder-Nichts-Event,

sondern ist abhängig von der Menge der freigesetzten Neurotransmitter und wird mit zunehmender Ausbreitung durch die Zellmembran kleiner. Ein einzelnes EPSP ist daher zu klein um ein Aktionspotenzial auszulösen. Erst durch deren zeitliche (Eintreffen mehrerer EPSPs rasch hintereinander, sodass es noch zu keiner Rückkehr zum Ruhepotenzial kam) und räumliche (Eintreffen mehrerer EPSPs von verschiedenen Synapsen) Summation kommt es am Axonhügel zur Schwellendepolarisation und das postsynaptische Neuron generiert ein Aktionspotenzial. Der Ort, an dem zu jedem Moment die Effekte von EPSPs und IPSPs addiert und als Membranpotenzial repräsentiert werden, ist der Axonhügel. Erreicht das Membranpotenzial das Schwellenpotenzial, kommt es dort zur Generierung eines Aktionspotenzials (CAMPBELL und REECE 2011).

Kommt es zur Langzeitpotenzierung, also einer wiederholten Entladung von primären afferenten Nozizeptoren, resultiert daraus eine Co-Freisetzung weiterer Neurotransmitter wie Substanz P oder Calcitonin gene-related peptide (CGRP) mit Glutamat in den synaptischen Spalt. Dadurch werden G-Protein gekoppelte Rezeptoren aktiviert, welche zu langsamen, zehn Sekunden anhaltenden postsynaptischen Depolarisationen führen. Der α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid Rezeptor, kurz AMPA-Rezeptor, ist der am häufigsten beteiligte Rezeptor bei der Empfindung von akutem Schmerz und immer an der afferenten Nervenendigung exprimiert. Im Gegensatz dazu sind N-Methyl-D-Aspartat Rezeptoren, kurz NMDA-Rezeptor, welche bei chronischen Schmerzen eine Rolle spielen, nicht funktionell aktiv, bis sie durch eine hohe Menge an Glutamat aktiviert werden. Die resultierende kumulative Depolarisation führt zur Bindung von Glutamat an AMPA, deren wiederholte Aktivierung zur Dissoziation von Magnesium vom NMDA-Rezeptor führt. Durch die fehlende Blockade kann nun Glutamat am Rezeptor binden, was zu einem Einstrom von Natrium und Calcium führt. Durch den erhöhten Calcium-Einstrom wird die Proteinkinase C aktiviert, welche für die Synthese von Stickstoffmonoxid (NO) benötigt wird. NO diffundiert einerseits durch die präsynaptische Membran und löst einen Guanyl-Synthase induzierten Verschluss des Kalium-Kanals aus; andererseits führt es zur weiteren Freisetzung der Substanz P, welche an der postsynaptischen Membran am NK-1 Rezeptor zur Triggerung der c-fos Genexpression und damit zum neuronalen Umbau mit Überempfindlichkeit führt. Das postsynaptische Potenzial erhöht sich immer weiter, sodass nun auch Aktionspotenziale ausgelöst werden können, ohne Input von anderen Synapsen. Für die Übertragung des Schmerzsignals ist weniger Glutamat erforderlich, und zur Analgesie ist eine stärkere antinozizeptive Zufuhr nötig. Dieses Phänomen nennt man „Windup“. Endorphine können nicht mit der Nachfrage mithalten und verlieren ihre

2.5 Nadelstich-Schmerz

Die Weiterleitung eines oberflächlichen Schmerzes, herbeigeführt durch eine feine scharfe Nadel, wird übertragen durch dünne (2-6 μ m) myelinisierte Fasern, welche als A-III oder A- δ -Fasern klassifiziert werden. Die Empfindungen werden relativ schnell weitergeleitet, sind klar lokalisierbar und überleben den provozierten Stimulus nicht. Innerhalb des Rückenmarkes werden solche Empfindungen über den spezifischen Weg des Tractus spinothalamicus zum Gehirn geleitet. Über diesen Trakt werden auch Temperatur-Empfindungen weitergeleitet. Die Lokalisation des 1. Neurons liegt im Ganglion der Dorsalwurzel. Das Axon tritt in das Dorsalhorn ein und gibt dort viele kurze Äste ab, welche einerseits Synapsen mit interkonnektierenden Neuronen, genauer zu motorischen und sympathischen Efferenzen, bilden, wodurch motorische und sympathische Reflexe ausgelöst werden (welche oftmals Teile eines Reflexbogens bilden) und andererseits Synapsen mit der Formatio reticularis eingehen (DELAHUNTA 1983; KING 1987; BAGLEY 2005; DELAHUNTA und GLASS 2009). Nadelstich-Axone bilden Kollateralen, die kurze, enkephalinerge Interneurone projizieren und anregen. Diese hemmen Neuronen, die echten Schmerz von der Substantia gelatinosa zur Formatio reticularis projizieren (BAGLEY 2005). Zusätzlich geht ein kurzer Ast eine Synapse mit dem 2. Neuron im Dorsalhorn ein. Die Lokalisation des 2. Neurons beim Menschen liegt also im Dorsalhorn des Rückenmarkes. Das Axon kreuzt und steigt dann in dem Tractus spinothalamicus auf der gegenüberliegenden Seite des Rückenmarkes auf. Auf Höhe der Pons mischt sich dann der Trakt mit dem medialen Lemniscus. Rostral dieser Höhe teilen sich die Leitungsbahnen des Nadelstich-Schmerzes und der Temperatur den medialen Lemniscus mit den Leitungswegen von Tastgefühl, Druckempfinden und Kinästhesie und formen somit zusammen das mediale lemniskale System. Das 3. Neuron liegt dann in der ventralen Gruppe der Thalamuskern, und das Axon projiziert sich in den primären somatischen sensorischen Bereich der Hirnkerne. Bei domestizierten Säugetieren allerdings scheint sich das Axon des 2. Neurons zum lateralen Funiculus hin auf beide Seiten des Rückenmarkes zu verteilen und formt somit eine bilaterale Leitungsbahn. Das aufsteigende Neuron kann also in die graue Substanz wieder eintreten und formt mit neuen Neuronen Synapsen. Die Axone von letztgenannten Neuronen kehren vom Tractus spinothalamicus auf der gleichen oder auch der anderen Seite um hin zum Rückenmark. Also ist der Leitungsweg in domestizierten Säugetieren damit beides: bilateral und multisynaptisch. Manche der Axone können sich mit jenen des benachbarten propriospinalen Systems mischen und es ist deshalb unmöglich zu sagen, ob der Leitungsweg

von Nadelschmerz wirklich rein spinothalamisch oder zum Teil auch propriospinal erfolgt (DELAHUNTA 1983; KING 1987; BAGLEY 2005; DELAHUNTA und GLASS 2009).

2.6 Viszeraler Schmerz

Rezeptoren für viszerale Schmerz sind in der Serosa, der glatten Muskulatur und der Mukosa von Hohlorganen, sowie im Mesenterium von solitären Organen zu finden. Die Reizschwelle dieser Rezeptoren kann durch vorherrschende Entzündung erniedrigt werden. Gleichzeitig ermöglicht eine Entzündung in diesem Bereich die Rekrutierung weiterer, sogenannter stummer Nozizeptoren, die A β -Fasern, welche durch Hypoxie und Ischämie sensibilisiert werden können. Ausgelöst wird dieser also durch Entzündung, Ischämie und Dehnung, wohingegen Gewebeschaden somatischen Schmerz charakterisiert und es deswegen keine Korrelation zwischen Gewebetrauma und der Stärke des viszerale Schmerzes gibt. Es gibt Zellen, die erhalten lediglich somatischen Input, jedoch gibt es kein Neuron, welches lediglich viszerale Input erhält (FOX 2011b). Viszeraler Schmerz im Vergleich zu somatischem gleicher Stärke ist unangenehmer, diffuser, das heißt schlechter lokalisierbar, variabler und unabhängig von der Dauer des vorhandenen Stimulus (STRIGO et al. 2002).

Die Stärke des Schmerzes ist abhängig von der Summe der Aktivitäten der nichtspezifischen sensorischen Rezeptoren in Mukosa, Serosa und glatter Muskulatur und der viszerale Schmerz per se ist eher an Emotionen gebunden als somatischer. Er ist kaum lokalisierbar, was das Resultat der Konvergenz von somatischen und viszerale afferenten Fasern in gleichen Dorsal Horn Neuronen im Rückenmark ist. Viszeraler Schmerz kann fälschlicherweise als somatischer interpretiert werden, was zu einer falschen Diagnose führen kann (FOX 2011b). Als Beispiel sei hier der myokardiale Infarkt beim Menschen genannt, der sich als vermeintlicher Schulterschmerz äußert (NATIONAL RESEARCH COUNCIL (US) COMMITTEE ON RECOGNITION AND ALLEVIATION OF PAIN IN LABORATORY ANIMALS 2009).

Die Mehrheit der peripheren Nerven des viszerale Schmerzes verläuft über sympathische Nerven. Territorial gesehen, ähneln die sympathischen afferenten Nerven denen der efferenten Leitungsbahnen. Somit transportieren beispielsweise sympathische Nerven der Segmente T6 bis T10 nicht nur afferente Fasern vom Magen, sondern auch efferente Fasern zum Magen. Der Weg führt die ankommenden Axone zum Ganglion der Dorsalwurzel, während sie die Rami communicantes albi durchquert haben und dann in die Dorsalwurzel der Spinalnervens gewandert sind. Damit liegen diese primären afferenten Neurone im Ganglion der Dorsalwurzel

des thorakolumbalen Segmentes. Die einzigen Ausnahmen des peripheren zum viszeralem Schmerzweg in sympathischen Nerven sind die Beckeneingeweide, welche Schmerzimpulse durch die Becken- und Pudendusnerven und von dort dann in die Dorsalwurzel der sakralen Spinalnerven sendet und der Respirationstrakt mit dem Ösophagus, welche deren Impulse durch den Nervus vagus leiten. Die Schmerzaxone des Vagus haben ihre Zell-Lokalisation damit im distalen Ganglion des Nervus vagus und die der Becken- und Pudendusnerven im Ganglion der Dorsalwurzel der sakralen Segmente. Beim Menschen erfolgen die zentralen, viszeralem Schmerzleitungswege ähnlich der somatischen Strukturen. Auch hier gibt es wieder den Tractus spinothalamicus, welcher vor allem den zerebralen Kortex erreicht, um die Schmerzquelle zu lokalisieren, und manche Fasern erreichen den Kortex über spinoretikuläre Fasern. Diese Fasern übertragen wahrscheinlich stärkere, generalisiert viszerale Schmerzen (KING 1987; DELAHUNTA 1983; BAGLEY 2005; DELAHUNTA und GLASS 2009).

2.7 Gate-control-theory & Schmerzreduktions-Mechanismen

„Je stärker der Reiz, desto höher die Frequenz“ – damit gemeint sind die Schmerzrezeptoren, die die Intensität des einwirkenden Reizes über die Entladungsfrequenz kodieren (HENKE et al. 2012). Die Substantia gelatinosa, durch welche die C-Fasern projizieren, besteht aus dicht gepackten Neuronen mit kurzen Axonen, welche sich diffus mit Axonen der ipsilateralen Seite verbinden und damit den Tractus dorsolateralis (Lissauer Trakt) bilden (KING 1987). Diese Substantia gelatinosa ist Teil der gate-control-Theorie, welche von Melzack und Wall 1965 postuliert wird. Einige physiologische Details werden zwar bereits widerlegt, jedoch gilt die Theorie als entscheidender Impuls für die neuere Schmerzforschung. Diese besagt, dass durch die Anregung der C-Fasern in der Substantia gelatinosa das Tor geöffnet wird, sodass Salven von Schmerzimpulsen in das Gehirn weitergeleitet werden (MELZACK und WALL 1965). Schmerzimpulse werden über verschiedenste Ebenen im ZNS moduliert. Ähnlich der Gate-control-theory gibt es damit auch Mechanismen, die die Schmerzwahrnehmung reduzieren können:

1. Die Substantia gelatinosa erhält zusätzlich Kollateralen von kutanen Mechanorezeptor-Axonen, welche Synapsen mit den Endigungen der C-Fasern bilden, welche einen hemmenden Einfluss auf diese haben (=sogenannte präsynaptische Hemmung) (vgl. das Reiben einer schmerzhaften Stelle) (KING 1987).

2. Die afferenten Axone des Nadel Schmerzes formen Kollateralen, welche kurze inhibitorische Interneurone anregen. Diese sogenannten enkephalinergergischen Neurone hemmen Schmerzimpulse von der Substantia gelatinosa auf ihrem Weg zur Formatio reticularis und setzen die Enkephaline, endogene Pentapeptide aus der Klasse der Opioidpeptide, frei (vgl. 1. Mechanismus der Akupunktur) (KING 1987).
3. Der absteigende Tractus spinalis der Raphe Kerne drosselt den Einstrom weiterer Schmerzimpulse (sogenannte deszendierende Hemmung). Dieser Traktus wird initial durch die Substantia grisea periaquaeductalis, welche zum Nucleus raphe magnus zieht, aktiviert. Diese wiederum wird über die aufsteigenden Schmerzimpulse über enzephalinerge Synapsen angeregt. Die Neuronen des Nucleus raphe magnus formen die serotoninergeren Fasern, welche dann Hemmbahnen vor allem für Serotonin und Noradrenalin sind (vgl. 2. Mechanismus der Akupunktur) (KING 1987; BAGLEY 2005).
4. Die sogenannte Stressanalgesie (HENKE et al. 2012), herbeigeführt durch die dämpfende Wirkung der Stresswahrnehmung der Endorphine. B-Endorphine werden zusammen mit ACTH aus dem Hypophysenvorderlappen freigesetzt und haben damit Hormonfunktion (vgl. beispielsweise ein Soldat im Einsatz) (KING 1987).
5. Hypnose bei chronischen Schmerzen des Menschen (ELKINS et al. 2007).

2.8 Nervenfasern

Es gibt im Grunde zwei Kategorien von Schmerz: Den **somatischen**, also den Oberflächenschmerz, entstehend bei Quetschungen, Nadelstichen und Hautwunden, sowie den **viszeralen**, also den Schmerz der Eingeweide, bei Entzündungen, Ulzera oder Koliken. Der Tiefenschmerz des Bindegewebes, der Muskeln, Gelenke, Knochen und auch bei Muskelkrämpfen stellt eine Mischform dieser beiden Kategorien dar (HENKE et al. 2012). Viszera reagieren in Bezug auf Schmerzen besonders sensibel gegenüber Ischämie, Spasmen von Hohlorganen und glatter Muskulatur und Entzündungen wie Pankreatitis oder Zystitis. Der viszerale Schmerz wird dabei typischerweise als ausgedehnt und diffus empfunden und ist oft mit einem Gefühl von Übelkeit und Unwohlsein verbunden (MCMAHON et al. 1995; LAMONT et al. 2000).

Man kann Nervenfasern in drei Klassen unterteilen. Die **Klasse der A-Fasern**, welche alle myelinisierten Fasern einschließt, außer jedoch die präganglionären, autonomen, efferenten

Fasern, welche **der Klasse B** angehören. Diese efferenten A-Fasern kann man nochmals unterteilen: Die **A α -Fasern**, zwischen 13-20 μ m im Durchmesser, die für die Efferenzen und Afferenzen mit einer Geschwindigkeit von ca. 80-120m/sec in Muskeln und Gelenken zuständig sind und damit der Motorik und Propriozeption zu Gute kommen. Die **A β -Fasern**, welche zwischen 6-12 μ m im Durchmesser zählen, eine Geschwindigkeit von 30-90m/sec aufweisen können und Efferenzen von den Muskeln und Afferenzen an sensorische Nerven leiten. Damit reagieren sie auf Berührung und Druck und haben ebenfalls motorische Funktionen. Die Stimulation führt zur Verringerung des Nozizeptor-Inputs der C- und A δ -Fasern, und als aufsteigende Bahnen blockieren sie die Transmission der Zellen im Dorsalhorn. Für den Muskeltonus sind Efferenzen von Muskelspindeln durch die **A γ -Fasern** verantwortlich. Diese sind nur noch 2-8 μ m groß und leiten mit einer Geschwindigkeit von 15-35m/sec. Zuletzt gibt es in dieser Kategorie die **A δ -Fasern**, im Durchmesser 1-5 μ m groß, welche auf schnellen Erstsmerz, Berührung und Temperatur mit Afferenzen zu sensorischen Nerven mit einer Geschwindigkeit von 5-40m/sec reagieren, der jedoch nur kurz anhält. Der weitergeleitete Schmerz ist gut lokalisierbar und dient dem Auslösen von Abwehr- und Fluchreflexen. Die eben erwähnten **Klasse B-Fasern** sind nur wenig myelinisiert, leiten mit 3-15m/sec und einem Durchmesser von 1-3 μ m sympathische, efferente, präganglionäre Neurone. Die **Klasse der Typ C-Fasern** inkludiert alle unmyelinisierten Fasern und reagiert auf dumpfen, brennenden Zweitschmerz und hält lange an, auch nach Beendigung des Stimulus. Die Leitgeschwindigkeit liegt bei diesen Fasern um die 0,5-2m/sec bei einem Faserdurchmesser von 0,2-1,5 μ m und führt zu tonischen Muskelspannungen und zu vegetativen Begleiterscheinungen (KING 1987; BAGLEY 2005; HENKE et al. 2012; MCKUNE et al. 2015; BLANKENBURG 2017; SNEDDON 2018).

Es gibt noch eine weitere Kategorie von Nozizeptoren, die durch einzigartige Eigenschaften gekennzeichnet sind. „**Schlafende**“ oder „**stille**“ **Nozizeptoren** reagieren typischerweise nicht auf schädliche Intensitäten der mechanischen Stimulation, außer bei extremen Intensitätsbereichen. Obwohl stille Nozizeptoren im normalen Bereich schädlicher Stimulusintensitäten schwer zu aktivieren sind, erwachen diese Nozizeptoren nach einem Gewebsinsult als Antwort auf endogene chemische Mediatoren. Stille Nozizeptoren sind typischerweise mit erhöhter spontaner Aktivität und Ansprechbarkeit auf schädliche und sogar unschädliche Stimulusintensitäten assoziiert (NATIONAL RESEARCH COUNCIL (US) COMMITTEE ON RECOGNITION AND ALLEVIATION OF PAIN IN LABORATORY

ANIMALS 2009). Tabelle 1 stellt nochmals alle Unterschiede der verschiedenen Faser-Typen zusammengefasst dar.

Tabelle 1: Dargestellt sind die Eigenschaften (Modalitäten, Funktion und Dysfunktion, die thermische Sensitivität, die Leitgeschwindigkeit (m/sec), der Durchmesser, ob sie myelinisiert sind oder nicht und der Fasertyp) von peripheren Nervenfasern von Säugetieren, modifiziert nach Blankenburg 2017 und Sneddon 2018.

Typ	Myelinisiert	Ø (µm)	Leitgeschwindigkeit	Thermische Sensitivität	Funktion / Dysfunktion	Modalität
Aα	Ja	13-20	80-120	Nein	Proprio-rezeptor	Informationen zu Bewegung von Muskeln und Gelenkkapseln, etc.
Aβ	Ja	6-12	35-90	Nein	Mechano-rezeptor / Dysästhesie	Berührung und Druck von der Haut
Aδ	Ja	1-5	5-40	Ja	Nozizeption / Hyperalgesie	Mechanothermal – Kälte und Hitze von der Haut
				Nein	Berührung	Berührung von der Haut
C	Nein	0,02-1,5	0,5-2	Ja	Nozizeption / Hitzehyperalgesie	Polymodal (mechanisch, thermisch, chemisch) C-mechanonozizeptor (CM), C-mechanoheatnociceptor (CMH), C-mechanocoldnociceptor (CMC), C-heatnociceptor (CH) Still (Hitze nur nach Sensibilisierung)
				Nein	Berührung	C-low-threshold Faser (CLT) von der Haut

2.9 Schmerz und Nozizeption – Verarbeitung, Weiterleitung, Verschaltung und mögliche Angriffspunkte

Nozizeption bezieht sich auf die Verarbeitung von Information über die innere oder äußere Umgebung durch das periphere und zentrale Nervensystem (ZNS), wie sie durch die Aktivierung von Nozizeptoren erzeugt wird. Typischerweise aktivieren schädliche Reize, einschließlich Gewebeverletzungen, Nozizeptoren, die in peripheren Strukturen vorhanden sind und Informationen an das Dorsalhorn des Rückenmarks oder sein trigeminales Homolog, der pars caudalis des Nucleus spinalis nervi trigemini, übertragen. Von dort geht die Information weiter zum Hirnstamm und schließlich zur Hirnrinde, wo die Schmerzwahrnehmung erzeugt wird. Im Unterschied dazu, ist Schmerz ein Produkt höherer Gehirnzentrumsverarbeitung, während Nozizeption in Abwesenheit von Schmerz auftreten kann. Beispielsweise kann das Rückenmark eines Individuums, das eine vollständige Rückenmarksdurchtrennung erlitten hat, noch Informationen verarbeiten, die von Nozizeptoren übertragen werden, aber weil die Information nicht über die Zusammenhangstrennung hinaus übertragen werden kann, ist Stimulus-evozierter-Schmerz unwahrscheinlich. Damit bezieht sich Nozizeption auf den Prozess, durch den Informationen über periphere Stimuli durch primäre afferente Nozizeptoren an Rückenmark, Hirnstamm, Thalamus und subkortikale Strukturen übertragen werden. Im Gegensatz dazu, kann die Erfahrung von Schmerz nur dann auftreten, wenn eine Aktivität von thalamokortikalen Netzwerken vorliegt, die die Information verarbeiten, die durch Nozizeptionswege vermittelt wird. Die Stärke des Schmerzes wird zu einem großen Teil durch die Stärke der absteigenden hemmenden und fazitätierenden Kontrollen bestimmt, die in der gesamten Neuralachse entstehen und die Verarbeitung aufsteigender nozizeptiver Botschaften regulieren. Es ist wichtig zu verstehen, dass Nozizeption nicht gleichbedeutend mit Schmerz ist. Schädliche Reize lösen mehrere Ebenen der Informationsverarbeitung aus, da die Aktivität der primären afferenten Nozizeptoren zum Rückenmark und von dort zu den höheren Zentren des Gehirns übertragen wird. Neuronen auf vielen Ebenen der Neuralachse reagieren auf schädliche Reize, aber diese Reaktion zeigt nicht notwendigerweise Schmerz an oder führt zu Schmerz. Tatsächlich zeigen Studien von Tieren, deren Kortex von den nozizeptiven Verarbeitungswegen getrennt wurden, auf verschiedenen Niveaus, dass komplexe Reaktionen in Abwesenheit von Schmerz ausgelöst werden können (NATIONAL RESEARCH COUNCIL (US) COMMITTEE ON RECOGNITION AND ALLEVIATION OF PAIN IN LABORATORY ANIMALS 2009).

Zu nennen sind hier sicherlich die Forschungsstudien von Woodworth und Sherrington (1904) die den „pseudoeffektiven“ Reflex definierten. Dieser entspricht einem bemerkenswerten Verhaltensrepertoire, sogar einschließlich gelegentlicher Vokalisierung, aufgrund der Tatsache, dass seine Bahnen auf spinalen und supraspinalen Hirnstammniveaus unterhalb der Mittelhirndurchtrennung koordiniert sind, als Reaktion auf einen schädlichen Reiz (WOODWORTH und SHERRINGTON 1904; NATIONAL RESEARCH COUNCIL (US) COMMITTEE ON RECOGNITION AND ALLEVIATION OF PAIN IN LABORATORY ANIMALS 2009).

„Die Großhirnrinde oder die äquivalente(n) Struktur(en) und die damit verbundenen subkortikalen Strukturen müssen funktionell sein, damit Schmerz wahrgenommen werden kann. Wenn die Großhirnrinde aufgrund von neuronaler Depression, Hypoxie oder physischer Störung nicht funktionstüchtig ist, treten keine Schmerzen auf. Reflex-motorische Aktivität, die nach dem Verlust des Bewusstseins auftreten kann, obwohl für Beobachter beunruhigend, wird vom Tier nicht als Schmerz oder Not wahrgenommen“, so definiert es die American Veterinary Medical Association in ihren Euthanasie-Guidelines (AVMA PANEL ON EUTHANASIA 2013).

Jedoch definiert die Forschungsgruppe um Merker 2007, dass es Hinweise darauf gibt, dass unter bestimmten Bedingungen durchaus auf der Ebene des Thalamus eine Schmerzverarbeitung stattfindet: „Diese Beobachtungen erfordern, dass man zumindest die Möglichkeit in Betracht zieht, dass die neuralen Berechnungen, die Schmerzerfahrung erzeugen, eher subkortikal als im zerebralen Kortex ablaufen. Sicherlich kann eine fokale elektrische Stimulation an vielen subkortikalen Stellen, vom Rückenmark bis zum Thalamus, eine Schmerzempfindung hervorrufen. Patienten mit Läsionen im rechten parietalen Kortex zeigen manchmal eine sensorische Vernachlässigung und leugnen, dass ein Körperteil (Arm, Bein) ihnen gehört. Eine schädliche Stimulation der verweigerten Gliedmaße ruft jedoch ein normales Zucken, autonome Reaktionen und Entzug hervor. Schmerz wird erlebt und anerkannt, aber es fehlt ein Ort im Körperschema. Schließlich zeigen Menschen mit massiven kortikalen Läsionen, die sie für die Diagnose „anhaltender vegetativer Zustand“ qualifizieren, also anenzephele Kinder und entschlüsselte Tiere, alle ein organisiertes, adaptives „nozifensives“ Verhalten als Reaktion auf schädliche Reize. Es ist wahr, ein solches Verhalten an sich beweist nicht, dass der schädliche Reiz von einem bewussten Gehirn als Schmerz erlebt wird. Es beweist nur, dass der schädliche Reiz registriert wird und grundlegende adaptive motorische Sequenzen als Antwort erzeugt werden.“ (MERKER 2007).

Damit muss klar zwischen der lediglichen Entfernung der Großhirnrinde, wobei dort die darunterliegenden subkortikalen Strukturen intakt bleiben (d. h. der Thalamus, der Hirnstamm und das Rückenmark) und der kompletten Durchtrennung des Hirnstamms auf Höhe des Mittelhirns (typischerweise zwischen den Colliculi inferior und superior), wonach der rostrale Teil des Gehirns (insbesondere die subkortikalen Strukturen und der Kortex) nicht mehr direkt von den trigeminalen Strukturen des Rückenmarks oder Hirnstamms empfangen und ein Zustand der permanenten Bewusstlosigkeit induziert wird, unterschieden werden (WOODWORTH und SHERRINGTON 1904; NATIONAL RESEARCH COUNCIL (US) COMMITTEE ON RECOGNITION AND ALLEVIATION OF PAIN IN LABORATORY ANIMALS 2009).

An der Verarbeitung schmerzbezogener Informationen sind vier Hauptprozesse beteiligt: Transduktion, Transmission, Modulation und Perzeption. Nach der Signalaufnahme kommt es zur Umwandlung eines äußeren Reizes in eine elektrische Aktivität am peripheren Nozizeptor, der sogenannten Transduktion. Durch die Einwirkung eines Reizes mit hinreichender Stärke kommt es somit bei einer Sinneszelle zur Änderung des Rezeptorpotenzials, dass auf das Öffnen und Schließen von Ionenkanälen zurückzuführen ist. Dabei ist die Amplitude der Potenzialänderung des Rezeptorpotenzials proportional zur Reizintensität. So lange der Reiz wirkt, bleibt dieses auch, wenn auch in abgeschwächter Form, bestehen. Mit der Anzahl von Impulsen pro Zeiteinheit, also der Frequenz der Aktionspotenziale, wird damit die Reizintensität kodiert. In conclusio kann man also sagen, dass das Rezeptorpotenzial die Intensität und den Verlauf eines Reizes widerspiegelt (BREER 2009). An diesen Nozizeptoren, die mechano- thermo- und chemosensitiv sind, können Nichtsteroidale Antiphlogistika (= non-steroidal anti-inflammatory drug, kurz NSAID), Opioide, Lokalanästhetika, das Pyrazolon-Derivat Metamizol, Kortikosteroide, und die intraartikuläre Analgesie bereits angreifen und damit die Transduktion beeinflussen. Die Impulsweiterleitung, die Transmission, erfolgt dann über das periphere Nervensystem. Zum Hinterhorn des Rückenmarkes, der Substantia gelatinosa ziehen die Aktionspotenziale der C- und A δ -Fasern. Hier können sowohl α_2 -Agonisten, als auch Lokalanästhetika (auch als epidurale Anästhesie) der peripheren Nerven oder des Nervenplexus wirken. Die Modulation des Impulses erfolgt durch das endogene, absteigende, analgetische System, welches durch die Hemmung der Dorsalhornzellen im Rückenmark mittels Opioiden, serotonergen und noradrenergen Systemen arbeitet. In diesem Schritt erfolgt auch die Umschaltung vom 1. auf das 2. Neuron, in welchem die Substanz P der Transmitter ist. Auf spinaler Ebene kann mit Lokalanästhetika, Metamizol, α_2 -Agonisten,

NMDA-Antagonisten, Trizyklischen Antidepressiva und mit systemischen, epiduralen oder transdermalen Opioiden gearbeitet werden. Der letzte Schritt, die Perzeption, resultiert damit aus den vorherigen Schritten und der Integration der thalamokortikalen, retikulären und limbischen Funktion und ist damit als die bewusste, subjektive und emotionale Schmerzerfahrung zu definieren. Auch auf der Ebene des Kortex können systemisch Opiode, Metamizol und die α_2 -Agonisten greifen (LAMONT et al. 2000; HENKE et al. 2012).

Zusammenfassend gilt: Nozizeptive Informationen werden über das Dorsalwurzelganglion (dorsal root ganglion DRG) vermittelt, die über spinothalamische Trakte oder über das Trigeminalganglion vom Kopf zum Gehirn transportiert werden. Jeder Trakt steigt in mehrere Hirnregionen auf, darunter die Formatio reticularis, das periaquäduktale Grau (PAG), das limbische System, der Hypothalamus, die Basalganglien sowie, um einige zu nennen, die insulären zingulären und somatosensorischen Kortizes (DAFNY © 1997; SNEDDON 2018). Zeitgemäße In-vivo-Bildgebungstechniken haben schnelle Fortschritte bei der Identifizierung von Hirnregionen ermöglicht, die auf Schmerzen beim Menschen ansprechen (OSSIPOV et al. 2014; SNEDDON 2018). Das Gehirn kann zusätzlich absteigende Kontrolle über Schmerzen ausüben. Insbesondere kann die Aktivierung der Mittelhirn- und Markbereiche die Nozizeption verringern. Vor allem empfängt die PAG Eingaben aus anderen Hirnregionen und kann eine tiefgreifende analgetische Wirkung ausüben. Zusätzlich kann die rostroventromediale Medulla (RVM) nozizeptive Informationen hemmen und spielt bei der Kontrolle absteigender Schmerzprozesse eine Rolle. Zusammen bieten die PAG und die RVM ein Mittel zur Beeinflussung von Schmerz und Nozizeption. Dies wird durch Input aus kortikalen und subkortikalen Bereichen vermittelt, wodurch PAG und RVM die Intensität verringern können (SNEDDON 2018). Es wird vermutet, da sowohl die PAG als auch die RVM kortikale Inputs erhalten, dass dies erklären könnte, warum das Gehirn die Schmerzen kontrollieren kann, um konkurrierende Stimuli zu priorisieren oder die Homöostase und das Überleben aufrechtzuerhalten (HEINRICHER et al. 2009; SNEDDON 2018). Das Phänomen der Stress-induzierten Analgesie ist so zu erklären, dass das Gehirn so auf Stress reagiert, indem es endogene Opiode produziert, die als natürliche Analgetika im Nervensystem wirken. Diese Opiode wirken in diesen Bereichen und liefern eine plausible Erklärung dafür, warum Tiere in einer Stresssituation nach einer Verletzung normal und unbeeinträchtigt aussehen (SNEDDON 2018).

2.10 Das autonome Nervensystem

Das autonome Nervensystem zeichnet sich, im Gegensatz zum somatischen Bewegungssystem, durch zwei Neuronen auf dem Weg vom ZNS zum Ziel aus. Das 1. Neuron nennt sich präganglionäres Neuron und hat seinen Zellkörper, ebenso wie das somatische Bewegungssystem, im ZNS. Jedoch innerviert sein Axon ein 2. Axon in der Kette, das postganglionäre Neuron. Postganglionäre Neuronen sind für gewöhnlich unmyelinisiert. Deren Zellkörper liegt in der Peripherie und wird Ganglion genannt – eine Ansammlung von Nervenzellkörpern außerhalb des ZNS. Weiterhin kann das autonome Nervensystem seine Ziele in der Peripherie entweder erregen oder hemmen, im Gegensatz zu somatischen Motorneuronen, welche ihre skelettalen Muskel-Ziele nur erregen können (CUNNINGHAM und KLEIN 2007).

2.10.1 Sympathikus

Das sympathische Nervensystem hat generell kurze präganglionäre und lange postganglionäre Axone. Die präganglionären Axone verlassen das Rückenmark über den Weg der Ventralwurzel der Spinalnerven T1 bis L3, weshalb das sympathische Nervensystem oftmals Thorakolumbales System genannt wird. Über einen kommunizierenden Arm, einen sogenannten Ramus treten sie dann in das paravertebrale, sympathische Ganglion, auch Stamm genannt, ein. Dort kommt es zur Synapsenbildung mit den postganglionären Neuronen. Generell erstreckt sich die Ganglionkette von der zervikalen bis zur sakralen Region. Die postganglionäre Kette dehnt sich dann zu einem der Hohlorgane aus oder tritt wieder in die Spinalnerven ein, um sich zu den weiter distal gelegenen Strukturen zu erstrecken, wie Blutgefäße, Schweißdrüsen und Haarstrecker-Muskeln des Körpers. Bei benachbarten Blutgefäßen jedoch, treten wenige präganglionäre Axone durch das paravertebrale Ganglion hindurch, um mit postganglionären Neuronen das prävertebrale Ganglion zu bilden. Postganglionäre Axone können auch von dort Hohlorgane innervieren (CUNNINGHAM und KLEIN 2007).

Tatsächlich kann ein einzelnes präganglionäres Neuron mit mehreren postganglionären Neuronen in vielen verschiedenen Ganglien synaptisch verbunden sein. Insgesamt liegt das Verhältnis von präganglionären Fasern zu postganglionären Fasern bei etwa 1:20. Die langen

postganglionären Neuronen, die aus der Ganglienkette stammen, wandern dann nach außen und enden auf den Effektorgeweben. Diese Divergenz des präganglionären Neurons führt zu koordinierter sympathischer Stimulation von Geweben im gesamten Körper. Die gleichzeitige Stimulation vieler Organe und Gewebe im Körper wird als Massen-Sympathikus-Entladung bezeichnet (MCCORRY 2007).

Absteigende inhibierende Leitungsbahnen sind serotoninerger, und absteigende erregende Leitungsbahnen sind adrenerger. Die Balance zwischen diesen beiden bestimmt das vorherrschende Level des sympathischen Tonus in der Peripherie. Üblicherweise hält der sympathische Tonus einen partiellen Kontraktionszustand der glatten Gefäßmuskulatur aufrecht, wobei er den Widerstand bereitstellt, der notwendig ist, um einen angemessenen Blutdruck aufrechtzuerhalten und bei der Kontrolle der fraktionellen Verteilung der Herzleistung in das Körpergewebe zu helfen. Die adrenergen postganglionären Fasern setzen Norepinephrin an deren neuroeffektiven Zellkontakten frei. Um diesen Transmitter freizusetzen, wird die Aminosäure Tyrosin benötigt, welche aktiv durch die Nervenzellmembran in das neurale Axoplasma transportiert wird, mittels Tyrosinhydroxylasen und Decarboxylierung zu Dopamin umgebaut und in Vesikeln im Nerv gespeichert wird. Darin kommt es zum finalen Schritt der Hydroxylierung, um den Neurotransmitter Norepinephrin zu gewinnen. Aktionspotenziale sorgen für einen intrazellulären Calciumionen-Anstieg und sorgen dafür, dass diese Vesikel mit der Nervenzellmembran verschmelzen und damit der Neurotransmitter in den synaptischen Spalt freigesetzt wird, von wo aus dieser an Adrenorezeptoren binden kann (OTTO 2015).

Ein wichtiges Merkmal dieses Systems, das sich deutlich vom parasympathischen System unterscheidet, ist, dass die postganglionären Neuronen des sympathischen Systems innerhalb jedes der 31 Paare von Spinalnerven wandern. Interessanterweise sind 8% der Fasern, die einen Spinalnerv bilden, sympathische Fasern. Dies ermöglicht die Verteilung von sympathischen Nervenfasern auf die Effektoren der Haut, einschließlich Blutgefäße und Schweißdrüsen. In der Tat enthalten die meisten innervierten Blutgefäße im gesamten Körper, vor allem Arteriolen und Venen nur sympathische Nervenfasern. Daher werden der vaskuläre glatte Muskeltonus und das Schwitzen nur durch das sympathische System reguliert. Darüber hinaus innerviert das Sympathikussystem Strukturen des Kopfes (Auge, Speicheldrüsen, Schleimhäute der Nasenhöhle), Brustorgane (Herz, Lunge) und Eingeweide der Bauch- und Beckenhöhlen (z. B. Magen, Darm, Bauchspeicheldrüse, Milz, Nebennierenmark, Harnblase) (MCCORRY 2007).

2.10.2 Parasympathikus

Im Gegensatz zum sympathischen Nervensystem hat das parasympathische Nervensystem lange präganglionäre und kurze postganglionäre Axone. Die präganglionären Fasern verlassen das Zentrale Nervensystem über die Nerven III (N. oculomotorius), VII (N. facialis), IX (N. glossopharyngeus) und X (N. vagus) und durch mehrere sakrale Spinalnerven (CUNNINGHAM und KLEIN 2007).

Der kraniale Anteil entspringt damit dem Hirnstamm, näher der Medulla oblongata, und der sakrale Anteil hat seine präganglionären Zellkörper im intermediolateralen Bereich des Rückenmarks lokalisiert (OTTO 2015). Die physiologische Bedeutung des Nervus vagus hinsichtlich des Einflusses des parasympathischen Systems wird durch seine weitverbreitete Verteilung und die Tatsache, dass 75% aller parasympathischen Fasern im Vagusnerv liegen, deutlich. Die präganglionären Neuronen, die aus der Sakralregion des Rückenmarks hervorgehen, treten aus dem ZNS aus und verbinden sich zu den Beckennerven. Diese Nerven innervieren die Eingeweide der Beckenhöhle, wie z. B. untere Hälfte des Dickdarms und Organe des Nieren- und Fortpflanzungssystems (MCCORRY 2007).

Aus diesem Grund spricht man auch vom kraniosakralen System. Diese präganglionären Fasern enden in parasympathischen Ganglien in der Nähe der Zielorgane, wo sie dann mit postganglionären Axonen eine Synapse bilden. Über den Nervus vagus kann der Parasympathikus auch thorakale und lumbale Bereiche im Körper innervieren (CUNNINGHAM und KLEIN 2007).

Da sich die terminalen Ganglien innerhalb des innervierten Gewebes befinden, ist das parasympathische System im Vergleich zum sympathischen System typischerweise wenig divergent. In vielen Organen besteht ein 1:1-Verhältnis von präganglionären Fasern zu postganglionären Fasern. Daher sind die Wirkungen des parasympathischen Systems eher diskret und lokalisiert, weshalb nur spezifische Gewebe zu einem bestimmten Zeitpunkt stimuliert werden (MCCORRY 2007).

Die postganglionären parasympathischen Axone sind cholinerg, was bedeutet, dass der von ihnen freigesetzte Neurotransmitter Acetylcholin ist. Cholinerge Nerven transportieren aktiv Cholin aus der extrazellulären Flüssigkeit in ihr neuronales Axoplasma. Dort wird es durch das Enzym Cholin-Acetyltransferase mit dem Coenzym A zu Acetylcholin umgewandelt, welches genauso wie Norepinephrin in Vesikeln im Nerv gespeichert wird. Im Unterschied zu Norepinephrin bindet Acetylcholin an den muskarinerge Rezeptoren M_1 - M_3 (OTTO 2015).

Genauso wie bei dem Sympathikus, setzen diese Varikositäten nach einer Stimulation Neurotransmitter entlang einer signifikanten Länge des Axons und damit über eine große Oberfläche des Effektorgewebes frei. Der Neurotransmitter diffundiert durch die interstitielle Flüssigkeit dorthin, wo sich seine Rezeptoren im Gewebe befinden. Diese diffuse Freisetzung des Neurotransmitters beeinflusst damit viele Gewebezellen gleichzeitig. Darüber hinaus haben der Herzmuskel und die meisten glatten Muskeln sogenannte gap junctions zwischen ihren Zellen. Diese spezialisierte interzelluläre Kommunikation ermöglicht die Ausbreitung elektrischer Aktivität von einer Zelle zur nächsten. Infolgedessen kann die Entladung einer einzelnen autonomen Nervenfasers hin zu einem Effektorgewebe die Aktivität dieses im Gesamten verändern (MCCORRY 2007).

2.10.3 Aufgaben des Autonomen Nervensystems

In körperlichem und emotionalem Stress ist der Sympathikus dominant, was bedeutet, dass die von ihm induzierten Veränderungen der Organ- und Gewebefunktionen zusammenwirken, um eine anstrengende körperliche Aktivität zu unterstützen. Deswegen wird der Sympathikus in Notfallsituationen „fight-or-flight“ und im Training dominant sein und ist als eine Ganzkörperantwort zu sehen. Dadurch wird die Zufuhr von sauerstoffreichem, nährstoffreichem Blut zu den arbeitenden Skelettmuskeln gesteigert. Sowohl die Herzfrequenz als auch die Myokardkontraktilität werden somit erhöht, so dass das Herz mehr Blut pro Minute pumpen kann. Eine sympathische Stimulation der glatten Gefäßmuskulatur verursacht eine weit verbreitete Vasokonstriktion, insbesondere in den Organen des Magen-Darm-Systems und in den Nieren. Diese Vasokonstriktion dient dazu, das Blut von diesen metabolisch inaktiven Geweben zu den kontrahierenden Muskeln „umzulenken“ oder neu zu verteilen. Eine erhöhte Rate der Glykogenolyse (Abbau von Glykogen in seine Glukosemolekülkomponenten) und Gluconeogenese (Bildung von neuer Glukose aus Nichtkohlenhydratquellen) in der Leber erhöht die Konzentration von Glukosemolekülen im Blut. Dies ist für das Gehirn notwendig, da Glukose das einzige Nährstoffmolekül ist, das es zur Bildung metabolischer Energie nutzen kann. Die Bronchodilatation der Lungen bedingt eine maximierte Aufnahme von Sauerstoff aus der Atmosphäre und die Beseitigung von Kohlendioxid aus dem Körper. Eine erhöhte Konzentration von Fettsäuremolekülen im Blut wird durch die gesteigerte Rate der Lipolyse im Fettgewebe bedingt. Skelettmuskeln verwenden dann diese Fettsäuren, um metabolische

Energie für die Kontraktion zu bilden. Ein generalisiertes Schwitzen, ermöglicht es dem Individuum, während Bedingungen erhöhter körperlicher Aktivität und bei der Wärmeproduktion eine Thermoregulation durchzuführen, und das Auge wird zuletzt so eingestellt, dass sich die Pupille erweitert und mehr Licht in Richtung der Netzhaut (Mydriasis) eindringt, damit sich die Linse der Fernsicht anpasst (MCCORRY 2007).

Dem gegenüber steht der Parasympathikus, der eher eine eigenständige Aufgabe im Bereich des täglichen Lebens einnimmt, seine Effekte auf einzelne Organe konzentriert und dominant wird, wenn der Körper zur Ruhe kommt. Aus diesem Grund nennt man ihn auch manchmal das anabolische oder stärkende Nervensystem, genauso wie das „rest and digest-system“ (CUNNINGHAM und KLEIN 2007). Dadurch bedingt wird eine Verringerung der Herzfrequenz, was dazu beiträgt, Energie unter Ruhebedingungen zu sparen. Die Speichelsekretion wird verstärkt, um das Schlucken von Nahrung zu erleichtern. Magenmotilität und Sekretion werden stimuliert, um die Verarbeitung der aufgenommenen Nahrung zu beginnen, genauso wie die Motilität und Sekretion des Darms, um die Verarbeitung fortzusetzen und die Absorption dieser Nährstoffe zu erleichtern. Sowohl die exokrine als auch die endokrine Sekretion aus der Bauchspeicheldrüse wird gefördert. Enzyme, die aus den exokrinen Drüsen der Bauchspeicheldrüse freigesetzt werden, tragen zum chemischen Abbau der Nahrung im Darm bei und Insulin, das aus den Pankreasinseln freigesetzt wird, fördert die Speicherung von Nährstoffmolekülen in den Geweben, sobald sie in den Körper absorbiert sind. Zusätzlich bedingt der Parasympathikus eine Kontraktion der Harnblase und das Auge wird so eingestellt, dass sich die Pupille zusammenzieht (Miosis) und die Linse sich der Nahsicht anpasst (MCCORRY 2007).

2.11 Schmerzbeurteilung

Die Beurteilung von Schmerzen ist der Schlüssel zu einem effektiven Schmerzmanagement, jedoch bleibt die Fähigkeit, Schmerz zuverlässig, kommunikationsfähig, genau und valide zu messen, eine der schwierigsten Herausforderungen für Tierärzte. Das Versäumnis, diese Schmerzen kompetent beurteilen zu können, wird derzeit als einer der größten Mängel in unserem Verständnis von Schmerzen von Tieren angesehen (PRICE und NOLAN 2007). Als Veterinäranaesthetist ist es eine der fundamentalsten Aufgaben, intraoperative Nozizeption zu erkennen und inadäquate Analgesie zu behandeln (GRUENEWALD und ILIES 2013;

MANSOUR et al. 2017; HERNANDEZ-AVALOS et al. 2019). Es ist hinreichend bekannt, dass intraoperative Schmerzen, welche unbeobachtet und damit unbehandelt bleiben, postoperativ zu erhöhten Genesungsbeschwerden führen. Diese anhaltenden postoperativen Schmerzen stellen ein klinisches Problem dar, wobei iatrogene neuropathische Schmerzen als eine der wichtigsten Ursachen angesehen werden. In der Humanmedizin folgen persistierende Schmerzen bei 10-50% der Patienten auf akute postoperative Schmerzen, vor allem bei Operationen aus der Thoraxchirurgie, bei Amputationen der Beine, Inguinalhernien oder Bypass-Operationen der Koronararterien. Diese chronischen Schmerzen stellen sich bei circa 2-10% dieser Menschen als hochgradig da. Dies stellt ein großes Problem da, welches noch immer selten diagnostiziert und behandelt wird (RODGERS et al. 2000; KEHLET et al. 2006; MARTINEZ et al. 2013; HERNANDEZ-AVALOS et al. 2019). Eine Studie aus dem Vereinigten Königreich, welche die Einstellung und Arbeitspraktiken von veterinärmedizinischen Chirurgen untersuchte, ergab, dass Männer insgesamt weniger gewillt waren, Analgetika zu geben als Frauen, was auch in Übereinstimmung dazu war, dass Männer generell niedrigere Schmerzwerte den Tieren zuwies. Das gleiche Phänomen ergab sich bei dem Vergleich von älteren mit jüngeren Absolventen. Und auch das Wissen, dass das Tier Schmerzen hat, führte nicht unbedingt dazu, diese zu behandeln (CAPNER et al. 1999). Physiologische Variablen liefern nützliche, ergänzende Informationen bei der Beurteilung von Schmerzen. Diese Variablen, welche mit Schmerzen, Ängsten oder Unwohlsein verbunden sind, sind Veränderungen der Herzfrequenz, der Atemfrequenz und des Blutdrucks (gewöhnlich Bluthochdruck), eine erhöhte Körpertemperatur und auch Veränderungen der Serumkonzentrationen von Cortisol, Adrenalin, Noradrenalin und Akute-Phase-Proteinen (PELLIGAND und MORA 2016). Jedoch sollte man nach der Analyse von Holton et. al. von 1998 beachten, dass Schmerz noch von einer Vielzahl von Faktoren zusätzlich beeinflusst werden kann. Beispielsweise eine parallel bestehende Krankheit, eine momentane medikamentöse Therapie und andere Stressoren. Deshalb sind physiologische Indikatoren nicht konsistent oder sollten daher nicht als zuverlässige Indikatoren für Schmerzen bei Tieren, welche in Kliniken separiert sitzen, verwendet werden. Sie kommen zu dem Schluss, dass die Herz- und Atemfrequenz keine guten Indikatoren für die Schmerzintensität in einer klinischen Umgebung sind, es jedoch einen Zusammenhang zwischen Pupillenerweiterung und Schmerzen geben kann. Komplikationen bei der Beurteilung und Interpretation der Pupillenerweiterung stellen jedoch die Frage nach der Validität der Verwendung dieses Faktors bei der Beurteilung von Schmerzen (HOLTON et al. 1998).

2.11.1 Klinische Merkmale eines schmerzhaften Patienten

Schmerz ist eine sensorische und emotionale Antwort auf einen schädlichen Stimulus, welche stets einzigartig für jedes Individuum ist. Genauso liegt Schmerz, vergleichbar mit Schönheit, stets im Auge des Betrachters, da wir nicht die Möglichkeit haben, das Tier nach seinem Schmerzempfinden zu befragen (FOX 2011a). Trotzdem gibt es Merkmale, die uns im klinischen Alltag helfen können, ein Tier als schmerzhaft einzustufen oder nicht (BAGLEY 2005; FOX 2011a):

Aktivität und Ausdruck:

Umdrehen oder Lecken zur schmerzhaften Region; Wechsel zwischen Ruhelosigkeit, Zurückgezogenheit und Aufregung; Aggression; Veränderungen im Gesichtsausdruck (z.B. eingesunkene, trübe Augen und dilatierte Pupillen, gestreckte Ohren, verzerrtes Maul (Grimassen), Lichtempfindlichkeit); Unterbrechung des Schlaf-Wach-Zyklus

Bewegung:

Entlastung einer Gliedmaße beim Hinsetzen, Ablegen oder in der Bewegung; verkürzte Schrittlänge; Unwilligkeit zu laufen oder sich zu bewegen

Körperposition:

Abnormale Nutzung und Abschirmung einer schmerzhaften Körperregion; weder Sitzen noch Liegen und tiefe Kopfhaltung - sogenannte „hang-sit-position“, Gebethaltung; angespannte, starre Muskeln

Vokalisation:

Unabhängig von der Situation; bei direkter Berührung der schmerzhaften Region; weinen und jammern

Systemisch:

Allodynie und Hyperästhesie; Tachykardie und -pnoe; erhöhter systemischer Blutdruck; erhöhte Körpertemperatur; vermehrte Salivation

Der „Litmus“ Test auf ein Vorhandensein von Schmerzen ist deshalb die positive „Antwort“ auf die Gabe eines Analgetikums. Erfolgt eine umgehende Veränderung im Verhalten des Tieres, welche mit den physiologischen Werten einhergeht, kann man davon ausgehen, dass das Tier zuvor schmerzhaft war. Wichtig zu beachten ist jedoch, dass nur Schmerzlevel sichtbar

werden, die das Tier initial veranlassten, sein Verhalten zu ändern (PRICE und NOLAN 2007; FOX 2011a; PELLIGAND und MORA 2016).

2.11.2 Pain Scoring Systems

Schmerzbewertung gilt als das “vierte Vitalzeichen”, nach der Temperatur, dem Puls und der Atmung. Obwohl es derzeit keine Goldstandard-Methode zur Beurteilung von Schmerzen bei Hunden und Katzen gibt, werden Schmerz-Scoring-Tools sowohl für akute als auch für chronische Schmerzen ausdrücklich empfohlen. Zu beachten gilt jedoch, dass die Schmerzskaleten weder für akuten und chronischen, noch für Hunde und Katzen austauschbar sind. Die Verwendung von Tools zur Schmerzbewertung kann die Subjektivität und die Voreingenommenheit von Beobachtern durchaus verringern und zu einer effektiveren Schmerztherapie führen, was letztendlich auch zu einer besseren Patientenversorgung führt (EPSTEIN et al. 2015). Die bei der Schmerzbewertung am häufigsten verwendeten Skalen sind die visuelle Analogskala (VAS), die numerische Bewertungsskala (NRS) und die einfache beschreibende Skala (Simple Descriptive Scale SDS). Diese einfachen Bewertungssysteme weisen viele Limitationen auf, wie zum Beispiel die signifikante Variabilität zwischen den Beobachtern, dass die Empfindlichkeit oftmals vom Training und der Erfahrung des Beobachters abhängt, oder dass nur die Aufsummierung der vom Beobachter interpretierten verschiedenen Verhaltensweisen ausgedrückt wird. Dem gegenüber gibt es neuere Systeme, welche eine Sammlung spezifischer Verhaltensweisen, physiologischer Variablen und kontextueller Faktoren bewerten, um eine „zusammengesetzte Schmerzbewertung“ zu erzeugen (PELLIGAND und MORA 2016). Für den akuten Schmerz gibt es für Hunde ein validiertes, weit verbreitetes, multifaktorielles klinisches Messinstrument (=CMI's), der Glasgow Short Form Composite Measure Pain Score. Der „4Avet“ ist ein weiterer Composite Measure Pain Score für Hunde, der Berichten zufolge, eine größere Interobserver-Variabilität als die Glasgow-Kurzform besitzt, aber weniger durch Sedierung verzerrt wird. Einfache, praktikable numerische Bewertungsskalen (0 bis 4) für akute Hunde- und Katzenschmerzen wird von der Colorado State University entwickelt (aber noch nicht validiert) und gibt es online (GUILLOT et al. 2011; EPSTEIN et al. 2015). Ein besserer und klügerer Einsatz von Analgetika kann jedoch nur erreicht werden, wenn die Bewertungssysteme und -Skalen zur

Evaluation von Schmerzen gut designet, validiert und adäquat für den Schmerztypus, der Erkrankung oder der unterzogenen Behandlung sind (MCKUNE et al. 2015).

Um Veränderungen im Gesichtsausdruck als Biomarker für Schmerzen zu quantifizieren, entwickelte Langford et al. (2010) eine Skala, indem Standbilder von Mausgesichtern vor und nach der Induktion von Bauchschmerzen aufgenommen wurden, die durch peritoneale Injektion von Essigsäure verursacht wurden, den sogenannten Mouse Grimace Scale (MGS). Sichtbare Veränderungen konnten an der Orbita, der Nase, der Wange, den Ohren und der Schnurrhaare gemacht werden. Der MGS kann für Reize von mäßiger Dauer (10 min - 4 h) gut eingesetzt werden, im Gegensatz zu sehr kurzen, schmerzhaften Reizen oder bei neuropathischen Schmerzzuständen, welche vom MGS nicht erfasst werden. Diese Art der Schmerzskala wurde auch auf andere Labortiere wie der Ratte (Rat Grimace Scale), dem Kaninchen (Rabbit Grimace Scale), aber auch auf das Pferd (Horse Grimace Scale) und seit neuestem auch auf die Katze (Feline Grimace Scale) ausgedehnt (LANGFORD et al. 2010; SOTOCINAL et al. 2011; KEATING et al. 2012; MCKUNE et al. 2015; DALLA COSTA et al. 2016; EVANGELISTA et al. 2019).

Vergleichend dazu gibt es in der Humanmedizin ein Schmerzbewertungs-System für Kleinkinder - einen einfachen Rahmen für die Quantifizierung des Schmerzverhaltens - die möglicherweise nicht in der Lage sind, das Vorhandensein oder die Schwere des Schmerzes zu verbalisieren. Die FLACC-Pain-Scale bewertet die folgenden Kategorien: Mimik, Beinbewegung, Aktivität, Schreien, Tröstbarkeit mit Punkten, daher der Begriff FLACC (Face, Legs, Activity, Cry, Consolability) und kann bei wachen als auch nicht bewussten Patienten angewendet werden: Jede Kategorie wird auf der Skala 0-2 bewertet, was zu einer Gesamtpunktzahl von 0 (entspannt, komfortabel) bis 10 (starke Schmerzen) führt. Der FLACC-Score wird für die Messung von postoperativen Schmerzen bei Kindern mit leichten bis schweren kognitiven Beeinträchtigungen validiert. Er wird auch für die Beurteilung von Schmerzen nach Operationen, Traumata, Krebs oder anderen schmerzhaften Erkrankungen bei allen präverbalen Kindern (einschließlich Säuglingen) validiert (MERKEL et al. 1997; VOEPEL-LEWIS et al. 2010; CRELLIN et al. 2018).

2.11.3 Anästhesie und Analgesie für die chirurgische Intervention

Es ist grundlegend, dass wir eine Sorgfaltspflicht für die Gesundheit und das Wohlergehen der Patienten, die uns anvertraut werden, übernehmen. Einer der wichtigsten Aspekte dieser Sorgfalt ist die Vorbeugung von Schmerzen und Leiden (JONES 2016). Diese Pflicht ist auch im Tierschutzgesetz (TierSchG) zu finden: „Zweck dieses Gesetzes ist es, aus der Verantwortung des Menschen für das Tier als Mitgeschöpf dessen Leben und Wohlbefinden zu schützen. Niemand darf einem Tier ohne vernünftigen Grund Schmerzen, Leiden oder Schäden zufügen.“ (§ 1 Abs. 1 S. 1 TierSchG). In der Humanmedizin werden die Prävention und Behandlung von Schmerzen und Leiden als wesentlicher Bestandteil des gesamten Patientenmanagements anerkannt. Es überrascht daher nicht, dass viele unserer Kunden erwarten, dass wir Tierärzte auch in der Lage sind, Schmerzen und Leiden unserer Patienten zu erkennen und diese effektiv zu bewältigen. Um das Ausmaß der, während der Genesung nach einem chirurgischen Eingriff, zu erwarteten Schmerzen genauer einschätzen zu können, ist es hilfreich, etwas über das Verfahren selbst zu wissen. Je invasiver der Eingriff ist, desto größer ist der Gewebeschaden und desto höher ist der postoperative Schmerz. Orthopädische Eingriffe zum Beispiel sind im Allgemeinen wegen des Traumas großer Muskelmassen sehr schmerzhaft und die Intensität von akutem Schmerz ist nach einer Gewebsverletzung innerhalb der ersten 24 bis 72 Stunden danach am größten (AMERICAN COLLEGE OF VETERINARY ANESTHESIOLOGISTS 2006).

Die präemptive Analgesie kann als antinozizeptive Behandlung definiert werden, die die Etablierung einer veränderten zentralen Verarbeitung von afferentem Input seitens des Insultes verhindert. Die wichtigsten Bedingungen für die Etablierung einer wirksamen präemptiven Analgesie sind die Etablierung einer wirksamen Antinozizeption vor der Verletzung und die Fortsetzung dieses effektiven analgetischen Spiegels bis weit in die Zeit nach der Verletzung, um eine zentrale Sensibilisierung während der Entzündungsphase zu verhindern (KELLY et al. 2001). Hinter diesem klassischen Ansatz gibt es noch ein überarbeitetes Konzept, das der präventiven Analgesie. Dieses wird vor dem Hintergrund erweitert, dass Kenntnisse über Einflüsse der zentralen Sensibilisierung zunehmen, mit dem Ziel, die Auswirkungen schädlicher prä-, intra- und postoperativer Stimuli abzuschwächen. Ziel der präventiven Analgesie ist damit, vereinfacht ausgedrückt, die Minimierung der Sensibilisierung durch schädliche perioperative Stimuli einschließlich derjenigen, die präoperativ, intraoperativ und postoperativ auftreten (GURNEY 2012).

Der Begriff Anästhesie ist abgeleitet vom griechischen Begriff „Anaesthesia“, was so viel wie „Unempfindlichkeit“ bedeutet und wird verwendet, um den Verlust der Empfindung für den gesamten oder einen Teil des Körpers zu beschreiben. Eine medikamenteninduzierte Bewusstlosigkeit, die durch eine kontrollierte, aber reversible Depression des ZNS und der Wahrnehmung gekennzeichnet ist, wird als Allgemeinanästhesie bezeichnet. In diesem Zustand ist der Patient durch schädliche Stimulation nicht erregbar. Eine chirurgische Allgemeinanästhesie ist der Zustand oder die Ebene der Anästhesie, in welcher die Bewusstlosigkeit, die Amnesie, die Muskelentspannung und Hypoalgesie für eine schmerzlose Operation genügen. Zu beachten gilt jedoch, dass Nozizeption der physiologische Prozess ist, der der bewussten Wahrnehmung von Schmerz zugrunde liegt. Dabei erfordert die Nozizeption kein Bewusstsein und kann während der Allgemeinanästhesie unvermindert fortgesetzt werden, sofern keine ausreichende Analgesie zum Einsatz gebracht wird, also wenn ein Mangel an Techniken, die die Transduktion, Übertragung und Modulation nozizeptiver Reize unterbrechen oder hemmen, vorliegt (MCKUNE et al. 2015). Wo die unterschiedlichen Analgetika im Körper ihre Haupt-Angriffspunkte haben, und wie die Schmerzweiterleitung vereinfacht dargestellt- zusammengefasst wird, kann in Abbildung 2 nachvollzogen werden.

Modulation im Rückenmark:

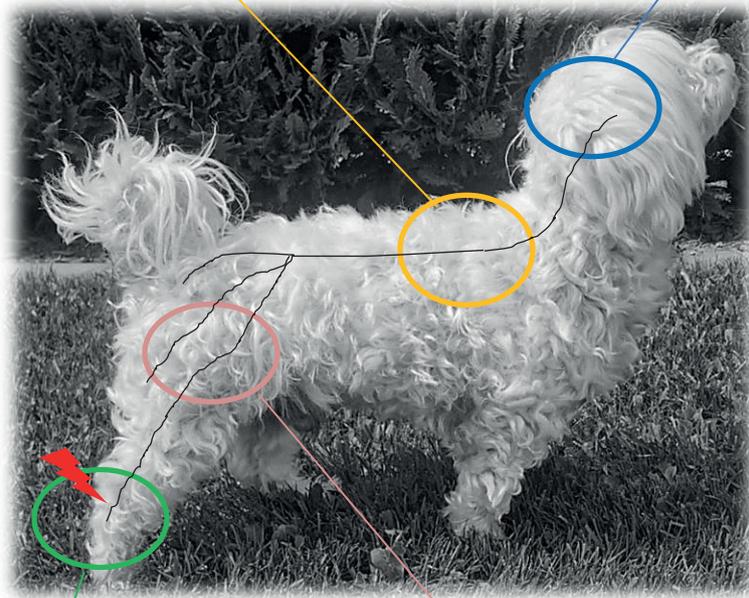
(hemmt zentrale Sensibilisierung)

- α 2-Agonisten
- Antikonvulsiva
- Lokalanästhetika
- NMDA-Antagonisten
- Nichtsteroidale Antiphlogistika

Hemmung Perzeption

(Wahrnehmung):

- α 2-Agonisten
- Nichtsteroidale Antiphlogistika
- Opioide
- Trizyklische Antidepressiva
- Theoretisch:
Lokalanästhetika



Hemmung Transduktion

(am Nozizeptor):

(hemmt periphere Sensibilisierung der Nozizeptoren)

- Kortikoide
- Lokalanästhetika
- Nichtsteroidale Antiphlogistika
- Opioide

Hemmung Transmission

(Übertragung am peripheren

Nerv):

(hemmt Impulsleitung)

- α 2-Agonisten
- Lokalanästhetika

Abbildung 2: Dargestellt sind die verschiedenen Wirkorte der Hauptklassen der Analgetika und die Weiterleitung von Schmerzen im Körper, modifiziert nach (LAMONT et al. 2000).

2.12 Parasympathetic Tone Activity (PTA) / Analgesia Nociception Index (ANI)

Seit kurzem gibt es einen Monitor auf dem veterinärmedizinischen Markt, der der Beurteilung der intraoperativen Nozizeption bei Tieren (PhysioDoloris®; Mdoloris Medical Systems, Lille, Frankreich) dient. Es zeigt einen Index namens PTA (Parasympathetic Tone Activity), die dem Analgesia Nociception Index (ANI) gleich ist, ein validiertes Werkzeug für den Nachweis der intraoperativen Nozizeption des Menschen (GRUENEWALD et al. 2013; BOSELLI und JEANNE 2014; JEANNE et al. 2014; BOSELLI et al. 2015). Beide Indizes basieren auf der Analyse der Herzfrequenzvariabilität (HRV) und spiegeln den relativen Parasympathikotonus und das sympathovagale Gleichgewicht des Patienten wider (LOGIER et al. 2010). Das Analgesie-Nozizeption-Gleichgewicht wird angezeigt, wenn die Monitore während einer nozizeptiven Stimulation mit dem Patienten verbunden sind (LOGIER et al. 2006). Ein hoher Wert zeigt einen hohen parasympathischen Tonus und das Fehlen von Nozizeption an, ein niedriger Wert reflektiert einen niedrigen parasympathischen Tonus und potenzielle Nozizeption. Bisher gibt es jedoch lediglich drei Studien, die der Validierung des Gerätes an Hunden dient (MANSOUR et al. 2017; MANSOUR et al. 2020a; AGUADO et al. 2020).

Die erste veterinärmedizinische Publikation einer Anwendung an Hunden von Mansour et al. (2017) validiert die PTA an 30 Tieren. Diese werden zwar unterschiedlichen chirurgischen Eingriffen unterzogen, doch erhielten alle ein standardisiertes Narkoseprotokoll. Mansour et al. legen dabei besonderes Augenmerk auf Herzfrequenz (HR), systolischen Blutdruck (SBP) und deren Erhöhungen (HDR = haemodynamic reaction = Erhöhung von >20% HR und/oder SBP innerhalb von 5 Minuten) während des Eingriffs. Die dynamische Variation von PTA über 1 min (Δ PTA) wird zu jedem vordefinierten Zeitpunkt berechnet. Die Leistung zur Vorhersage einer HDR (dies wird definiert als eine Erhöhung von >20% HR und/oder SBP innerhalb von 5 Minuten) wird durch Erstellung von Receiver-Operating-Characteristics (ROC)-Kurven bewertet. Sie resümieren, dass der PTA Index das Analgesie - Nozizeption-Gleichgewicht und die damit verbundene Vorhersage einer hämodynamischen Reaktivität bei anästhesierten Hunden richtig darstellen könne. Sie folgern, dass die PTA durchaus dazu beitragen könne, intraoperative Nozizeption zu erkennen und die Verabreichung von Analgetika während der Operation bei dieser Spezies zu optimieren. Sie können zeigen, dass der PTA Index nach nozizeptiven Stimuli - beispielsweise das Anbringen der Tuchklemmen an den Hund oder der erste Schnitt - signifikant abnimmt. Die Amplitude der Abnahme ist dabei höher als die hämodynamische Reaktion in der überwachten Zeit. Die Abnahme des PTA Index erscheint

Mansour et al. als ein frühes sichtbares Signal für ein mögliches Auftreten einer hämodynamischen Reaktivität. Diese Annahme wird durch die ROC-Analyse gepoolter Daten der dynamischen Variation von PTA (Δ PTA) zu den vordefinierten Zeiten gestützt, die eine korrekte AUC von 0,80 ergibt. Sie schlussfolgern, dass eine dynamische Variation von PTA (Δ PTA) von -18% bei Morphin-prämedizierten Hunden Änderungen der Vitalparameter während der Vollnarkose innerhalb von 5 Minuten vorhersagen kann. Die Aussagekraft des statischen Wertes des PTA-Index bei einer Minute nach der nozizeptiven Stimulation ist in ihrem Studiendesign jedoch nicht gut, da die Leistungsfähigkeit des statischen Wertes des PTA durch sofortige Änderungen des Index beeinflusst wird (MANSOUR et al. 2017). Im Gegensatz zu Boselli et al. (2013) können sie jedoch keine Korrelation zwischen PTA und der Qualität der Erholung nach der Anästhesie finden. Diese können in ihrer Studie zeigen, dass es mit ANI gut möglich ist, eine Vorhersage von unmittelbaren postoperativen Schmerzen zu treffen und somit Ärzte bei der Optimierung der akuten Schmerztherapie unterstützen kann (BOSELLI et al. 2013). Zusätzlich bekräftigen sie Ledowski et al. (2005), dass die Wahl des Anästhetikums die intraoperative Stressreaktion während halogenbasierter oder totaler intravenöser Anästhesie mit einer deutlichen Reduktion der Herzfrequenzvariabilität für beide Techniken und einer deutlicheren Abnahme der Gesamtleistung mit Sevofluran anstelle von Propofol zusammenhängt (LEDOWSKI et al. 2005). Sie postulieren, dass unterschiedliche Auswirkungen der gewählten Anästhesiemittel auf die Herzfrequenzvariabilität auch teilweise die Unterschiede zwischen ANI, verwendet zur Bewertung oder zur Vorhersage postoperativer Schmerzen erklären können.

Die zweite, neuere veterinärmedizinische Studie von Leitão et al. (2018) evaluiert die PTA an 27 Schweinen. Anhand dreier Gruppen, eine ohne Analgesie (WA), die zweite mit Ketorolac (K) und die letzte mit Ketorolac und Tramadol (K/T), wird die PTA mit dem Bispektralen Index (BIS), der Herzfrequenz (HR) und dem nichtinvasiven Blutdruck (NIBP) nach einem schmerzhaften Reiz verglichen. Sie unterteilen ihre Messzeit in vier 5-Minuten-Abschnitte (T1-4), und der Reiz wird 10 Minuten nach Beginn der Messung und 20 Minuten nach Schmerzmittelgabe gesetzt. Bei der K/T-Gruppe wird keine statistisch signifikanten Änderungen der PTA-AUC-Mittelwerte zwischen den vier Zeiträumen festgestellt, im Gegensatz zu der WA- und K-Gruppe, bei denen der PTA-AUC-Mittelwert im dritten Zeitraum (15 Minuten nach der Stimulusanwendung) signifikant kleiner ist, als in allen anderen Zeiträumen. Zwischen den anderen Zeiträumen zeigt sich ansonsten kein anderes PTA-AUC-Mittel signifikant unterschiedlich ($P > 0,05$). NIBP und BIS zeigen keine signifikanten

Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen über alle Zeiträume. Bei den Ergebnissen der Herzfrequenz ist lediglich im dritten Zeitraum in der WA-Gruppe im Vergleich zur K / T-Gruppe ein signifikanter Anstieg der HR-Mittelwerte zu verzeichnen. Sie folgern daraus, dass der PTA-Monitor die beste Methode zur Unterscheidung des analgetischen Spiegels zwischen den Behandlungen ist und der Schmerzstimulus ohne PTA-Überwachung bei der routinemäßigen Überwachung der Anästhesie ansonsten kaum bemerkt worden wäre (LEITÃO et al. 2018).

Die zweite Studie an Hunden und damit die dritte Studie an Tieren von Aguado et al. (2020) befasst sich mit der Sensitivität des PTA-Monitors niedrige, moderate und hohe nozizeptive Stimuli zu erfassen im Vergleich zu Herzfrequenz (HR) und invasiver Blutdruckmessung (IMAP) an neun gesunden, mittels Propofol und Sevofluran narkotisierten Beaglen. Dafür werden 30 Sekunden lang elektrische Reize unterschiedlicher nozizeptiver Intensität angelegt und diese bei jedem Patienten gemäß der erhaltenen Reaktion (relevante Änderung $\geq 20\%$) als niedrig (keine Reaktion), mittel (nur PTA) oder hoch (PTA und IMAP / HR) klassifiziert. Jede Sekunde von 60 Sekunden vor bis 120 Sekunden nach Anwendung des nozizeptiven Stimulus werden sekundliche und gemittelte Werte von PTA, IMAP und HR aufgezeichnet, und die Zeit bis zur nozizeptiven Reaktion und der Spitzenreaktion wird mit Varianzanalyse und t-Test bewertet. Bei der moderaten Stimulusstärke wird eine PTA Reaktion der sekundlichen Werte nach 33 ± 7 Sekunden mit einem maximalen Abfall von $57 \pm 13\%$ der PTA Werte nach 69 ± 5 Sekunden sichtbar. Eine kardiovaskuläre Veränderung gibt es bei dieser Stärke jedoch nicht, anders als bei der hohen Stimulusstärke. Hier konnte eine kardiovaskuläre Reaktion nach 22 ± 8 Sekunden detektiert werden und der PTA-Monitor kann eine Reaktion erst nach 28 ± 7 Sekunden anzeigen mit einem maximalen Abfall der Werte um $68 \pm 15\%$ nach 72 ± 7 Sekunden. Damit können Aguado et al. zeigen, dass der PTA Monitor niedrig frequentere nozizeptive Stimuli, die nicht klinisch anhand kardiovaskulärer Veränderungen sichtbar sind, detektieren kann, was eine sensiblere Titrierung analgetischer Medikamente in einer klinisch vermeintlich nicht relevanten Situation zu ermöglichen vermag (AGUADO et al. 2020).

Die dritte Studie, welche sich mit der PTA bei Hunden befasst, geht der Frage nach dem Einfluss verschiedener Prämedikationen auf die PTA nach. Drei Gruppen von jeweils 22 Hunden, erhalten verschiedene Prämedikationen: „Morphin“ (0,2 mg/kg), „Morphin+Medetomidin (5 µg/kg)“, „Morphin+Acepromazin“ (0,03 mg/kg). PTA, HR und MAP sowie deren Variationen (bei 1 Minute und 5 Minuten danach) werden vordefiniert aufgezeichnet: S (Steady-State; vor jedem chirurgischen Reiz), Cut (erste Hautinzision), PTA_E

(PTA Event, eine retrospektive Zeit, definiert als signifikante PTA-Abnahme innerhalb von 1 min (PTA_{E1}) im Vergleich zum Basiswert (PTA_{E0})) und HDR (Hämodynamische Reaktion, eine retrospektive Zeit, definiert als Anstieg von $\geq 20\%$ in HR und / oder MAP innerhalb von 5 min (HDR_5) im Vergleich zum Basiswert (HDR_0)). Sie stellen fest, dass eine hämodynamische Reaktion nach einer signifikanten Abnahme der PTA während Cut, PTA_E und HDR in allen Gruppen mit Ausnahme von Cut in der Morphin+Medetomidin-Gruppe festzustellen ist. In dieser Gruppe wird ein Anstieg des MAP ohne vorherigen Abfall der PTA festgestellt. Es kann gezeigt werden, dass die durch die ROC-Kurvenanalyse gezeigte Leistung von ΔPTA bei der Vorhersage einer hämodynamischen Reaktion in jeder Gruppe angemessen ist, wobei die Spezifitäten in der Morphin+Medetomidin- und in der Morphin+Acepromazin-Gruppe jedoch gering sind (MANSOUR et al. 2020a).

Die neueste veterinärmedizinische Studie von Mansour et al. (2020) befasst sich mit der PTA im Zusammenhang zwischen der Leistung dynamischer Variationen von PTA (ΔPTA) und Variationen des mittleren arteriellen Drucks (MAP) bei anästhesierten Pferden. Dazu werden 39 Pferde in eine Elektive- und eine Notfall-Kolik-Gruppe unterteilt und bei Auftreten von Hypotension ($MAP < 60\text{mmHg}$) wird eine Dobutamin-Dauertropf-Infusion mit einer Rate zwischen $2\text{-}10\mu\text{g/kg/min}$ intravenös, mit schrittweiser Titrierung bis der Blutdruck wieder über 60mmHg erreicht, angeschlossen. Zur Leistungsbewertung des PTA- und eine Abnahme oder Zunahme des MAP vorherzusagen, werden PTA und MAP initial, 1 Minute und 5 Minuten nach jedem vordefinierten Zeitpunkt aufgezeichnet, welche sind: T_{SS} (Steady-State-Zeit vor jedem chirurgischen Stimulus), T_{Cut} (Hautschnitt), $T_{Pre-Hypo}$ (retrospektiv 5 Minuten vor jeder Hypotonie), T_{Dobut} (nach jedem Dobutamin-Beginn) und $T_{Post-Dobut}$ (nach jedem Absetzen von Dobutamin). Sie resümieren, dass der PTA-Index durch den Gesundheitszustand des Tieres beeinflusst wird, da in Notfalloperationen der Sympathikus vorherrscht und dies mit niedrigeren Werten verbunden ist. Sie können auch zeigen, dass intraoperative Blutdruckschwankungen, unabhängig vom Gesundheitszustand, auch mit PTA-Schwankungen verbunden sind. Vor jeder Hypotonie steigt die PTA an (Elektive Gruppe: $+ 15\%$; Koliker-Gruppe: $+ 11,4\%$). Umgekehrt kommt es zu einer signifikanten Abnahme der PTA nach Verabreichung von Dobutamin (Elektive Gruppe: $-12,7\%$; Koliker-Gruppe: $- 9\%$). Dynamische Variationen von PTA zeigen damit eine faire Leistung, um eine Abnahme des MAP vorherzusagen, nicht klinisch relevant ist jedoch die Leistung von ΔPTA zur Vorhersage eines Anstiegs des MAP. Diese Ergebnisse stimmen mit dem Einfluss des sympathovagalen Gleichgewichts auf die HRV überein und der PTA-Index kann folglich interessante

Informationen bezüglich des sympathovagalen Gleichgewichts des anästhesierten Tieres liefern (MANSOUR et al. 2020b).

Die parasympathische Komponente des autonomen Nervensystems von Tieren, ausgehend von einem Elektrokardiogramm, wird in der PTA-Technologie beurteilt. Der PTA-Monitor zeigt einen Wert zwischen 0 und 100 an, welcher der Aktivität der parasympathischen Komponente des autonomen Nervensystems des Tiers entspricht. Das Instrument dient der Überprüfung der Variabilität des Herzrhythmus, das auf der Erfassung des elektrokardiographischen Signals (EKG) basiert (MDOLORIS MEDICAL SYSTEMS 2018). Dieses Elektrophysiologische Monitoring-Tool basiert auf der Spektralanalyse der Herzfrequenzvariabilität, der von 0 (minimaler parasympathischer Tonus, maximale Stressreaktion und Schmerz) bis 100 (maximaler parasympathischer Tonus, minimale Stressreaktion und Schmerz) variiert (CHANQUES et al. 2017).

Genauer gesagt erfolgt ein Schmerzmonitoring, basierend auf der Variation der Herzaktion, die während der In- und Expiration erfolgt: Bei Inspiration wird unter Aufhebung der parasympathischen Aktivität der Herzschlag kurzzeitig erhöht. Ebenso unterliegt das Herz bei Expiration sympathischer und parasympathischer Aktivität, wodurch der Herzrhythmus wieder verlangsamt wird. Die R-Zacken des EKG's werden erfasst und mit einer Frequenz von 8 Hz verrechnet, anschließend normalisiert und unter Verwendung eines Bandbreitenfilters von 0,15-0,50 Hz gefiltert (=RR-Reihen). Anschließend werden die Ergebnisse auf lokale Minima und Maxima gemessen und in vier Fenster je 16 Sekunden geteilt: A1, A2, A3 und A4. Diese Zahlen werden dann mit den letzten 64 gemessenen Ergebnissen verrechnet und ebenfalls in diese Fenster kategorisiert. Das kleinste Fenster wird dabei als AUCmin definiert. Der PTA-Index wird als Bruchteil der gesamten Fensterfläche (von 0 bis 100) mit folgender Formel berechnet:

$$PTA = [100 * (\alpha * AUCmin + \beta / 12.8) * 100 / 161, \text{ mit } \alpha = 5.1 \text{ und } \beta = 1.2.$$

α und β werden zur Konstanz-Erhaltung zwischen dem visuellen Effekt des Einflusses der Atmung auf die RR-Reihe und dem PTA-Indexwert bestimmt. Der spezifische Koeffizient des Hundes beträgt 100/161 (JEANNE et al. 2012; MANSOUR et al. 2017; AGUADO et al. 2020). Der Hersteller MDoloris Medical Systems erklärt den Analgesia Nociception Index wie folgt: Bei Patienten unter Vollnarkose bedeutet der Bereich von 50-70 eine adäquate Analgesie, was bedeutet, dass die parasympathische Aktivität gegenüber der sympathischen Aktivität leicht überwiegt. Fällt der Wert unter 50 und die Nozizeption hält an, ist das Auftreten einer hämodynamischen Reaktion innerhalb der folgenden 10 Minuten sehr wahrscheinlich und die

Opioid-Analgesie sollte erhöht werden. Steigt der ANI-Wert jedoch über 70, ist eine Überdosierung von Opioiden wahrscheinlich (MDOLORIS MEDICAL SYSTEMS 2018). Der Parasympathetic Tone Activity-Index (PTA Index) ist in der Veterinärmedizin für bisher drei Tierarten, Hunde, Katzen und Pferde, herausgegeben worden. Bei Hunden liegt der Index für eine adäquate Analgesie bei 100-50, Schmerzen sollen von 50-40 und starke Schmerzen unter 40 bis 0 nachvollzogen werden können, was bedeutet, dass die Opioid-Antinozizeption nicht ausreichend ist und die sympathische gegenüber der parasympathischen Aktivität überwiegt (MDOLORIS MEDICAL SYSTEMS 2020a).

Zwei Werte werden auf dem Monitor kontinuierlich angezeigt: Der sekundliche ANI_i (= „instantaneous“), welcher kontinuierlich über 120 Sekunden aufzeichnet und der durchschnittliche ANI_a (= „averaged“ ≙ ANI_m), der über 240 Sekunden angezeigt wird. Demgegenüber sollen die angezeigten Werte auf dem PTA-Monitor geringfügig anders errechnet werden: PTA_i = immediate, der „sofortige“ PTA, der den PTA-Index angibt, der aus den 54 vorherigen Werten berechnet und in Gelb dargestellt wird, und den orangenen PTA_m = averaged oder mean, den „gemittelten“ PTA-Index, der anhand der 176 vorherigen Werte berechnet wird. Beide Indizes werden sekundlich aktualisiert (AGUADO et al. 2020; MANSOUR et al. 2020b).

Jeanne et al. (2009, 2014) können zeigen, dass die ANI_a-Messung eine frühe hämodynamische Reaktivität während einer Vollnarkose nachweisen kann. Trotz eines relativ langen gleitenden Durchschnitts von vier Minuten reagiert das Gerät auf Verschiebungen des Gleichgewichts von Antinozizeption / Nozizeption während der Operation und hat nachweislich frühe hämodynamische Ereignisse nachweisen können. ANI_a eignet sich jedoch nicht für die Messung von großen Shifts im Antinozizeption / Nozizeption-Gleichgewicht, wenn sie über einen kurzen Zeitraum, wie zu Beginn der Operation auftreten, wohingegen ANI_i, dessen gleitender Durchschnitt kürzer ist, dort als Warnung fungieren kann, indem es einen schnellen Abfall des relativen parasympathischen Tonus des Patienten zeigt (JEANNE et al. 2009b; JEANNE et al. 2009a; JEANNE et al. 2014).

Der elektrische Herzzyklus folgt in gesunden Tieren stets demselben Rhythmus: Das Zellinnere ist in Ruhe negativ geladen. Durch die Depolarisation kontrahiert sich die Myokardzelle, das Zellinnere erhält eine positive Ladung. Diese positive Ladung ist in der EKG-Ableitung als positiver Ausschlag dargestellt. Bestimmte Zustände einer Herzaktion werden mit Buchstaben versehen und sind als einzelne Ausschläge in der EKG-Kurve sichtbar. Die Depolarisation, welche im Sinusknoten in der Nähe der Vena cava cranialis generiert wird, deren Ausbreitung

über die Atrien wird als P-Welle bezeichnet. Die Repolarisation derer ist jedoch im EKG aufgrund der Schwäche des Signals nicht sichtbar und wird zusätzlich vom QRS-Komplex überlagert. Die Erregung erreicht über internodale Leitungsbahnen die Ventrikel während des PQ-Intervalls. Dieses markiert die Zeitverzögerung, die im AV-Knoten, an der Basis des rechten Atriums, entsteht. Die EKG-Linie befindet sich auf der Null-Linie. Die Steilheit des QRS-Komplexes ist ein gutes Maß für die Dynamik der Erregungsausbreitung nach Verlassen des AV-Knotens, da die Überleitungsgeschwindigkeit extrem ansteigt. Über die His'schen Bündel, die Tawara-Schenkel in die Purkinje Fasern des linken Ventrikels und von dort in das Myokard der Ventrikel überträgt sich der Impuls. Durch zwei kleine Faszikel, die als Leitungsbahnen des linken Ventrikels vom Tawara-Schenkel ausgehen, kommt es zur simultanen Erregung und Kontraktion beider Ventrikel. Diese beginnt nahe des AV-Knotens im Myokard des interventrikulären Septums und wird als negative Q-Zacke im EKG sichtbar. Die große R-Zacke stellt die Ventrikeldepolarisation dar. Der basale Teil des Myokards depolarisiert zuletzt, die Erregung kehrt dabei in der Richtung um, was sich im EKG als negative S-Zacke widerspiegelt. Danach beginnt die initiale Repolarisation mit dem Beginn der Plateauphase. Da längs der Faser jedoch keine Erregungsfronten vorliegen, verläuft hier das EKG auf der Nulllinie. Die Fasern des Kammermyokards repolarisieren in umgekehrter Reihenfolge wie sie depolarisiert wurden, was zu einer Richtungsumkehr und damit zu einem positiven Ausschlag im EKG führt. Bei Menschen und Karnivoren breitet sich das Aktionspotenzial von subendokardial in Richtung Epikard, also von innen nach außen aus. Die Dauer einer Herzperiode entspricht der Abstand zwischen zwei R-Zacken und eignet sich deswegen zur Bestimmung der Herzfrequenz. Dabei wird die Zeit gemessen, die benötigt wird, um 10-20 R-Zacken zu zählen. 10mm entsprechen 0,4 Sekunden bei einem Papiertransport von 25mm/Sekunde (HARMEYER 2009; KRESKEN et al. 2017).

Die Analyse der Herzfrequenzvariabilität (HRV) ist eine nichtinvasive Methode zur Bewertung der Aktivität des autonomen Nervensystems (ANS). Die niederfrequenten Schwankungen der Herzfrequenz (HR) zwischen 0,04 und 0,15 Hz beziehen sich auf die Modulation von sympathischen und parasympathischen Tönen. Auf der anderen Seite beziehen sich HF-Hochfrequenzschwankungen zwischen 0,15 Hz und 0,4 Hz nur auf den parasympathischen Tonus, der hauptsächlich durch respiratorische Sinusarrhythmien beeinflusst wird (MIU et al. 2009; PARATI et al. 2006; BROUCQSAULT-DÉDRIE et al. 2016; BENARROCH 2006). Da Schmerz die ANS-Aktivität beeinflusst, bietet die HRV-Analyse einen nützlichen Ersatz für die Schmerzbewertung. Frühere Studien haben gezeigt, dass Schmerzen oder Angst die

parasympathische Aktivität reduzieren, was als Abnahme des HRV-Hochfrequenzspektrums gemessen werden kann (BENARROCH 2006; APPELHANS und LUECKEN 2008; BROUCQSAULT-DÉDRIE et al. 2016).

Boselli et al. (2015) fügen hinzu, dass ANI zwar eine gute Leistung für die Vorhersage der hämodynamischen Reaktivität, nicht jedoch für die Beurteilung der Sedierung zeigen kann und setzen damit erste Limitationen (BOSELLI et al. 2015). Jeanne et al. (2014) legen zusätzlich erste Schwellenwerte für die Humanmedizin fest - solche gilt es auch in der Veterinärmedizin zu etablieren. Sie dokumentieren in ihrer Studie unter einer Propofol-Sufentanil-Anästhesie bei 20/27 Patienten mindestens einmal eine hämodynamische Reaktivität. In allen Fällen nimmt ANIa („averaged“= durchschnittlicher PTA-Index) in den 5 Minuten vor der Sichtbarkeit der hämodynamischen Aktivität ab, was zu einer Vorhersage dieser hämodynamischen Reaktivität führt, wenn ANIa unter 63 sinkt, mit einer angemessenen Empfindlichkeit und Spezifität (80% bzw. 95%). Ein weiterer sinnvoller Schwellenwert ist für sie 49, welcher die höchste Spezifität (100%) für die Vorhersage hämodynamischer Ereignisse aufweist, jedoch enttäuscht hierbei die Sensitivität (60%). Diese besondere Schwelle ist jedoch im Vergleich zu früheren klinischen Beobachtungsstudien sinnvoll, in denen normalerweise hämodynamische Ereignisse beobachtet werden, wenn die ANI-Werte unter 50 liegen (LOGIER et al. 2010; JEANNE et al. 2014). Boselli et al. (2016) kommt auf eine ähnliche Schlussfolgerung in Bezug auf eine Desfluran-Remifentanil-Anästhesie: Dynamische Variationen von ANI zeigen eine bessere Leistung als statische Werte, um die hämodynamische Reaktivität vorherzusagen. In diesem Zusammenhang hat eine Abnahme des ANI um mehr oder gleich 19% in einer Minute eine hohe Wahrscheinlichkeit (AUC ROC = 0,90), eine Zunahme der HR und / oder SBP um mehr als 20% innerhalb der nächsten 5 Minuten vorherzusagen. Diese Befunde können für die individuelle Anpassung der von Δ ANI geleiteten Remifentanil-Dosen während der Vollnarkose herangezogen werden, dies muss für sie jedoch noch weiter evaluiert werden (BOSELLI et al. 2016).

Interessant ist auch, dass niedrige Dosen von Ketamin, die während der standardisierten Sevofluran-Anästhesie verabreicht werden, die ANI-Reaktivität auf nozizeptive Stimulation nicht beeinflussen (BOLLAG et al. 2015). Die postoperative Schmerzbewertung mittels ANI bleibt jedoch vorerst diskutabel: Boselli et al. (2013, 2014) zeigen, dass bei Adulten die ANI-Messung unmittelbar postoperativ nach einer Vollnarkose signifikant mit der Schmerzintensität bei der Ankunft in der Post Anaesthesia Care Unit (PACU) korreliert (BOSELLI et al. 2013; BOSELLI et al. 2014; CONSTANT und SABOURDIN 2015). Ledowski et al. (2013) kommen

jedoch zu dem Schluss, dass die ANI keine unterschiedlichen Zustände akuter postoperativer Schmerzen widerspiegelt, die auf einer NRS-Skala nach Erwachsenenästhesie auf Sevofluran-Basis gemessen werden (LEDOWSKI et al. 2013; CONSTANT und SABOURDIN 2015).

Daccache et al. (2017) führen eine prospektive Studie an 180

Patienten, welche sich einer Gefäßoperation unterziehen, unter Propofol-Remifentanil-Narkose durch und zeigen, dass ANI genutzt werden kann, um die intraoperative Remifentanil-Verabreichung während einer Gefäßoperation angemessen zu steuern. Die Orientierung an ANI führt zu einem niedrigen Remifentanil-Verbrauch, niedrigen postoperativen Schmerzraten und einer geringen Opioid-Bedarfsanalgesie (DACCACHE et al. 2017).

Chanques et al. (2017) untersuchen weiterhin die Validität und Leistung dieses elektrophysiologischen Überwachungsinstruments, das auf der Spektralanalyse der Herzfrequenzvariabilität, dem Analgesia Nociception Index (ANI), basiert. Mean-ANI (ANIm) und Instant-ANI (ANiI) werden dafür kontinuierlich aufgezeichnet und dann mit der Verhaltensschmerzskala (Behavioral Pain Scale, BPS) vor, während und nach Routinebehandlungen bei kritisch kranken Patienten ohne Koma verglichen. Sie finden heraus, dass ANiI signifikant mit dem BPS korreliert ($r = -0,30$; 95% CI $-0,37$ bis $-0,25$; $P < 0,001$). Bei einem ANiI-Schwellenwert von 42,5 betragen die Werte für Sensitivität, Spezifität sowie positive und negative Vorhersage 61,4%, 77,4%, 37,0% und 90,4%. ANIm zeigt dagegen schlechte psychometrische Eigenschaften, um Schmerzen zu erkennen (CHANQUES et al. 2017).

Gall et al. (2015) untersuchen bei nicht responsiven, kognitiv beeinträchtigten Kindern den Zusammenhang zwischen dem Analgesia Nociception Index (ANI) und objektiven Messungen der Schmerzintensität nach chirurgischen Eingriffen oder bildgebenden Verfahren unter Vollnarkose (Kontrollgruppe) (GALL et al. 2015). Hier kann man die Vergleichbarkeit zu Veterinärnarkosepatienten annehmen, deren Patienten ebenfalls nicht verbal mit ihnen kommunizieren können, um Schmerzen zu äußern. Sie überprüfen die Aussagekraft des ANI, Kinder mit mäßigen oder starken Schmerzen ($FLACC \geq 4$; vgl. FLACC Kapitel 2.10.2) von Kindern mit leichten oder keinen Schmerzen ($FLACC \leq 3$) unterscheiden zu können und hierfür werden Empfänger-Betriebskennlinien (ROC) mit einzelnen und seriellen ANI-Messungen erstellt. Punktuelle (einzelne) ANI-Messungen werden zum Zeitpunkt der Schmerzbeurteilung gesammelt. Serielle ANI-Messungen werden über einen Zeitraum von 256 Sekunden gesammelt und über die Zeit gemittelt, um ihre Schwankungen zu berücksichtigen. Die augenblicklichen ANI-Werte sind bei Kindern der chirurgischen Gruppe niedriger als in der

Kontrollgruppe (52 versus 69, $P < 0,001$). Bei einer Messung über einen Zeitraum von 256 Sekunden ist ein ANI-Grenzwert von 56 (Grauzone [58–60]) für einen FLACC ≥ 4 am aussagekräftigsten. Daher folgern sie, dass die ANI mit der Messung auf einer FLACC-Skala bei jungen oder kognitiv beeinträchtigten Kindern korreliert und daher eine objektive Messung von akuten postoperativen Schmerzen liefern kann (GALL et al. 2015).

Die Wirkung einer intraoperativen ANI-gesteuerten Fentanyl-Verabreichung auf postoperative Schmerzen unter für die ANI-Funktion optimierten Anästhesiebedingungen untersuchen Upton et al. (2017). Deren Unterschied in der postoperativen Phase zwischen der klinischen Standardpraxis des Anästhesisten (Kontrollgruppe) oder von der Aufrechterhaltung eines ANI ≥ 50 mit Fentanylbolus in 5-Minuten-Intervallen (ANI-Gruppe) geleiteten Narkose wird verglichen. Primär wird die Schmerzbewertung nach numerischer Bewertungsskala, die von 0 bis 90 Minuten Aufenthalt im Aufwachraum aufgezeichnet wird, detektiert. Sekundäre Endpunkte sind die in der Aufwachphase und die intraoperative vorhergesagte Fentanyl-Effektstellenkonzentrationen über die Zeit [CeFent], die Korrelation zwischen ANI und vorhergesagtem CeFent und die Inzidenz von Bewegung. Über den Zeitraum des Aufwachraums (0–90 Minuten) sind die Schmerzwerte der numerischen Bewertungsskala in der ANI-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe durchschnittlich 1,3 Einheiten niedriger (95% -Konfidenzintervall; $P = 0,01$). Patienten in der ANI-Gruppe erhalten zusätzlich 64% weniger Fentanyl im Aufwachraum (95% CI, -12% bis 85% ; $P = 0,44$, unangepasst $P = 0,026$) und sie folgern, dass bei Patienten, die während der Sevofluran-Anästhesie eine intraoperative ANI-gesteuerte Fentanyl-Gabe erhalten, sich geringere Schmerzen im Aufwachraum darstellen, was für sie wahrscheinlich auf eine objektivere intraoperative Fentanyl-Gabe zurückzuführen ist (UPTON et al. 2017).

2.13 Weitere Messmethoden zur Erfassung von Schmerzen

Bei anästhesierten Tieren basiert die Bewertung der Nozizeption herkömmlicherweise auf der Erfassung der als Tachykardie und Blutdruckanstieg definierten hämodynamischen Reaktivität, aber auch auf der Veränderung des Atmungsmusters oder der Atembewegungen. Diese Modifikationen sind jedoch nicht spezifisch für die Nozizeption und können durch Anästhetika, den klinischen Zustand des Tieres oder die Operation selbst beeinflusst werden. Weiterhin können sie vom ursprünglichen Stimulus etwas verzögert erscheinen und stören den

chirurgischen Eingriff (SARITAS et al. 2015; MANSOUR et al. 2017; HERNANDEZ-AVALOS et al. 2019). Eine Schmerzbewertung kann zwar hilfreich sein, um den Patientenkomfort zu verbessern und eine übermäßige Sedierung zu vermeiden, kann jedoch bei nicht-kommunikativen Patienten, wie es unsere veterinärmedizinischen sind, oder aber vergleichend in der Humanmedizin bei sedierten nicht-kommunikativen, kritischen Patienten eine schwierige Aufgabe sein. Die Humanmedizin hat dafür die Behavioral Pain Scale (BPS) und das CPOT (Critical Care Pain Surveillance Tool) entwickelt, welche ein akzeptables Maß an Gültigkeit und Zuverlässigkeit bietet, und für das Screening von nichtverbalen Schmerzen empfohlen wird. Die mit diesen Tools gemessenen Werte haben jedoch einige Einschränkungen, einschließlich der Inter-Rater-Variabilität, ihrer unmöglichen Verwendung bei Patienten, die neuromuskuläre Blocker erhalten, und der diskontinuierlichen Beurteilung der Schmerzen (PAYEN und GÉLINAS 2014).

Im letzten Jahrzehnt wurde versucht, mehrere Geräte zu etablieren, um eine Vorstellung von der Balance zwischen Analgesie und Nozizeption zu erhalten. Bisher basieren die meisten auf der Bewertung der autonomen Reaktion auf schädliche Stimulation. Ein norwegisches Team um Hanne Storm (2000 & 2001) hat ein nichtinvasives Gerät, ursprünglich für Neonaten und Kleinkinder, entwickelt, welches die *Änderungen der Hautleitfähigkeit (skin conductance response (SCR))* misst. Die Schwankungen der Hautleitfähigkeit werden durch drei an der Handfläche oder Sohle des Patienten befestigte Hautelektroden aufgezeichnet und an einen Monitor angeschlossen. Die Intensität der Nozizeption durch Messung der Intensität der peripheren sympathischen Aktivierung durch Änderungen der Hautleitfähigkeit zu bewerten, soll damit möglich sein. Dies basiert auf der Erzeugung eines Schweißflusses an der Hautoberfläche durch sympathische Stimulation, welcher ja bekanntlich aus Wasser und Salz besteht und welcher dazu führt, dass ein elektrischer Strom an der Hautoberfläche schneller von einem Punkt zum anderen übertragen werden kann, was eine Zunahme der Hautleitfähigkeit widerspiegelt. Das Intervall zwischen einer sympathischen Stimulation und einer Erhöhung der Hautleitfähigkeit ist sehr kurz (etwa 2 sec). Interessanterweise wird die SCR pro Sekunde palmar und plantar gemessen (Spiegelungen im sympathischen Nervensystem der Haut) und nicht durch hämodynamische Veränderungen, Umgebungstemperatur oder Atemrhythmus beeinflusst. Eine Beeinflussung erfolgt jedoch durch emotionale Stressoren, beispielsweise durch erschreckende oder unerwartete Situationen und intellektuelle Aufgaben bei erwachenden Patienten. Dies liegt daran, dass der SCR durch Acetylcholin aktiviert wird, das auf die Muskarinrezeptoren wirkt (STORM 2000; STORM 2001).

Ledowski et al. (2006, 2009, 2011) untersuchen die Nützlichkeit der **Anzahl der Schwankungen der Hautleitfähigkeit pro Sekunde (NFSC)** zur Beurteilung postoperativer Schmerzen. Die Autoren finden heraus, dass die NFSC nur schwach mit den postoperativen Visual Analogue Scale (VAS)-Auswertungen korreliert (LEDOWSKI et al. 2006; LEDOWSKI et al. 2009; LEDOWSKI et al. 2011a). Sabourdin et al. (2013, 2015) zeigen auf, dass es bei ihrer Studie mit Kindern unter Allgemein-Desfluran-Anästhesie nach tetanischer Stimulation zu Schwankungen der Hautleitfähigkeit kommt. Diese leichten Schwankungen werden nur bei den niedrigeren Infusionsraten von Remifentanyl beobachtet. Bei diesem tiefen und konstanten Niveau der Hypnose mit halogenierten Agenzien ist es wahrscheinlich, dass die Aktivität des sympathischen Nervensystems praktisch aufgehoben wird. Und da eine sympathische Aktivität die Ursache für Schwankungen der Hautleitfähigkeit ist, kann eine tief halogenierte Anästhesie das Auftreten erheblicher Schwankungen der Hautleitfähigkeit für moderate nozizeptive Stimulationen verhindern. Das bedeutet, dass die SCR die Schmerzbewertung bei Patienten mit schlechten Kommunikationsfähigkeiten verbessern kann, die Aussagekraft dieses Monitors jedoch schwächer sein kann, wenn die Sympathikusaktivität in Vollnarkose stark gehemmt wird (SABOURDIN et al. 2013; CONSTANT und SABOURDIN 2015).

Die **Photoplethysmographie (PPG)**, das heißt die Messung der pulsoximetrischen Welle, ist eine nichtinvasive Technik, die in der Anästhesie hauptsächlich zur Überwachung der Blutoxygenierung (SpO₂) verwendet wird. Die PPG-Wellenform ähnelt der des arteriellen Blutdrucks, ist jedoch anstelle des Drucks auf die Volumenänderungen in der Messstelle bezogen und enthält daher Informationen, die sich auf den peripheren Blutkreislauf (näher gesagt den Gefäßdurchmesser) beziehen, einschließlich der Hautvakuumbewegung, die durch das sympathische Nervensystem gesteuert wird (KORHONEN und YLI-HANKALA 2009).

Die Aktivierung des peripheren sympathischen Nervensystems induziert eine distale Vasokonstriktion, deren Grad durch die Intensität der sympathischen Stimulation bestimmt wird. Durch Messung der Lichtabsorption (Rot und Infrarot) an einer Fingerspitze beim Menschen oder beispielsweise an der Zunge eines Hundes, beabsichtigt der photoplethysmographische Monitor, diese distale Vasokonstriktion zu quantifizieren und somit die periphere sympathische Nervenaktivität zu bewerten. Grundsätzlich ist die photoplethysmographische Pulswellenamplitude (PPGA) invers mit der Intensität einer sympathischen Stimulation korreliert (TACKE 1994; HUIKU et al. 2007; CONSTANT und SABOURDIN 2015). Huiku et al. (2007) entwickelten basierend auf der PPGA den **Surgical Stress Index (SSI)**, indem sie diese mit der Messung des RR-Intervalls in Verbindung brachten.

SSI ist hoch, wenn die schädliche Stimulation hoch und die Remifentanil-Konzentration unzureichend ist. Der SSI ist niedrig, wenn die Remifentanil-Konzentration hoch oder die Stimulation niedrig ist. Es kommt zu Änderungen in der Pulswellenamplitude, welche Informationen über den peripheren sympathischen vasomotorischen Tonus liefern, während Änderungen der Herzfrequenz auf autonome Einflüsse auf den Sinusknoten zurückzuführen sind. Diese beiden Parameter werden normalisiert und in einem eindeutigen Algorithmus verarbeitet, der einen Index zwischen 0 und 100 erstellt. Dieser wurde später in *Surgical Pleth Index* umbenannt (HUIKU et al. 2007; CONSTANT und SABOURDIN 2015). Weiterführende Studien konnten zeigen, dass es durch SSI/SPI möglich ist, schmerzhafte Stimulation zu detektieren, die von Standardüberwachungsgeräten während einer Sevofluran-Remifentanil-Narkose möglicherweise nicht erkannt werden. SSI/SPI wird durch Remifentanil-Verabreichung reduziert, und die SSI/SPI auf einen schmerzhaften Stimulus hängt von der Konzentration der einsetzenden Wirkung des Remifentanils ab. SSI vor einem schädlichen Stimulus ermöglicht jedoch keine Vorhersage auf eine baldige Bewegung oder Δ -SSI nach der Stimulation (GRUENEWALD et al. 2009). Gruenewald et al. (2015) heben diese letzte These jedoch wieder auf, als er in einer anderen Studie nicht nur darlegen kann, dass bei anästhesierten Erwachsenen der SSI / SPI nach nozizeptiven Stimulationen ansteigt, sondern belegt, dass die entsprechenden Δ -Werte auch von SSI/SPI eine Prognose über eine baldige Bewegung und die Herzfrequenz-Änderung nach Stimulation ermöglichen (GRUENEWALD et al. 2015). SSI/SPI verringert auch die Inzidenz der Bewegung und der perioperativen hämodynamischen Varianz. Durch eine größere Stabilität des Analgesie-Nozizeption-Gleichgewichts während des chirurgischen Eingriffs kann ein Zusammenhang zwischen weniger Bewegung, Hypertonie und Analgetikagabe hergestellt werden, wodurch ein stabileres Niveau der Hypnose erreicht wird (CHEN et al. 2010). Diese wichtigen Erkenntnisse werden durch eine zweite Studie bestätigt, in welcher gezeigt wird, dass das SPI-Monitoring wiederum zu einem verringerten Gesamtverbrauch von Remifentanil, aber auch von Propofol führt, was insgesamt eine schnellere Erholung aus der Narkose zur Folge hat (BERGMANN et al. 2013).

Bei den Pupillenreflexen ist der *Pupillendilatationsreflex (PDR)* als Reaktion auf die nozizeptive Stimulation (der Ciliospinalreflex) für die Anästhesisten von besonderem Interesse. Die Pupillengröße ergibt sich aus einem Gleichgewicht zwischen dem sympathischen Dilator-Tonus und dem Constrictor-Parasympathikus-Tonus, und die stimulusinduzierte Dilatation wird im wachen Zustand hauptsächlich sympathisch vermittelt (CONSTANT und SABOURDIN 2015). Das parasympathische System (cholinerge Innervation) der Iris stammt

ausschließlich aus dem Mittelhirn, innerviert die zirkulären Fasern der Iris und wirkt inhibierend. Im Gegensatz dazu innerviert das durch alpha-1-adrenerge Rezeptoren vermittelte polysynaptische sympathische System die radikulären Fasern der Iris und dilatiert die Pupille (LOEWENFELD und LOWENSTEIN 1999).

Eine standardisierte nozizeptive Stimulation kann eine Zunahme des Pupillendurchmessers (PD), die sowohl mit der Intensität des Reizes als auch mit der Schmerzbewertung der untersuchten Probanden korreliert, hervorrufen. Darüber hinaus fand man heraus, dass Frauen bei höheren Schmerzleveln größere Pupillendurchmesser zeigen als Männer. Die Tatsache, dass geschlechtsspezifische Unterschiede in der Schmerzwahrnehmung mit einem autonomen Indikator für Schmerz nachgewiesen werden können, der außerhalb der freiwilligen Kontrolle liegt, lässt vermuten, dass diese Unterschiede die low-level Sensorik und/oder emotionale Komponenten des Schmerzes vielmehr reflektieren, als affektive oder reaktionsbezogene Faktoren (ELLERMEIER und WESTPHAL 1995).

Barvais et al. (2003) kommen nach ihrer Studie mit einer Target-Controlled Infusion (TCI) von Propofol zu dem Schluss, dass während dieser Anästhesie bei jungen gesunden Patienten, die Zugabe von Remifentanyl bis zu einer Konzentration von $5 \text{ ng ml} \pm 1$ an der Wirkungsstelle eine dosisabhängige Depression der Pupillendilatation nach einem schädlichen Stimulus bewirkt. Die Pupillendilatation als Reaktion auf eine 100 Hz tetanische Stimulation ist eine empfindlichere Messung der Remifentanyl-Konzentration (Effektkompartiment-konzentration) als der arterielle Blutdruck, die Herzfrequenz oder die Variation des Bispektralen Index (BIS) (BARVAIS et al. 2003). Constant et al. (2006) können Ähnliches auch bei Kindern unter Sevofluran-Anästhesie nachweisen. Sie untersuchen den Effekt eines intensiven schädlichen Stimulus auf die Pupillengröße bei Kindern, die mit 1,5 MAC Sevofluran und 50% Lachgas betäubt werden. Verglichen werden dann Veränderungen des Pupillendurchmessers mit Änderungen in HR, BP und BIS nach chirurgischer Hautinzision. In allen Fällen sind die Pupillenreaktionen weitaus größer als bei Änderungen der BIS und der hämodynamischen Parameter. Somit können sie zeigen, dass Messungen der Pupillenaktivität bei Kindern die Fähigkeit verbessern können, eine schädliche Stimulation und den Opioid-Effekt während einer Vollnarkose zu erkennen. Darüber hinaus ist die PD ein sehr empfindlicher Index für Nozizeption und scheint zumindest bei Kindern über 2 Jahren altersunabhängig zu sein (CONSTANT et al. 2006). Dies bestätigen auch Migeon et al. (2013), als sie zeigen, dass sich sowohl der PD als auch ANI nach einem Hauteinschnitt nach Versagen der Lokalanästhesie bei Kindern über 2 Jahre, die mit Sevofluran ohne Opioid betäubt werden, rasch ändern. Dies lässt

vermuten, dass sowohl PRD als auch das Monitoring mit ANI nützliche Instrumente bei der Beurteilung des Lokalanästhesie-Ausfalls oder des Erfolgs bei Kindern unter Vollnarkose sind. Sie können in Kombination mit oder als Alternative zu herkömmlicheren Methoden wie der HR-Überwachung verwendet werden (MIGEON et al. 2013).

Charier et al. (2019) vergleichen in ihrer Studie den Echtzeitindex des parasympathischen Tons (ANI), den Pupillenlichtreflex (PLR) und den Variationskoeffizienten des Pupillendurchmessers (VCPD), ein Maß für die Fluktuation des Pupillendurchmessers (PD). Ziel der Studie ist es, die jeweiligen Werte dieser Variablen bei VAS-Scores ≥ 4 zu vergleichen. Das Anästhesie-Protokoll und die postoperative Analgesie überlassen sie dem Maß des Anästhesisten und beginnen circa 40 Minuten nach der Intubation mit der Erhebung ihrer Messdaten. Sie können zeigen, dass VCPD stärker korreliert ($r = 0,78$) als die ANI ($r = -0,15$), PD und PLR statistisch nicht mit VAS korreliert und folgern, dass die VCPD ein nützliches Instrument zur Überwachung von Schmerzen bei bewussten Patienten während der postoperativen Phase sein kann (CHARIER et al. 2019).

Grundsätzlich ist die Hautleitfähigkeit möglicherweise am besten geeignet, um den Stress im Wachzustand oder bei sedierten Neugeborenen zu beurteilen, während die Leistung dieser Methode in der Anästhesie eher enttäuscht. Der Surgical Pleth Index ist bei Kindern immer noch unzureichend untersucht. ANI zeigt vielversprechende Ergebnisse bei Erwachsenen, die jedoch bei Kindern, Säuglingen und Säugetieren noch bestätigt werden müssen, und die Pupillometrie kann bei Kindern wie bei Erwachsenen als zuverlässig und reaktionsfreudig angesehen werden, deren Anwendung gilt jedoch immer noch als kompliziert (CONSTANT und SABOURDIN 2015).

Funcke et al. (2017) vergleichen die analgetischen Indizes von Analgesia Nociception Index (Herzfrequenzvariabilität), Surgical Pleth Index (Photoplethysmographie) und Pupillometrie mit der Herzfrequenz, dem mittleren Arteriendruck und dem Bispektralindex hinsichtlich der diagnostischen Genauigkeit und Vorhersagewahrscheinlichkeit für nozizeptives Ansprechen und folgern, dass bei der Propofol-Sedierung die Empfindlichkeit und Spezifität des Analgesia Nociception Index ($P_k = 0,98$), des Surgical Pleth Index ($P_k = 0,87$) und die Pupillometrie ($P_k = 0,98$) zum Nachweis schmerzhaften Stimulationen im Vergleich zur Herzfrequenz ($P_k = 0,74$), dem mittleren arterieller Druck ($P_k = 0,75$) und dem Bispektralindex ($P_k = 0,55$) höher sind. Die Grundlinienwerte haben eine begrenzte Vorhersagewahrscheinlichkeit in Bezug auf die nozizeptive Reaktion (Analgesia Nociception Index: $P_k = 0,7$; Chirurgischer Pleth-Index: $P_k = 0,63$; Pupillometrie: $P_k = 0,67$; und Bispektralindex: $P_k = 0,67$). Alle drei haben jedoch

einen begrenzten Vorhersagewert. Diese Wirkungen werden durch die Erhöhung der Dosierungen von Remifentanil abgeschwächt. Der Analgesia Nociception Index zeigt die höchste Empfindlichkeit bei der Detektion der tetanischen Stimulation bei allen Remifentanilspiegeln. Obwohl der Analgesia Nociception Index und die Pupillometrie die intrakutane Stimulation während hoher Dosen von infundiertem Opioid, verglichen mit keinen oder niedrigen Dosen infundierten Opioids, nicht so zuverlässig detektieren, zeigt der Surgical Pleth Index eine intrakutane Stimulation mit gleichbleibender Stärke auch bei höheren Dosen von infundiertem Opioid an. Sie folgern, dass in der Humanmedizin, weil eine Vorhersage der Reaktion auf eine chirurgische Stimulation aus Basiswerten nicht möglich ist, eine intermittierende Stimulation zum Testen der Reaktionsfähigkeit des Patienten angemessener erscheint und den diagnostischen Wert der Überwachungsmethoden erhöhen könne (FUNCKE et al. 2017).

2.14 Relevante Medikamente der Studie

2.14.1 Anticholinergika

Pharmakodynamik & -kinetik: Anticholinergika sind die Hemmstoffe des Parasympathikus, Parasympatholytika genannt und wirken als kompetitive Antagonisten an postganglionären, muscarinergen Acetylcholin-Rezeptoren. Atropin gehört dabei zu den Vertretern der natürlichen Alkaloide und Glycopyrrolat zu den Verbindungen mit quartärem Stickstoff. Diese können, im Unterschied zu Atropin, die Blut-Hirn-Schranke nicht durchdringen und besitzen daher keine zentrale Wirkung. Atropin verschwindet schnell aus dem Blut, verteilt sich im Organismus und wird bis zu 50% unverändert über die Nieren ausgeschieden, untersteht jedoch der Lebermetabolisierung (KLEINZ und SPENCE 2008; LÖSCHER und BANKSTAHL 2016). Eine gewisse Selektivität sagt man diesen Verbindungen für den Magen-Darm-Trakt, die Gallen- und die Harnwege nach. Natürliche Alkaloide sind beispielsweise Wirkstoffe aus der Tollkirsche, *Atropa belladonna*, aus der Familie der Nachtschattengewächse. Sie sind Ester der Tropasäure. Atropin entsteht während der Extraktion aus dem (-)-Hyoscyamin, welches aus der Pflanze synthetisiert wird (STARKE 2017).

Wirkung: Der Wirkungseintritt von Atropin liegt bei 30 Sekunden intravenös verabreicht, die Wirkdauer bei circa 30 Minuten. Bei Glycopyrrolat liegt der Wirkungseintritt bei circa einer Minute und die Wirkdauer bei circa 60 Minuten, wirkt also länger als Atropin. In niedrigen Dosen kann es bei beiden Medikamenten zur kurzen, initialen Bradykardie kommen. Die wichtigsten Indikationen erfahren Parasympatholytika in der Prämedikation von Anästhesien zum Schutz vor vagaler Stimulation (zum Beispiel ausgelöst durch Opioide), bei Bradyarrhythmien, Sinusbradykardie, AV-Blöcken, oder bei Bronchospasmen (LÖSCHER und BANKSTAHL 2016; EBERSPÄCHER-SCHWEDA 2020). Sie sind gute Bronchodilatoren, was jedoch gleichzeitig auch den Totraum während einer künstlichen Beatmung erhöht und eine postoperative Hypoxämie verstärken kann, wenn der Patient die Raumluft wieder aufnimmt und die Atmungsantwort auf CO₂ verringert bleibt. Bei neonatalen, geriatrischen und anämischen Tieren und solchen mit einer Herzerkrankung, die mit einem festen Herzminutenvolumen oder einer begrenzten Ansprechbarkeit bei der Herzleistung verbunden sind, ist die Aufrechterhaltung der Herzfrequenz wichtig, um eine angemessene Herzleistung zu erhalten. Daher sind Anticholinergika in diesem Zusammenhang während einer Anästhesie eine sinnvolle Ergänzung. Eine Erhöhung der Herzfrequenz mit Anticholinergika kann zwar das Herzminutenvolumen nicht proportional erhöhen, erhöht jedoch den Sauerstoffverbrauch des Myokards und damit dessen Belastung (BEST 2001). Niedrige Dosen von Atropin resultieren in einer Reduktion der Bronchialsekretion, wobei es vielmehr zu einer Reduktion des Wassergehaltes und damit mehr zu einem Eindicken des Sekretes kommt, und des Schwitzens; moderate Dosen führen zu Tachykardie sowie zur Dilatation der Pupillen und verhindern deren Akkommodation. Die Dosierungen beim Hund für Atropin liegen bei 0,02-0,04mg/kg KGW intravenös verabreicht und für Glycopyrrolat beim Hund bei 0,005-0,01mg/kg KGW intravenös (KLEINZ und SPENCE 2008; LÖSCHER und BANKSTAHL 2016; EBERSPÄCHER-SCHWEDA 2020).

Unerwünschte Wirkungen/Kontraindikationen: Bei Engwinkelglaukom, gastrointestinaler Obstruktion, paralytischem Ileus, Myasthenia gravis und Tachykardien, ausgelöst durch eine Thyreotoxikose oder assoziiert mit einer Herzinsuffizienz, ist Atropin kontraindiziert (KLEINZ und SPENCE 2008). Ähnlich Unerwünschte Wirkungen beinhalten eine Reduktion der Magen-Darm- und Urogenitaltrakt-Motilität, Koliken, Harnverhalten, Ataxien bis hin zu zentralnervösen Anfällen, genauso wie Exzesstachykardie, die ebenso bei Glycopyrrolat auftreten (EBERSPÄCHER-SCHWEDA 2020).

Sonstiges: Anticholinergika bleiben eine wichtige und oft lebenswichtige Ergänzung zur Anästhesie, aber ihre Verwendung muss sorgfältig und auf der Grundlage einer spezifischen Indikation oder eines Bedarfs, nicht auf einem gewohnten Protokoll, erfolgen (BEST 2001).

2.14.2 Carprofen

Pharmakodynamik & -kinetik: Nichtsteroidale Antiphlogistika, kurz NSAID's, sind Pharmaka, welche die Cyclooxygenasen (COX) in ihrer Arbeit hemmen und damit verhindern, dass es zu einer Bildung von Prostaglandinen kommt, welche eine Schlüsselrolle bei Entzündungsprozessen und der Schmerzentstehung einnehmen. Die oxidative Cyclisierung ungesättigter Fettsäuren aus der Arachidonsäurekaskade, welche durch diese Cyclooxygenasen resultieren, ist nötig, um jene Prostaglandine zu synthetisieren. Zu den Arylpropionsäurederivaten gehört Carprofen und es besitzt eine Plasmaproteinbindung von mehr als 95%. Entzündetes Gewebe penetriert Carprofen schneller als nichtentzündetes Gewebe, die Abflutung aus Exsudaten erfolgt langsamer als aus dem Plasma, was eine länger anhaltende Wirkung im entzündeten Gebiet bedeutet, im Gegensatz zur Plasmahalbwertszeit, welche beim Hund bei 5-12h liegt (KIETZMANN und BÄUMER 2016). Beim Hund wird Carprofen in erster Linie über die Leber metabolisiert und die Metaboliten dann zügig zu 70-80% über den Faeces und zu 10-20% über den Urin ausgeschieden (FOX und JOHNSTON 1997; HANSON und MADDISON 2008).

Wirkung: Der Wirkungseintritt erfolgt nach 30 Minuten, die Wirkdauer beträgt 12- maximal 24h. Carprofen besitzt analgetische, antiphlogistische und antipyretische Eigenschaften und kommt deswegen gerne zum Einsatz bei beispielsweise entzündlichen Erkrankungen, chronischen, degenerativen Gelenkerkrankungen oder nach operativen Eingriffen, vorrangig im Orthopädischen, aber auch im Weichteil-Bereich. Carprofen verhindert die Freisetzung von Arachidonsäure durch seine inhibitorischen Eigenschaften an der Phospholipase A₂, gehört zu den COX-2 selektiven Hemmern und verhindert damit die Prostaglandin-Synthese (KIETZMANN und BÄUMER 2016; EBERSPÄCHER-SCHWEDA 2020). Bis auf reife Erythrozyten ist die COX in allen Zellen präsent. Dabei gibt es zwei Isoformen, COX-1 und COX-2. Während COX-1 konstitutiv exprimiert und enzymatisch aktiv in vielen Geweben ist,

wie zum Beispiel der Niere oder dem Magen-Darm-Trakt sowie in Zellen wie den Thrombozyten und in erster Linie in physiologischer Weise aktiv ist, wie zum Beispiel Schutz der Magenschleimhaut, vaskuläre Hämostase und Nierendurchblutung, wird die Expression von COX-2 durch Mediatoren wie dem Serum-Wachstumsfaktor, Zytokinen und Mitogenen bedingt. Daher ist die Aktivität hauptsächlich pathologisch bedingt, geäußert durch Schmerz, Fieber oder Entzündung. Allerdings hat auch COX-2 einige physiologische Aufgaben, wie die Aufrechterhaltung des renalen Blutflusses, Zellteilung und Zellsignalisierung. Weiterhin wird COX-2 bei Insulten des Duodenums hochreguliert, um schützende und heilende Prostaglandine zu produzieren (PAPICH und MESSENGER 2015; KIETZMANN und BÄUMER 2016). Die Dosierung von Carprofen bei chirurgischem Schmerz liegt bei Hunden bei 4-4,4mg/kg KGW (HANSON und MADDISON 2008).

Unerwünschte Wirkungen/Kontraindikationen: Unerwünschte Wirkungen sind vor allem - aber wie bereits erklärt nicht nur- der Hemmung der COX-1 zuzuschreiben. Durch die Hemmung der Synthese der Prostaglandine E₂, welche eine dilatative Wirkung auf die Blutgefäße, und damit einen positiven Effekt auf die Mikrozirkulation besitzen, kommt es somit zu einer verringerten Durchblutung z.B. an der Mukosa (Erosionen und Ulzerationen) oder der Niere (tubuläre Nephritis) (KIETZMANN und BÄUMER 2016).

Eine Verlängerung der Blutungszeiten aufgrund einer Hemmung der Thromboxan-Produktion der Thrombozyten kann möglicherweise nach der Verabreichung von NSAIDs auftreten, obwohl bei klinisch verwendeten Dosen die meisten NSAIDs die Hämostase nicht beeinträchtigen. Dies kann auf die Tatsache zurückzuführen sein, dass die COX-1-Blockade der Produktion von Thromboxan durch COX-2-Hemmung in Endothelzellen ausgeglichen wird, was zu einer verminderten Freisetzung von Prostacyclin (PGI₂) führt, was normalerweise eine Vasodilatation und eine reduzierte Thrombozyten-Aggregation bewirkt. Thromboxan ist ein potenter Vasokonstriktor und Stimulus für die Thrombozyten-Aggregation, der bei Patienten mit Blutungsneigung auftreten oder chirurgische Verfahren verkomplizieren kann. NSAIDs sollten bei Rassen wie Dobermännern und Schottischen Terriern, die eine hohe Inzidenz der von-Willebrand-Krankheit aufweisen, äußerst sorgfältig eingesetzt werden. Weiterhin kann es embryotoxisch und sich toxisch auf das Knochenmark auswirken. Leber-, Herz-, und Nierenschäden gelten als Kontraindikation, besondere Vorsicht gilt bei dehydrierten oder hypotensiven Tieren (HANSON und MADDISON 2008; EBERSPÄCHER-SCHWEDA 2020).

2.14.3 Methadon

Pharmakodynamik & -kinetik: Mehrere neuere Opioide wurden aus Morphin synthetisiert und werden als halbsynthetisch bezeichnet, so auch das Methadon. Derzeit sind drei große Klassen von Opioid-Rezeptoren bekannt, welche als mü (μ), delta (δ) und kappa (κ) bezeichnet werden. Diese Rezeptoren unterscheiden sich in ihren Bindungseigenschaften, der funktionellen Aktivität und Verteilung. μ - und δ - Rezeptoren sind supraspinal und spinal, während κ -Rezeptoren hauptsächlich im Rückenmark lokalisiert sind. Innerhalb jeder Klasse können mehrere Subtypen existieren. Nichtsdestotrotz sind alle Opioidrezeptoren an G-Proteine gekoppelt und hemmen anschließend die Adenylatcyclase, wodurch die Leitfähigkeit von spannungsgesteuerten Calciumkanälen verringert wird und / oder nach innen gerichtete Kaliumkanäle geöffnet werden. Somit werden die neuronale Aktivität und die Neurotransmitterfreisetzung minimiert, sowie die postsynaptischen Membranen hyperpolarisiert. Dadurch wird die Ausbreitung von Aktionspotentialen verringert (KERR 2016). Beim Hund beträgt die terminale Halbwertszeit 2-4h, mit einer Plasma Clearance von 30ml/min/kg (KUKANICH und WIESE 2015).

Wirkung: Opioide gelten allgemein als die wirksamsten Medikamente gegen Schmerzen. Methadon ist ein μ -Agonist und ein NMDA-Antagonist. Der Wirkungseintritt erfolgt intravenös bereits nach 1-3 Minuten, die Wirkdauer beträgt 2-4h. Hauptsächlich eingesetzt wird Methadon zur prä- peri- und postoperativen Analgesie. Die Dosis liegt beim Hund zwischen 0,1 (0,25) -0,5 (-1) mg/kg KGW je nach Applikationsart (KUKANICH und WIESE 2015; GIANOTTI und STEAGALL 2018; EBERSPÄCHER-SCHWEDA 2020).

Unerwünschte Wirkungen/Kontraindikationen: Auswirkungen auf das ZNS sind die Sedation und/oder Schläfrigkeit, genauso wie Dysphorie, was vor allem bei einer zu schnellen intravenösen Gabe eintritt. Ebenso zeigen Hunde eine Miosis der Pupille. Eine dosis-abhängige Atemdepression ist bei allen reinen μ -Agonisten der Fall. Der Effekt entsteht durch eine Reduktion der Sensitivität des Atemzentrums auf CO₂, welche mit einer erhöhten Irregularität des Atemmusters assoziiert ist. Beim anästhesierten Tier kommt es zu einer vagal mediierten Bradykardie, welche durch die medulläre Stimulation ausgelöst wird, welche jedoch durch Gabe eines Anticholinergikums behoben, ebenso wie sie durch eine langsame intravenöse Gabe minimiert werden kann. Ansonsten bedingt Methadon keine myokardiale Depression oder prädisponiert auch nicht zu Arrhythmien. Weiterhin führt die Gabe von Opioiden zur

Stimulation von Dopamin-Rezeptoren der chemorezeptiven Trigger-Zone, was sowohl emetische als auch antiemetische Effekte nach sich ziehen kann. μ -Agonisten vermögen eher antiemetische Effekte zu erzielen. Zuletzt erhöhen Opioide auch den Tonus der glatten Muskulatur entlang des gesamten Gastrointestinaltraktes und führen zu einer Verringerung der propulsiven Peristaltik. Zusätzlich erfährt das Tier eine Hyperakustie (BLANCQUAERT et al. 1986; HAMMOND et al. 2008; KUKANICH und WIESE 2015; EBERSPÄCHER-SCHWEDA 2020).

2.14.4 Ketamin

Pharmakodynamik & -kinetik: Ketamin ist ein Cyclohexanon, welches an den N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor (NMDA) nicht kompetitiv bindet und dessen Ionenkanal blockiert (ENGELHARD und WERNER 2017). Zusätzlich wirkt es aber auch an GABA- und Opioid-Rezeptoren und hemmt die periphere Wiederaufnahme von Katecholaminen wie Noradrenalin und Dopamin. Damit wird das thalamo-kortikale System gehemmt, was Analgesie und Bewusstlosigkeit verursacht, und das limbische System aktiviert, was zur Katalepsie führt (AMMER und POTSCHKA 2016; EBERSPÄCHER-SCHWEDA 2020). Es ist ein Racemat aus den Enantiomeren S- (+) -Ketamin und R- (-) -Ketamin, wobei S- (+) -Ketamin eine höhere Affinität auf die Phencyclidin-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptors besitzt, was die stärkere Wirksamkeit erklärt. Nach einer intravenösen Applikation erfolgt die Verteilung in einem offenen Zwei-Kompartiment-Modell, mit einer schnellen α -Phase und einer langsamen β -Phase, deren Halbwertszeit beim Hund bei etwa einer Stunde liegt. Metabolisiert wird Ketamin in der Leber, die Umwandlungsprodukte sind Norketamin und Dehydronorketamin (AMMER und POTSCHKA 2016; ENGELHARD und WERNER 2017).

Wirkung: Der Wirkungseintritt liegt bei der intravenösen Applikation innerhalb weniger Minuten, bei der intramuskulären Injektion bei 3-5min. Die Wirkdauer liegt bei circa 20-40 Minuten. Ketamin führt zum Zustand der dissoziativen Anästhesie. Anders als klassische Narkotika, führt Ketamin in steigender Dosis zu Katalepsie (ein Zustand der durch hochgradige Antriebslosigkeit bei gleichzeitig gesteigertem Muskeltonus assoziiert wird), Schmerzausschaltung, Hypnose und bei Überdosierung auch zu zentraler Erregung bis hin zu Krämpfen. Das bedeutet, dass Ketamin auch in hohen Dosen niemals zu einer Muskelrelaxation, sondern stets zu einer Tonussteigerung führt; die Reflexe von Pharynx und

Larynx bleiben erhalten (cave Larynxspasmus), ebenso wie Schluck- Husten- und Lidreflex. Diese sind jedoch nicht mehr ausreichend protektiv (LÖSCHER 2006; AMMER und POTSCHKA 2016; EBERSPÄCHER-SCHWEDA 2020).

Die Verabreichung in Form eines Monoanästhetikums ist grundsätzlich nicht empfohlen, da dies starke Salivation, ungenügende Analgesie, Katalapsie- welche auch zu Hyperthermie führen, sowie Halluzinationen und „schlechte Träume“ in der Aufwachphase bedingen kann, sondern es kann immer nur ein Bestandteil einer Prämedikation, bei der Einleitung und Erhaltung einer Anästhesie in Kombination mit muskelrelaxierenden und sedierenden Medikamenten oder bei der postoperativen Analgesie sein. Es bedingt eine somatische Analgesie und wirkt antihyperalgetisch. Es kommt zu einer flachen Hypnose und je nach Dosis, zu einer leichten bis tiefen Sedierung. Ebenso bedingt Ketamin eine indirekte Anregung des Sympathikus mit damit zusammenhängender Blutdruck-, Herzfrequenz- und Herzauswurfsteigerung. Als Bestandteil der peri- und postoperativen Analgesie z.B. bei orthopädischen Eingriffen kann Ketamin auch sehr gut als Dauertropfinfusion, mit einem initialen Bolus, verabreicht werden (AMMER und POTSCHKA 2016; EBERSPÄCHER-SCHWEDA 2020).

Unerwünschte Wirkungen/Kontraindikationen: Kontraindikationen sind die Hyperthyreose, das Schädel-Hirn-Trauma (Erhöhung des intrakraniellen Druckes und des intrazerebralen Sauerstoffbedarfs) und das Glaukom (erhöhter intraokulärer Druck), ebenso bei speziellen Eingriffen wie z.B. dem Myelogramm, bei Insuffizienzen der Leber, der Niere (auch der 1. Metabolit Norketamin ist noch zu 10-30% aktiv) und des Herzens (Erhöhung Sauerstoffverbrauch, Hypertension) (EBERSPÄCHER-SCHWEDA 2020).

3 Material und Methoden

3.1 Vorüberlegungen & Vorarbeit

In ersten Vormessungen wird das Gerät zum Erlernen des Handlings bei einzelnen Narkosen als zusätzliches EKG genutzt. Hier werden die Kurven lediglich beobachtet und Einflussfaktoren auf die Messungen bestimmt. Einzelne „Events“ sind im Gerät individuell einprogrammierbar und können dann bei Bedarf angeklickt werden, sodass beim späteren Auslesen der Daten dieses „Event“ neben der dazugehörigen Sekunde steht und nachvollzogen werden kann.

Die Tibial Plateau Leveling Osteotomy (TPLO) wird als elektiver Eingriff für die Untersuchungen ausgewählt, da der Ablauf für den Anästhesisten gut nachzuvollziehen und eine routinemäßige Operation mit relativ konstantem Operationsverlauf in unserem Hause ist. Hierfür werden spezifische chirurgische Stimuli (beispielsweise der 1. Schnitt, das Sägen der Tibia und das Setzen einer Schraube) als „Event“ ausgewählt und in das Gerät eingespeichert, sodass sie für die eigentliche Studie abgerufen und im Folgenden dann eine mögliche Veränderung der PTA nachvollzogen werden kann. Ebenso wird ein Narkoseprotokoll für die Studie erstellt, sodass eine sichere Vergleichbarkeit besteht. Die Medikamente, die für die Narkose und die Erhebung der Daten benötigt werden, werden ebenfalls als „Events“ einprogrammiert, sodass die exakte Gabe mit der Reaktion der PTA genau verglichen werden kann.

Zur Auswertung der Ergebnisse werden die Messungen des PTA - Systems in Korrelation mit Blutdruck und Herzfrequenz unter Rücksichtnahme des chirurgischen Stimulus betrachtet.

Bei der Kontrollgruppe wird der Ruhestimulus im MRT ohne jeglichen Schmerzstimulus als Vergleichswert herangezogen. Zusätzlich wird im nächsten Schritt betrachtet, ob es Unterschiede in der Messung der Gruppen AE (Atropin + Epiduralanästhesie), A (Atropin), GE (Glycopyrrolat + Epiduralanästhesie) oder G (Glycopyrrolat) gibt und diese ausgewertet.

3.2 Studienaufbau

In der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine prospektive, randomisierte Studie.

3.3 Patientengut

In dieser Studie sind 56 Hunde aus dem Patientengut des Klinikum Veterinärmedizin, Klinik für Kleintiere (Chirurgie) der Justus-Liebig-Universität Gießen inkludiert. Davon sind 44 Hunde in den Studiengruppen und 12 Hunde in der Kontrollgruppe.

In dieser Studie nahmen nur Patienten der American Society of Anesthesiologists mit körperlichem Status der Klassen I und II teil. Alle Hunde waren zum Zeitpunkt der Messungen klinisch gesund und ohne medikamentös behandlungswürdige Vorerkrankungen. Hunde die jünger als ein Jahr oder älter als 12 Jahre sind und Tiere die weniger als 7kg oder mehr als 70kg wiegen wurden nicht in die Studie inkludiert. Ebenso wurden Hunde, die unter einer medikamentös behandlungswürdigen Erkrankung leiden, ausgeschlossen. Das Geschlecht spielt bei der Auswahl der Patienten keine Rolle.

3.4 Gruppeneinteilung

Studiengruppen

Die Studiengruppen setzen sich aus jeweils 11 Tieren zusammen (Tabelle 2) und unterscheiden sich durch die Wahl des Anticholinergikums und einer prä- oder postoperativen Gabe einer Lokalanästhesie in Form einer Epiduralanästhesie (EDA).

Studiengruppe AE erhält das Anticholinergikum Atropin (Atropinsulfat¹) 0,02mg/kg KGW und präoperativ als zusätzliche Lokalanästhesie eine Epiduralanästhesie (EDA) mit Morphin (Morphinsulfat²) 0,1mg/kg KGW und Mepivacain³, dessen Dosierung erfolgt dabei nach Scheitel-Steiß-Länge des Tieres (je 20cm 1ml Mepivacain³).

Studiengruppe GE dagegen erhält das Anticholinergikum Glycopyrrolat⁴ 0,01mg/kg KGW und eine Epiduralanästhesie, welche genau gleich zur eben genannten dosiert wird. Studiengruppe A erhält auch wieder als Anticholinergikum Atropin¹ 0,03mg/kg KGW.

¹ Atropinsulfat 0,5mg/ml, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland

² Morphinsulfat MSI 10mg, Mundipharma[®] GmbH, Limburg, Deutschland

³ Scandicain[®] 2%, Mepivacainhydrochlorid, Aspen Germany GmbH, München, Deutschland

⁴ Robinul[®], Glycopyrroniumbromid 0,2mg/ml, Riemser Pharma GmbH, Greifswald- Insel Riems, Deutschland

Studiengruppe G erhält demgegenüber als Anticholinergikum Glycopyrrolat⁴ 0,01mg/kg KGW und präoperativ ebenso keine Epiduralanästhesie. Dafür erhält sie aber auch wie Gruppe A postoperativ, also nach der PTA Messung, trotzdem eine Epiduralanästhesie mit Morphin² 0,1mg/kg KGW zur zusätzlichen postoperativen Analgesie.

Die Randomisierung der Gruppen erfolgt durch das System DatInf RandList Version 1.5 mittels vier Studienarmen mit der Gesamtpatientenanzahl n=44 zur Generierung von Zufallszahlen zur Festlegung der Reihenfolge der unterschiedlichen Patienten und damit der Gruppen.

Kontrollgruppe

Tiere, die lediglich zu diagnostischen Zwecken in Narkose gelegt werden müssen, und den Anforderungen unseres Studiendesgin genügen, werden nach erfolgter Magnetresonanztomographie an das EKG des PTA-Gerätes angeschlossen. So können gleichzeitig eine EKG-Überwachung in der Narkose und ein Aufzeichnen der benötigten Messwerte als Kontrollgruppe (Tabelle 2) erfolgen. Dies erfolgt während der Klärung mit dem Besitzer durch den behandelnden Tierarzt, ob weitere diagnostische Maßnahmen oder gegebenenfalls eine Operation sich anschließen sollten. In dieser Kontrollgruppe erfolgt eine Messung durch das PTA-System nach dem MRT über sechs Minuten. Hier erfolgt ebenso eine Überwachung der Vitalparameter: Eine kapnografische, expiratorische CO₂-Messung über den Tubus mittels Seitenstrom-Kapnografie, eine Messung der Sauerstoffsättigung mittels Pulsoxymetrie⁵ welches über den Computer dargestellt wurde, sowie die EKG Überwachung mittels PTA.

⁵ PERU Physiol. ECG/Respiratory Unit, Siemens Healthcare GmbH, Deutschland

Tabelle 2: Dargestellt ist die Gruppeneinteilung in 4 Studiengruppen: Atropin + Epiduralanästhesie (EDA); Atropin ohne EDA; Glycopyrrolat + EDA; Glycopyrrolat ohne EDA mit jeweils einer Gruppengröße von n=11, sowie die Kontrollgruppe mit der Gruppengröße n=12.

	<u>Atropin</u>	<u>Glycopyrrolat</u>
Mit präoperativer EDA	1. Studiengruppe AE n=11	2. Studiengruppe GE n=11
Ohne präoperative EDA	3. Studiengruppe A n=11	4. Studiengruppe G n=11
5. Kontrollgruppe (Hunde gehen nur ins MRT und warten auf ggf. weitere Diagnostik) n=12		

3.5 Präanästhetische Untersuchung

Alle Tiere werden einer routinemäßigen präanästhetischen, klinischen Untersuchung inklusive einer präanästhetischen Anamnese, unterzogen. Die Befunde, die sich im Rahmen dieser Untersuchung erheben lassen, setzen sich zusammen aus der Beurteilung der Körpertemperatur, der Auskultation des Herzens, der Herz- und Pulsfrequenz, der Auskultation der Lunge, der Atemfrequenz, der Schleimhautfarbe, dem Hautturgor und der kapillären Füllungszeit. Sofern diese ohne besonderen Befund ist, folgt für das Tier die elektive Versorgung der Ruptur des cranialen Kreuzbandes mittels TPLO.

3.6 Vorbereitung für die Anästhesie

Die Patienten werden am Tag der Operation vom Besitzer in die Klinik gebracht und sind zu diesem Zeitpunkt in nüchternem Zustand (Futterentzug über acht Stunden). Lediglich die Wassergabe ist erlaubt.

Nach der stationären Aufnahme erhält das Tier einen sterilen G 20 oder G18, dies ist abhängig von der Größe des Tieres, peripheren Venenkatheter (Braunüle⁶) in die linke oder die rechte Vena cephalica antebrachii, welcher mit Klebeband (Heftplaster⁷) gesichert wird. Zusätzlich wird daran ein Drei-Wege-Hahn⁸ angebracht. Das Tier wird an einen ruhigen Ort gebracht um Stress zu vermeiden. Ein Anästhesiewagen wird vorbereitet, auf welchem die Infusion (Sterofundin[®] Iso⁹), die Intubation, ein Ambu-Bag, Notfallmedikamente, zwei Wärmedecken, Augensalbe (Corneregel^{®10}) und die Narkoseschale mit den dazugehörigen Medikamenten für den Patienten, zu finden sind.

3.7 Narkoseeinleitung und Vorbereitung für die Operation

Als primäres Ataraktikum erfolgt die Gabe von 0,4 mg/kg KGW Diazepam (Ziapam¹¹), welches in der angegebenen Dosierung auch sedierende Wirkung hat. Als Hypnotikum wird Propofol (Narcofol¹²) mit 2 mg/kg bis 4 mg/kg KGW nach Wirkung der Anästhesie verabreicht. Die Gabe des Analgetikums 0,5 mg/kg KGW Methadon (Comfortan^{®13}) erfolgt nach dem Scheren, Waschen und Anschluss an die Überwachungsgeräte und das PTA Gerät im Operationsaal, um die Wirkung des Opioids auf dem Monitor nachvollziehen zu können. Um der kardiodepressiven Wirkung des Methadons entgegen zu wirken, aber auch zur exakten Unterteilung der Gruppen, wird zuvor den Gruppen A und AE 0,02 mg/kg KGW Atropin¹ verabreicht und den Gruppen G und GE 0,01mg/kg KGW Glycopyrrolat⁴. Auch diese Gaben werden zur späteren Datennutzung auf dem Gerät notiert. In der Kontrollgruppe, also bei den Tieren, welche lediglich zur Diagnostik eine Magnetresonanztomographie erhalten, ist eine Verabreichung des Analgetikums und damit auch des Anticholinergikums aufgrund der Abwesenheit eines (Schmerz)-Stimulus nicht nötig.

⁶ Vasofix[®] Braunüle, B.Braun, Melsungen AG, Melsungen, Deutschland

⁷ SilcaFix[®] Heftplaster, Lohmann & Rauscher GmbH & Co. KG, Neuwied, Deutschland

⁸ 3-Wege-Hahn mit 12cm Verlängerung, Wolfram Droh GmbH, Mainz, Deutschland

⁹ Sterofundin[®] Iso, Ecoflac[®] plus 1000ml, B.Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland

¹⁰ Corneregel[®], Bausch und Lomb, Dr. Mann Pharma GmbH, Berlin, Deutschland

¹¹ Ziapam 5mg/ml, Ecuphar[®], Laboratoire TVM, Lempdes, Frankreich

¹² Narcofol 10mg/ml, CP Pharma Handelsgesellschaft mbH, Burgdorf Deutschland

¹³ Comfortan[®], Methadonhydrochlorid 10mg/ml, Albrecht, Eurovet Animal Health BV, AE Bladel, Niederlande

Zur Gewährleistung einer ausreichenden perioperativen antibiotischen Versorgung, erfolgt die Gabe von 20mg/kg KGW Ampicillin (Ampicillin-Natrium¹⁴) und 12,5mg/kg KGW Synulox (Synulox[®] RTU¹⁵) unmittelbar nach der Narkoseeinleitung. Die Gabe des Nichtsteroidalen Antiphlogistikums Carprofen (Rimadyl^{®16}) 4mg/kg KGW erfolgt erst intraoperativ, nachdem der Eingriff beendet und nur noch die Hauthefte genäht werden, damit auch diese Gabe vom PTA-Gerät aufgezeichnet werden kann. Die gesamten Medikamente werden intravenös (außer Synulox subkutan) verabreicht, um Stress durch das Handling zu vermeiden. Abbildung 3 stellt die verwendeten Medikamente als Protokoll dar. Danach erfolgen Intubation und Vorbereitung des Patienten für die Operation. Präoperativ gingen die Patienten alle in Narkose zum Röntgen mit Lineal der Kniegelenke, was im Durchschnitt circa 5-7 Minuten dauert. Falls der Hund eine Epiduralanästhesie erhält (Gruppe AE und GE) wird diese nach dem Scheren und vor Überführung in den Operationsraum durchgeführt. Der Wirkungseintritt der Epiduralanästhesie liegt bei vorliegender Kombination bei 5-10 Minuten (FELDMAN und COVINO 1981; TACKE 2011) und wird damit sicher bis zum Beginn der Operation gewährleistet. Die Epiduralanästhesie erfolgt mit 0,1 mg/kg Morphin² und mit 1 ml bis 4 ml Mepivacain⁴- die Dosierung erfolgt dabei nach Scheitel-Steiß-Länge des Tieres (je 20cm 1ml Mepivacain⁴). Die Injektion erfolgt im Foramen lumbosacrale (DAY et al. 1995; CAMPOY et al. 2015). Das zu operierende Hinterbein wird vom Tarsus zirkulär komplett bis hoch zum Sakrum freigeschoren. Dann wird dieses mit Chlorhexidine-Schwämmen (Medi-Scrub, Rovers^{®17}) und sterilen weichen Tüchern gewaschen und getrocknet, anschließend einmalig mit Propan-2-ol (Cutasept[®] F¹⁸) entfettet und danach in Folie eingewickelt. Es erfolgt die Überführung in den Operationssaal.

¹⁴ Ampicillin-ratiopharm[®] 2,0g, Ratiopharm GmbH, Ulm, Deutschland

¹⁵ Synulox[®] RTU 140/35mg/ml, Zoetis Deutschland GmbH, Berlin, Deutschland

¹⁶ Rimadyl[®] 50mg/ml. Zoetis Deutschland GmbH, Berlin, Deutschland

¹⁷ Medi-Scrub, Rovers[®] Medical Devices, Oss, Niederlande

¹⁸ Cutasept[®] F, BODE Chemie GmbH, Hamburg, Deutschland

Einleitung	0,4mg/kg Diazepam i.v.
	Propofol 2-4mg/kg i.v
Erhaltung	Isofluran 2-1,6 Vol.% intra operationem
Antibiose	Ampicillin 20mg/kg i.v.
	Amoxicillin-Clavulansäure 12.5mg/kg s.c.
Analgesie	Methadon 0,5mg/kg i.v.
	Carprofen 4mg/kg i.v.
Lokalanästhesie	präoperative Epiduralanästhesie 0,1mg/kg Morphin & 1ml/20cm Scheitel-Steiß-Länge Mepivacain oder
	postoperative Epiduralanästhesie mit Morphin 0,1mg/kg
Anticholinergikum	Atropin 0,02mg/kg i.v. oder
	Glycopyrrolat 0,01mg/kg i.v.

Abbildung 3: Dargestellt sind die verwendeten Medikamente inklusiver ihrer Dosierungen, bezogen auf das Körpergewicht (KGW) und deren Applikationsformen.

3.8 Lagerung und Anschluss an das Narkosegerät und den Überwachungs-Monitor

Nach Betreten des Operationsraumes wird der Patient in Seitenlage auf den Tisch gelegt. Unter ihm befindet sich eine Ableitung für den Elektrokauter, welche mit einer feuchten Kompresse bedeckt ist. Das zu operierende Bein befindet sich tischnah, das andere Bein wird so ausgebunden, dass es dem Operateur nicht in seinen Operationsbereich fällt. Die Vorderbeine werden ebenfalls gesichert und am Tisch festgebunden. Das zu operierende Bein wird mit einer Lagerungshilfe im ca. 90° Winkel nach oben gestreckt, solange dieses mit Cutasept® F¹⁸

desinfiziert wird. Während dessen wird das Tier an das Narkosegerät (Stephan®¹⁹) und den darin integrierten Beatmer angeschlossen. Dabei wird der etCO₂ (expiratorische CO₂-Gehalt) konstant zwischen 35-45mmHg gehalten.

Es erfolgt eine Sauerstoffgabe mit 20ml/kg KGW mit einem Mindestflow von 0,5l/min. Die Isofluran-Konzentration beläuft sich auf 2,5Vol.% während der Desinfektion und Abdeckung, dann auf 2-1,6Vol.% intra-operationem und 1.5-0Vol.% während des Ausleitens aus der Narkose, wobei jede Änderung der Konzentration im Narkoseprotokoll notiert wird. Um ein Auskühlen der Patienten zu verhindern, wird unter dem Tier eine beheizbare Wärmematte (Astopad® COV²⁰) und über dem Tier eine isolierende Wärmedecke (Astopad® PAS²¹) platziert. Für die weitere routinemäßige Monitorüberwachung wird eine ösophageale Sonde zur EKG-Ableitung und Temperaturmessung eingeführt. Darüber hinaus erfolgt eine Messung des Blutdrucks durch das Anlegen einer Manschette zur oszillometrischen, nicht invasiven Messung alle fünf Minuten. Die Sauerstoffsättigung wird kontinuierlich mittels Pulsoxymetrie gemessen. Eine kapnografische, endexpiratorische CO₂-Messung erfolgt über den Tubus mittels Seitenstrom-Kapnografie. Die gesamten Messungen werden auf einem Monitor (SURGIVET®²²) dargestellt und aufgezeichnet und im Narkoseprotokoll dokumentiert. Die Infusion wird mit einer Durchflussrate von 10ml/kg KGW/h mittels Infusomaten (scil InfuVet²³) an den Patienten angeschlossen.

Die Lagerung des Patienten und der Anschluss an das PTA-Gerät ist in Abbildung 4 zu sehen.

¹⁹ Stephan® Artec inkl. ABV -U, Fritz Stephan GmbH, Gackebach, Deutschland

²⁰ Astopad® COV, Stihler Electronic GmbH, Stuttgart, Deutschland

²¹ Astopad® PAS, Stihler Electronic GmbH, Stuttgart, Deutschland

²² Advisor® 3, Parameter Vital Signs Monitor, Smiths Medical PM, Inc., Wisconsin, Vereinigte Staaten

²³ scil InfuVet, scil animal care company GmbH, Viernheim, Deutschland

3.9 Anschluss an den PTA-Monitor

Darüber hinaus wird das PTA-System, bestehend aus einem EKG und dessen Darstellung über einen zusätzlichen Monitor an den Patienten während der gesamten Operation angeschlossen (Abbildung 4). Dies erfolgt mit den beiliegenden Krokodilklemmen, die wie ein standardmäßiges EKG an das Tier angeklemt werden (rote Elektrode = rechte Vordergliedmaße auf Höhe der Ellbogenfalte, gelbe Elektrode = linke Vordergliedmaße auf Höhe der Ellbogenfalte, schwarze Elektrode = Hintergliedmaße auf Höhe der Kniefalte, abhängig vom zu operierenden Bein). Dabei muss darauf geachtet werden, dass die Elektroden untereinander keinen Kontakt haben, um Artefakte zu vermeiden. Danach werden diese mit Alkohol (Cutasept^{®18}) befeuchtet und darüber ein alkoholdurchtränkter Tupfer, zum Erhalt der Leitfähigkeit aufgrund der schnellen Verdunstungsrate des Alkohols auf dem Tier, gelegt.

Die Ergebnisse des PTA-Systems werden sekundlich im Gerät aufgezeichnet und zum späteren Abrufen auf dem Gerät gespeichert. Die Daten werden im Anschluss mit Hilfe eines USB-Sticks vom Gerät geladen und zur weiteren Auswertung auf einem Computer gespeichert. Zusätzlich werden die Vitalfunktionen in einem tabellarischen Protokoll in einem fünfminütigen Intervall festgehalten.



Abbildung 4: Dargestellt ist die Lagerung des Patienten für eine Tibial Plateau Leveling Osteotomy und der Anschluss an das PTA-Gerät mittels Krokodilklemmen.

3.10 PTA-Messung intra operationem

Nach der Kalibrierung des Gerätes und guter Signalqualität (= grünes Signal oben links in der PTA-Monitor-Anzeige, vergleiche Abbildung 6 und 7) erfolgt nach frühestens circa zwei Minuten die Gabe des Anticholinergikums, entweder Atropin¹ oder Glycopyrrolat⁴, welche als Event im PTA-System vermerkt (vergleiche Abbildung 6 und 7) wird. Wenn mindestens 1,5 Minuten vergangen sind, erfolgt die Gabe des Methadons¹³, welche ebenfalls im PTA-System vermerkt wird und die anschließende Umstellung auf künstliche Beatmung. Parallel wird ebenso das Narkoseprotokoll alle fünf Minuten ausgefüllt. Der Hautschnitt wird im PTA-System vermerkt. Nachfolgend werden dann das Ansetzen der Säge an der Tibia, das Versenken des Pins, das Bohren der Schraubenlöcher und das Einsetzen der Schrauben, das Ende des weiteren Bohrens, der Beginn des Nähens, die Gabe des Carprofens¹⁶, eine eventuelle Gabe von Ketamin²⁴ und das Ausleiten, im System vermerkt. Ein Beispiel, wie dieses Vermerken im Gerät aussehen kann, ist in Abbildung 6 und 7 nachvollziehbar.

In der Studie verwendete Events:

- 1. Anticholinergika-Gabe (Atropin¹ oder Glycopyrrolat⁴)
- 2. Methadon¹³-Gabe
- 3. Inzision der Haut
- 4. Beginn des Sägens
- 5. Pin setzen
- 6. Einmaliges Schraubenloch bohren
- 7. Einmaliges Schrauben setzen
- 8. Carprofen¹⁶-Gabe
- 9. Ketamin²⁴-Gabe bei Bedarf

²⁴ Ketamin 10%, Ketaminhydrochlorid 100mg/ml, MEDISTAR Arzneimittelvertrieb GmbH, Ecuphar GmbH, Greifswald, Deutschland

Die Monitoranzeige des PTA-Gerätes ist in drei Teile untergliedert.

Im unteren Bereich wird das EKG dargestellt (vergleiche Abbildung 6 und 7), inklusive der gemessenen Herzfrequenz. In der Mitte des Messbildschirms wird der Energie-Index (Abbildung 5) des jeweiligen PTA-Wertes im Verhältnis zum parasympathischen Tonus grafisch mittels normalisierten und gefilterten (durchgezogene Linie) RR-Reihen dargestellt. Diese blau-grünen Oberflächen sind Bereiche, die den Atmungseinfluss auf die RR-Reihen messen und proportional zum relativen sympathischen Tonus sind (MANSOUR et al. 2017). Der Energie-Index entspricht der „gesamten spektralen Leistung des autonomen Nervensystems“ und ist eine vom Monitor erfasste EKG-Signalnorm. Variiert der Wert stark, so ist die zu diesem Zeitpunkt berechnete PTA nicht signifikant für den Wert des Parasympathikotonus (MDOLORIS MEDICAL SYSTEMS 2020b).

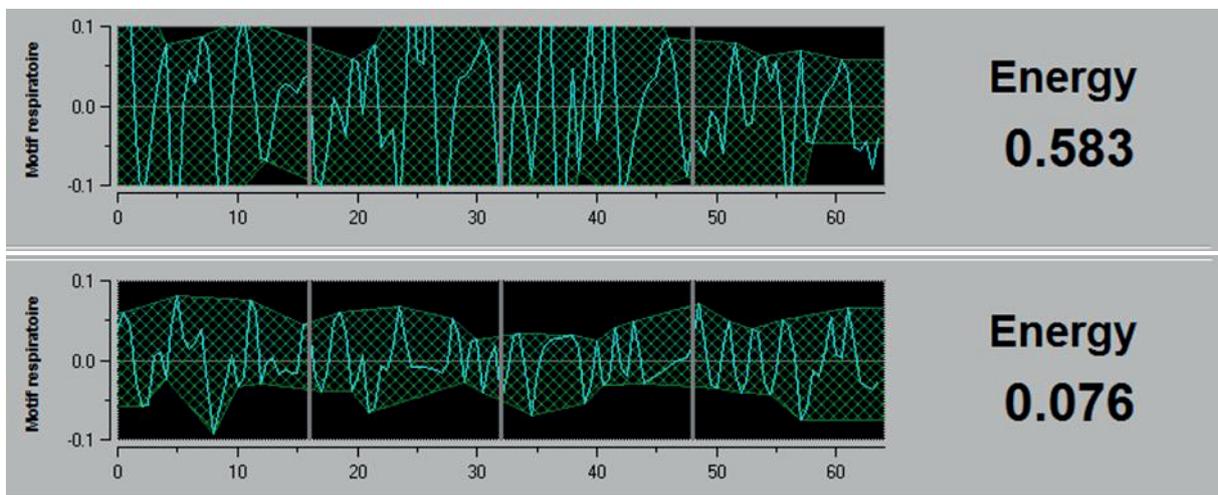


Abbildung 5: Dargestellt sind zwei verschiedene Analgesie-Zustände während einer Anästhesie mittels normalisierten und gefilterten (durchgezogene Linie) RR-Reihen. Die blau-grünen Oberflächen sind Bereiche, die den Atmungseinfluss auf die RR-Reihen messen und proportional zum relativen sympathischen Tonus sind. Das obere Feld zeigt die Dominanz des parasympathischen Tonus mit dem zugehörigen Signal hoher Amplitude ausreichende Analgesie. Das untere Feld zeigt ein Signal mit niedriger Amplitude der normalisierten Reihe, das mit einer geringeren Analgesie und einem niedrigen relativen parasympathischen Tonus assoziiert ist, modifiziert nach (MANSOUR et al. 2017).

Der obere Teil des Bildschirms stellt die PTA-Werte grafisch in Form von Kurvenverläufen dar (vergleiche Abbildung 6 und 7). Die durchschnittliche (=gemittelte) PTA wird in Orange und die momentane (=sekündliche) PTA wird in Gelb dargestellt. Durch einen Nozizeptions-Stimulus kommt es zu einer Abnahme des Parasympathischen Tonus, was wiederum zu einer

Transformation möglich ist. Die Originaldaten werden deswegen numerisch wurzeltransformiert und mit diesen transformierten Werten die gleiche Prozedur wiederholt. Dies wird durchgeführt, um der Normalverteilung ein wenig näher zu kommen. Dies gelingt nicht ganz, die Häufung am Nullpunkt bleibt. Da keine Normalverteilung möglich ist, kommt noch der Kruskal-Wallis-Test (ein nicht parametrisches Verfahren) unter Verwendung des Programms BMDP3S zum Einsatz. Dies ist ein exploratives Verfahren, dessen p-Werte mit Einschränkungen zu sehen sind. Die dreifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholungen bezüglich der Events für wurzeltransformierte Daten wird mit dem Programm BMDP2V durchgeführt, um eine mögliche Wechselwirkung zwischen den Haupteffekten untereinander oder miteinander zu detektieren.

Aufgrund des gehäuften Vorkommens von „0-Werten“, im vorliegenden Fall sind dies alle PTA-Werte über 45, und damit eine deutliche Abweichung von der Normalverteilung vorliegt, wird ein weiterer nicht parametrischer Test genutzt, um a) über alle Gruppen hinweg und b) für jede Gruppe getrennt, einen Unterschied zwischen den Events nachweisen zu können. Hierfür dient das Programm StatXact von Cytel zur Auswertung und zur Datenbeschreibung das Programm BMDP2D. Eine weitere Datenbeschreibung erfolgt unter Angabe der Mediane, der Quartile (Q1 und Q3) sowie der kleinsten und größten Beobachtungen mit Darstellung im Box-and-Whisker-Plot.

Die Auszählung der Herzfrequenz unter Berücksichtigung der Bedingung Herzfrequenz des EKG's $\times 1,5$ erfolgt ebenfalls mit dem Programm BMDP2D.

Beim Vergleich der mittleren Anzahl von Sekunden mit den PTA-Werten unter 45 zwischen den Tieren bei denen keine Hämodynamik detektiert werden kann, und denen bei denen diese detektiert werden kann, kommen der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test und im Anschluss die Bildung von Häufigkeitstabellen (Vier-Felder-Tafeln) mithilfe des Programms BMDP4F und deren Test zur Überprüfung auf signifikante Zusammenhänge mit dem McNemar- (=Chi-Quadrat-Test) und Fisher-Test zum Einsatz. Für die statistische Analyse wird der „PTA-Cutoff-Wert“ von 45 festgesetzt, als Mittelwert zwischen den PTA-Werten 50 und 40, da bei Hunden der PTA- Index für eine adäquate Analgesie bei 100-50 liegt, Schmerzen sollen von 50-40 und starke Schmerzen unter 40 bis 0 nachvollzogen werden können (MANSOUR et al. 2017). Die Abbildung 8 stellt diese klinische Interpretation grafisch dar.

Das Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ wird bei der Bewertung der statistischen Signifikanzen zugrunde gelegt, d.h. Ergebnisse mit $p \leq 0,05$ werden als statistisch signifikant angesehen. Wenn möglich, wird zusätzlich der exakte p-Wert angegeben.

Material und Methoden

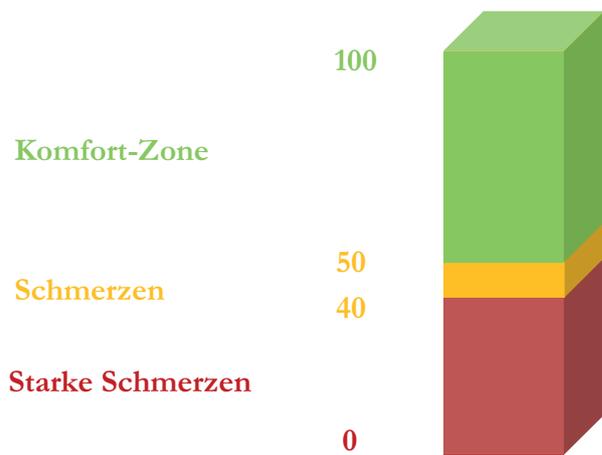


Abbildung 8: Die Abbildung zeigt die klinische Interpretation der PTA-Werte, dazu werden Informationen benutzt von Mansour et al. (2017) und Hernandez-Avalos et al. (2019).

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik der Biometrische Daten

Diese Studie umfasst Messdaten von insgesamt 56 Hunden. 10 weitere Hunde werden zwar mittels dem PTA Gerät gemessen, im weiteren Verlauf jedoch exkludiert: Bei vier Hunden der Kontrollgruppe ist das Gerät zu kurz am Patienten, um die benötigten sechs Minuten zur Auswertung zu erhalten und bei einem Hund wird der Messvorgang durch das Gerät nicht aufgezeichnet, sodass im Nachhinein nur ein leeres Datenblatt extrahiert wird. Die anderen fünf Hunde sind in den Studiengruppen, bei welchen die Messung intra operationem aufgrund mangelnder Signalqualität versagt.

4.1.1 Alter

Das mittlere Alter aller untersuchten Patienten liegt bei 5,57 Jahren ± 2.88 . Das älteste Tier ist 12, das jüngste Tier 1 Jahr. Tabelle 3 stellt das mittlere Alter mit der Standardabweichung, sowie den ältesten und den jüngsten Hund, getrennt nach den verschiedenen Studiengruppen und der Kontrollgruppe, sowie des gesamten Patientenguts dar. Die Abbildung 7 bildet dies in Form eines Balkendiagrammes ab.

Tabelle 3: Dargestellt ist die deskriptive Statistik in Bezug auf das Alter der Patienten (mittleres Alter der Tiere und Standardabweichung in Jahren, maximales und minimales Alter), unterteilt in Studiengruppen (je Gruppe n=11) und Kontrollgruppe (n=12). Zusätzlich ist das gesamte Patientengut (n=56) ohne Unterteilung in Gruppen, dargestellt.

Alter	Atropin + EDA (n=11)	Atropin ohne EDA (n=11)	Glycopyrrolat + EDA (n=11)	Glycopyrrolat ohne EDA (n=11)	Kontrollgruppe (n=12)	Gesamtes Patientengut (n=56)
Mittelwert	5.18	5.91	6.09	4.36	6.25	5.57
Standardabweichung	± 2.64	± 3.33	± 2.63	± 1.96	± 3.57	± 2.88
Minimum	1	1	2	2	1	1
Maximum	9	12	10	8	11	12

4.1.2 Gewicht

Das mittlere Gewicht aller untersuchten Patienten beträgt 31,45 kg mit einer Standardabweichung von $\pm 14,04$ kg. Das leichteste Tier hat 7,3 kg, das schwerste 68,5 kg. Tabelle 4 stellt das mittlere Gewicht mit der Standardabweichung, sowie den schwersten und den leichtesten Hund, getrennt nach den verschiedenen Studiengruppen und der Kontrollgruppe, sowie des gesamten Patientenguts dar. Abbildung 9 stellt dies in Form eines Balkendiagrammes dar.

Table 4: Dargestellt ist die deskriptive Statistik in Bezug auf das Gewicht der Patienten (mittleres Gewicht der Tiere, Standardabweichung, maximales und minimales Gewicht), unterteilt in Studiengruppen (jeweils n=11) und Kontrollgruppe (n=12). Zusätzlich ist das gesamte Patientengut (n=56) ohne Unterteilung in Gruppen, dargestellt

Gewicht	Atropin + EDA (n=11)	Atropin ohne EDA (n=11)	Glyco-pyrrolat + EDA (n=11)	Glyco-pyrrolat ohne EDA (n=11)	Kontrollgruppe (n=12)	Gesamtes Patientengut (n=56)
Mittelwert	30.19	33.36	33.25	30.90	29.72	31.45
Standardabweichung	± 20.32	± 12.78	± 14.29	± 10.32	± 12.91	± 14.04
Minimum	7.3	10,2	9,2	9	11,5	7,3
Maximum	68.5	57,0	55,0	45	58	68,5

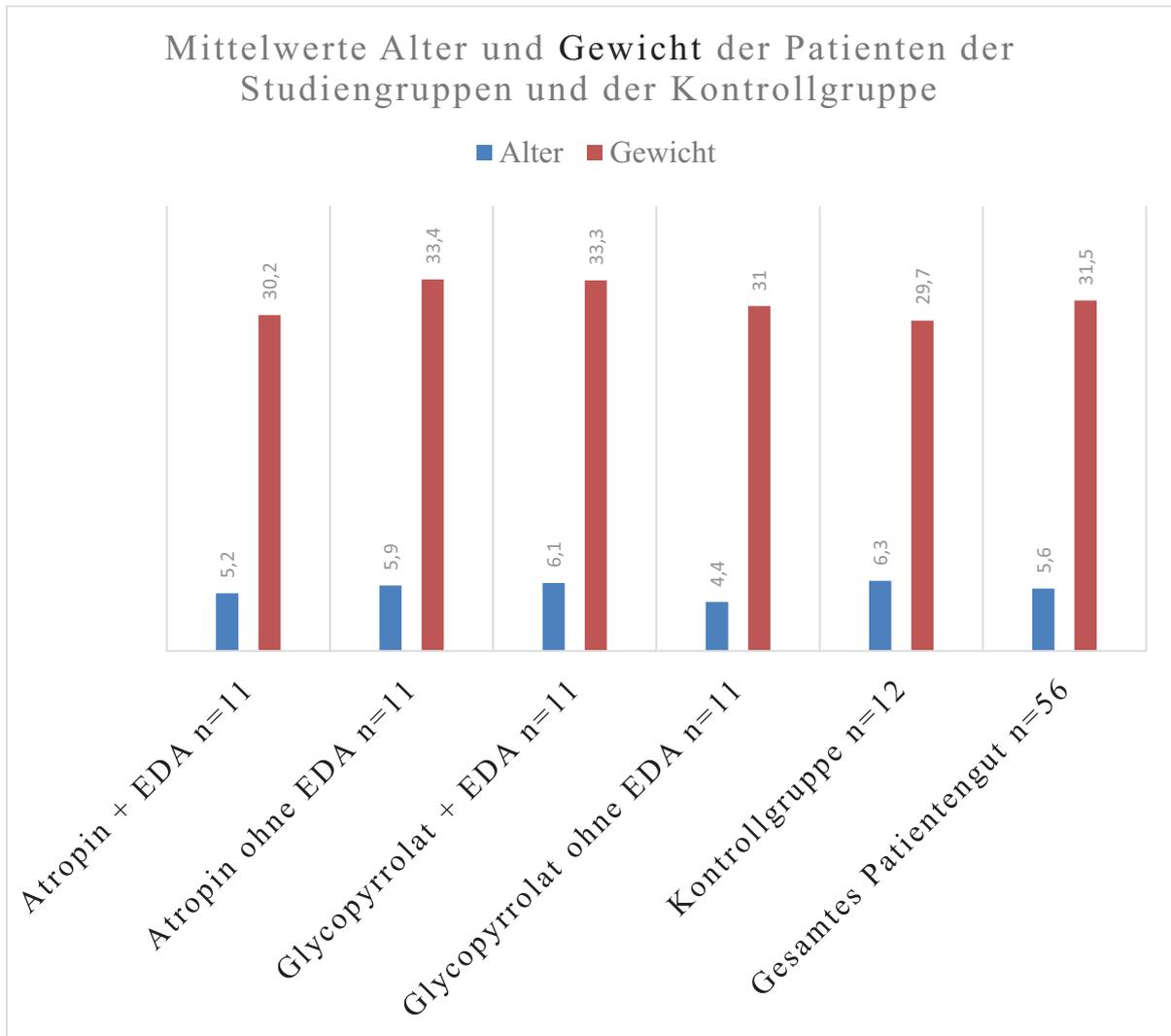


Abbildung 9: Grafisch werden die Mittelwerte von Alter und Gewicht der Patienten, unterteilt in die einzelnen Studiengruppen (je Gruppe n=11) der Kontrollgruppe (n=12) und am Ende für das gesamte Patientengut (n=56) in Form eines Balkendiagrammes dargestellt.

4.1.3 Geschlecht

Im gesamten Patientengut gibt es 29 (51,8 %) weibliche und 27 (48,2 %) männliche Tiere, damit ist das Patientengut in Bezug auf das Geschlecht annähernd ausgeglichen. Die Hälfte der Tiere im gesamten Patientengut sind kastriert, davon sind 25 % weiblich und 25 % männlich. In Abbildung 10 ist die Geschlechterverteilung nach Studiengruppen, Kontrollgruppe und dem gesamten Patientengut dargestellt in Form gestapelter Balkendiagramme zu sehen.

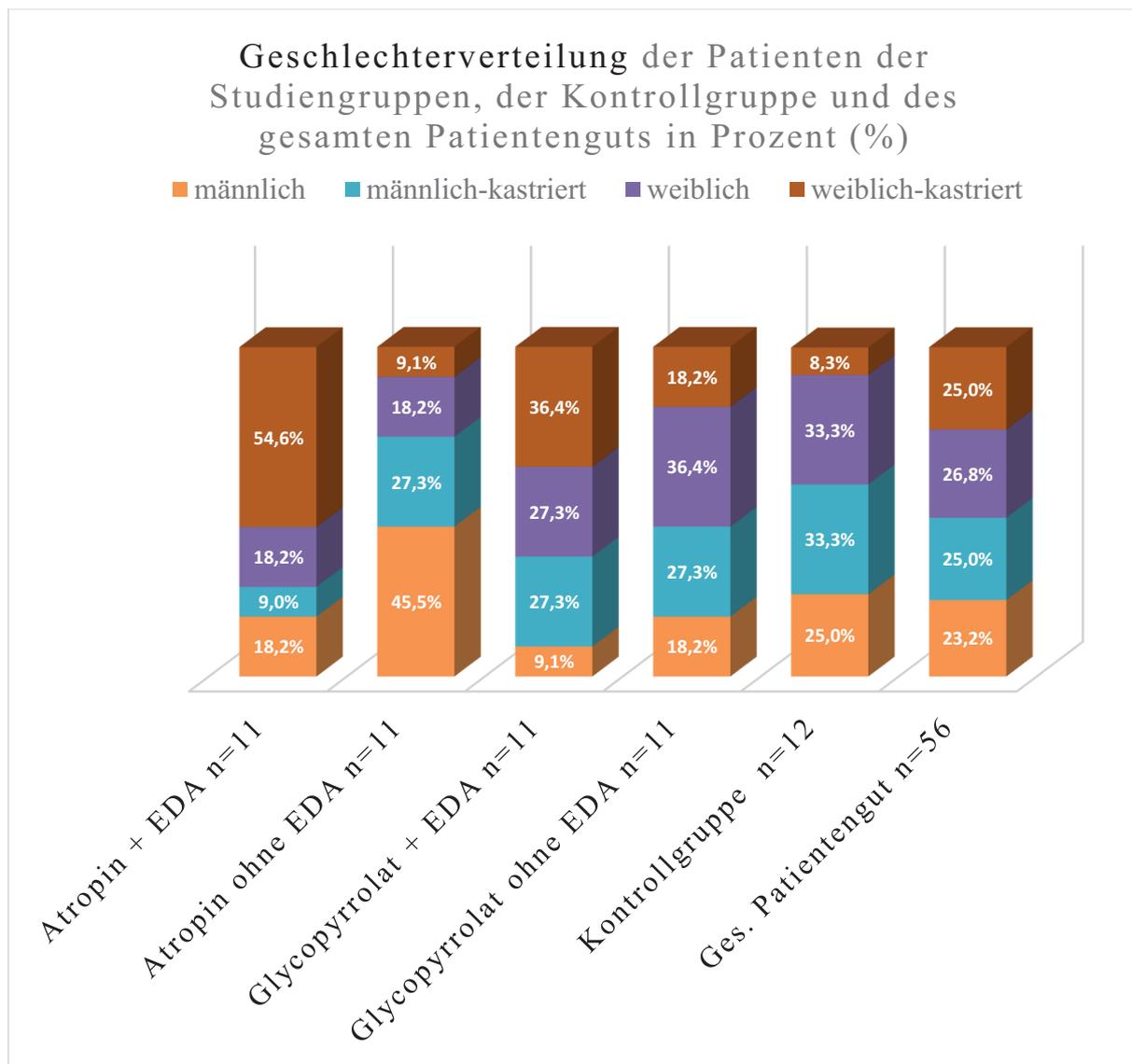


Abbildung 10: Dargestellt ist die Geschlechterverteilung in Prozent (%), jeweils getrennt für die Studiengruppen (jeweils mit n=11), die Kontrollgruppe (n=12) und das gesamte Patientengut (n=56) in Form gestapelter Balkendiagramme.

4.1.4 Rassen

Das untersuchte Patientengut stellt folgende Hundepopulation (Abbildung 11) dar: zwölf Mischlinge (7,3-55 kg KGW), sechs Labrador-Retriever, vier Beagle, vier Dobermänner, drei Berner Sennenhunde, zwei Neufundländer, zwei Malinois, zwei Gordon Setter, zwei Jack Russel Terrier und neunzehn weitere Rassen mit jeweils einem Tier (Kavkazskaia Ovtcharka, Elo, Rottweiler, Appenzeller Sennenhund, Australian Shepherd, Border Collie, Flat Coated Retriever, Hirtenhund-Mix, Leonberger, Saarlooswolfshund, Whippet, Akita Inu, Airedale-Terrier, Foxhound, Polski Ow. Podhalanski, Hovawart, Boxer, American Staffordshire Terrier, Weimaraner).

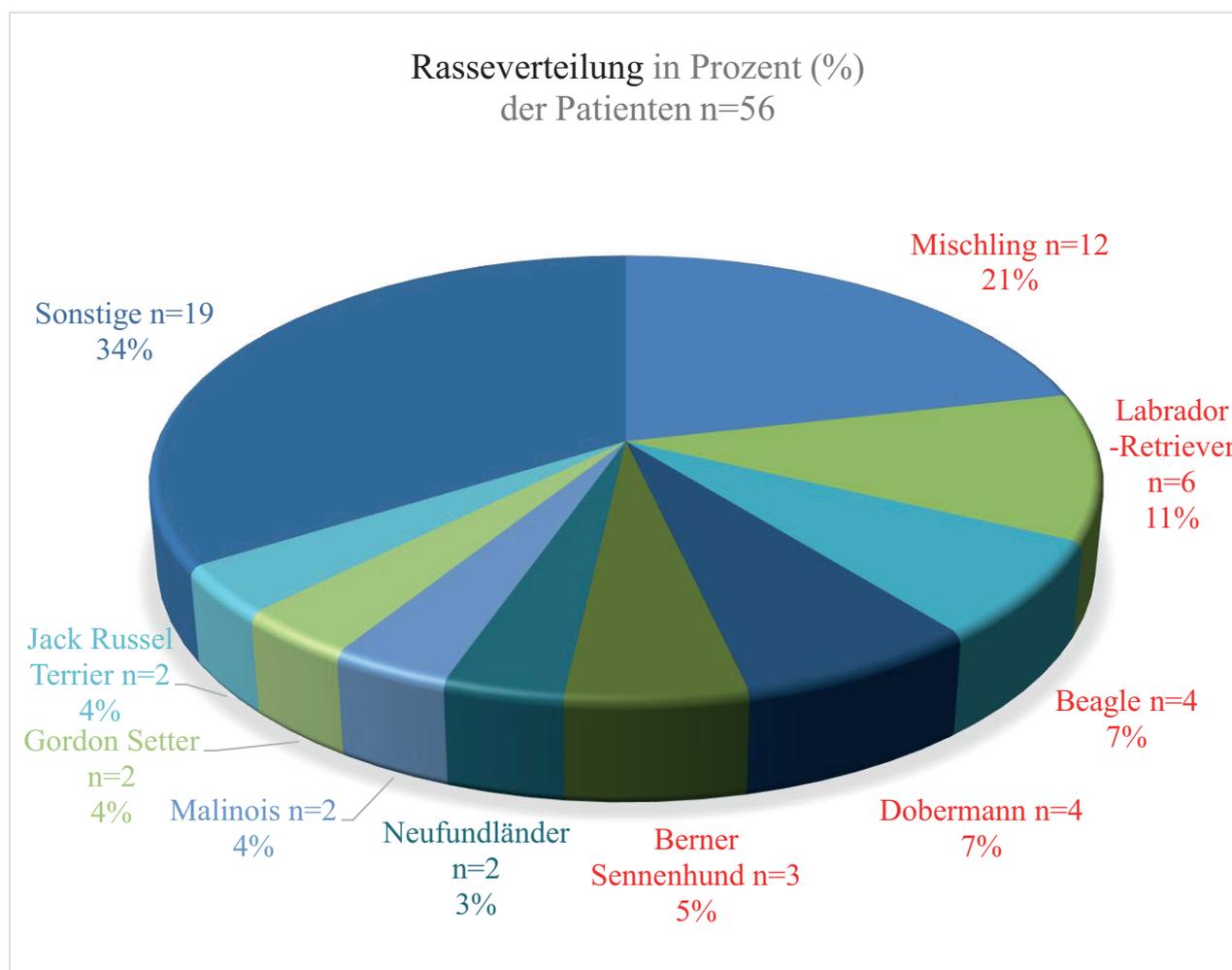


Abbildung 11: Dargestellt ist die Rasseverteilung in Prozent (%) in Form eines Kreisdiagrammes des gesamten Patientenguts mit n=56.

4.2 Grundlagen zur PTA Auswertung

Jedes „Event“ wird **10 Sekunden zuvor und 60 Sekunden danach** gemessen.

Daraus können zwei unterschiedliche Anfangswerte generiert werden. Der „PTA-Cut-off-Wert“ wird, wie bereits in der Statistischen Methodenbeschreibung erwähnt, bei 45 gesetzt. Alle Werte über 45 werden damit automatisch auf null gesetzt und werden nicht in die Studie inkludiert. Gerechnet wird dann mit der Formel

1 Sekunde x PTA-Wert unter 45

$$= 1 \text{ sec} - (\text{PTA-Wert} - 45)$$

$$= 1 \text{ sec} \times (45 - \text{PTA-Wert})$$

Somit wird die **Area Under the Curve (AUC) < 45** bestimmt, und zwar getrennt für jedes einzelne Tier in jedem einzelnen Event. AUC45 steht also hier für alle Werte, die unter 45 liegen. Angefangen zu zählen wird hier auch erst ab dem Wert 45, dem hingegen wird bei der **AUCind** für jedes Tier bei jedem Event ein individueller Ausgangswert, errechnet aus den zehn Sekunden Vorlaufzeit bis zum Event als Startpunkt, eingesetzt und damit wird bei diesem Datensatz nicht nur die Fläche unter 45, sondern die Fläche unter dem individuellen Ausgangswert errechnet. Damit erklärt sich die Häufung am Nullpunkt. Man kann auch zusätzlich die negative Fläche berechnen, also wieviel bis zum Erreichen des PTA-Wertes 45 gefehlt hat, somit hat man keine Häufung am Nullpunkt, jedoch werden dadurch zu viele Daten produziert, die nicht relevant und damit nicht zielführend sind.

AUC45: Fläche unter der 45-Punkte-Linie (=Fläche unter dem „PTA-Cut-off-Wert“ von 45)

$$= (45 - \text{Werte} \leq 45) \times \text{Länge des Intervalls}$$

AUCind: Fläche unter dem individuellen Ausgangswert zu Beginn des Events

$$= (\text{Ausgangswert} - \text{alle Werte im Intervall}) \times \text{Länge des Intervalls}$$

4.3 Zweifaktorielle Varianzanalyse – Unterschiede der Parasympatholytika und der Epiduralanästhesie

Die gesammelten PTA-Werte zeigen in der Datenbeschreibung eine rechtsschiefe Verteilung, weswegen es zu einer Häufung an derselben Stelle – in dem Fall dem Nullpunkt – kommt. Deswegen kann keine logarithmische Transformation durchgeführt werden, weshalb die Daten wurzeltransformiert werden, und es wird ein nicht logarithmisches oder parametrisches

Verfahren als globaler Vergleich zur Bestätigung der wurzeltransformierten p-Werte durchgeführt, was im vorliegenden Fall der Kruskal-Wallis-Test ist. Die Wurzeltransformation (=monotone Transformation) wird durchgeführt, um der Normalverteilung ein wenig näher zu kommen. Dies gelingt nicht ganz, da die Häufung am Nullpunkt bestehen bleibt.

Liegt ein signifikanter p-Wert in der zweifaktoriellen Varianzanalyse vor, so muss der Mittelwert im Datensatz betrachtet werden. Je größer der Mittelwert, desto größer ist die Fläche AUC und die Fläche wird umso größer, je tiefer der PTA-Wert sinkt. Hier sei noch einmal erwähnt, dass bei AUC45 nur der Flächenwert unter der Grenze des PTA-Wertes 45 bekannt ist. Bei AUCind ist die ganze Fläche, von der Vorlaufzeit bis zum letzten PTA-Wert bekannt. Errechnet werden diese beiden Flächen jeweils nach Gruppen, Tier und Eventart getrennt und zwar sowohl für den sekundlich gemessenen (Tabelle 5 und 6), als auch für den gemittelten PTA-Wert (Tabelle 7 und 8).

Zur Wiederlegung der Nullhypothese, dass kein Unterschied, zwischen den Parasympatholytika (Parasymp.) Atropin und Glycopyrrolat und auch nicht zwischen einer Narkose mit einer epiduralen Anästhesie (EDA) oder ohne bestehe, wird eine zweifaktorielle Varianzanalyse durchgeführt. Gleichwohl wird untersucht, ob es eine Wechselwirkung untereinander gibt.

Die wurzeltransformierte zweifaktorielle Varianzanalyse und der Kruskal-Wallis-Test der Area Under the Curve unter der 45 Punkte Linie (AUC 45) des sekundlichen PTA Wertes (Tabelle 5) zeigt: Die Wirkung beziehungsweise der Unterschied zwischen einer Narkose mit oder ohne epiduraler Anästhesie hängt bei **Event 3** (Hautinzision) bei Gabe des Parasympatholytikums vom Parasympatholytikum selbst ab, da die Wechselwirkung signifikant ($p = 0,048$) ist. Zusätzlich ist sichtbar, dass das Unterlassen einer epiduralen Anästhesie einen stärkeren Effekt ($p = 0,026$) auf das Absinken der PTA-Werte hat, als die Gabe einer epiduralen Anästhesie. Bei diesem p-Wert gibt es jedoch keine signifikante Wechselwirkung, weshalb dieser Unterschied zwischen der (Nicht)-Gabe einer epiduralen Anästhesie nicht von der Wahl des Parasympatholytikums abhängt. Beide p-Werte sind jedoch als angedeutete Effekte zu sehen, da das Signifikanzniveau nur knapp erreicht wird. Unterstrichen wird der sichtbare Effekt des stärkeren Absinkens bei Nicht-Gabe einer epiduralen Anästhesie bei den **Events 4 (Sägen der Tibia), 5 (Pin), 6 (Loch bohren) und 8 (Carprofen)**, wenn auch bei keinem dieser signifikant ($p = 0,18$, $p = 0,16$, $p = 0,14$, $p = 0,15$) ist. Der Kruskal-Wallis-Test kann zwar keines der beiden signifikanten Ergebnisse selbst signifikant unterstreichen, unterstützt jedoch das Ergebnis des stärkeren Absinkens bei Nicht-Gabe der epiduralen Anästhesie näherungsweise ($p = 0,11$).

Tabelle 5: Resultate der wurzeltransformierten zweifaktoriellen Varianzanalyse und des Kruskal-Wallis-Tests der Area Under the Curve unter der 45 Punkte Linie (AUC 45) des sekundlichen PTA Wertes für n=44 Tiere (n=11 je Studiengruppe).

Event	Haupteffekte (p-Wert)		Wechselwirkung (p-Wert)	Kruskal-Wallis-Test p-Wert Parasymp. x EDA
	Parasymp.	EDA		
Gabe des Parasymp.	0,11	0,23	0,70	0,20
Gabe von Methadon	0,51	0,80	0,60	0,75
Hautinzision	0,88	0,25	0,048	0,24
Sägen der Tibia	0,96	0,18	0,22	0,48
Pin zum Schwenken	0,64	0,16	0,45	0,58
Schraubenloch bohren	0,14	0,14	0,17	0,25
Schraube setzen	0,47	0,026	0,47	0,11
Gabe von Carprofen	0,62	0,15	0,86	0,88

Die wurzeltransformierte zweifaktorielle Varianzanalyse und der Kruskal-Wallis-Test der Area Under the Curve unter dem individuellen Ausgangswert (AUCind) des sekundlichen PTA Wertes (Tabelle 6) zeigt: Bei Gabe des Parasympatholytikums Atropin kommt es auch bei der individuellen Fläche unter dem Ausgangswert zu einem stärkeren Abfallen der PTA-Werte als bei Glycopyrrolat, was bedeutet, dass Atropin einen stärkeren Effekt auf das Absinken der PTA-Werte hat als Glycopyrrolat, was zu einem signifikanten Unterschied ($p = 0,046$) zwischen Atropin und Glycopyrrolat führt. Auch hier unterstreicht der Kruskal-Wallis-Test nicht das Ergebnis. Da es jedoch keine signifikante Wechselwirkung gibt, hängt dieser Unterschied zwischen den Parasympatholytika nicht von der (Nicht-)Gabe der epiduralen

Anästhesie ab. Ein schwach angedeuteter Effekt des Unterschieds zwischen Gabe und Nicht-Gabe einer epiduralen Anästhesie ist bei **Event 2 (Methadon)**, **6 (Loch bohren)** und **7 (Schraube)** auszumachen, wenn auch nicht signifikant ($p = 0,16$, $p = 0,23$ und $p = 0,24$).

Tabelle 6: Resultate der wurzeltransformierten zweifaktoriellen Varianzanalyse und des Kruskal-Wallis-Tests der Area Under the Curve unter dem individuellen Ausgangswert (AUCind) des sekundlichen PTA Wertes für $n=44$ Tiere ($n=11$ je Studiengruppe).

Event	Haupteffekte (p-Wert)		Wechselwirkung (p-Wert)	Kruskal-Wallis-Test p-Wert Parasymp. x EDA
	Parasymp.	EDA		
Gabe des Parasymp.	0,046	0,94	0,44	0,25
Gabe von Methadon	0,90	0,17	0,12	0,18
Hautinzision	0,84	0,64	0,24	0,49
Sägen der Tibia	0,34	0,98	0,86	0,72
Pin zum Schwenken	0,42	0,62	0,49	0,78
Schraubenloch bohren	0,26	0,23	0,70	0,19
Schraube setzen	0,92	0,24	0,99	0,55
Gabe von Carprofen	0,78	0,35	0,82	0,83

Die wurzeltransformierte zweifaktorielle Varianzanalyse und der Kruskal-Wallis-Test der Area Under the Curve unter der 45 Punkte Linie des gemittelten PTA Wertes (Tabelle 7) zeigt: Auch bei den gemittelten PTA-Werten kommt zu einem stärkeren Abfall dieser PTA-Werte bei der Gabe von Atropin als bei Glycopyrrolat ($p = 0,045$). Da es keinen signifikanten p-Wert in der Wechselwirkung gibt, hängt dieser Unterschied zwischen den Parasympatholytika nicht von der (Nicht-)Gabe der epiduralen Anästhesie ab. Dies wird mittels dem Kruskal-Wallis-Test näherungsweise unterstrichen ($p = 0,14$). Gleichzeitig kommt es bei **Event 6 (Schraubenloch bohren)** zum umgekehrten Phänomen, da in dieser Gruppe bei diesem Event keines der Tiere in der Atropin-Gruppe unter die 45-Punkte-Linie fiel, ist bei diesem Event das Absinken der Werte bei den Glycopyrrolat-Gruppen signifikant ($p = 0,032$) höher als in den Atropin-Gruppen; dies bleibt jedoch unabhängig von der Gabe einer epiduralen Anästhesie. Auch dies wird, wenn auch nicht signifikant, jedoch näherungsweise vom Kruskal-Wallis-Test unterstrichen ($p = 0,15$). Bei **Event 4 (Sägen der Tibia)** und **7 (Schraube setzen)** ist zu sehen, dass bei der Nichtgabe der epiduralen Anästhesie die Fläche unter dem 45- Wert im Mittel höher ist, als bei Gabe der epiduralen Anästhesie, und das unabhängig von der Art des Parasympatholytikums. Hier ist also die Beeinflussung mittels (Nicht-)Gabe der epiduralen Anästhesie signifikant ($p = 0,025$ und $p = 0,034$). Auch bei **Event 3 (Hautinzision)** fällt der PTA-Wert bei einer Nichtgabe einer epiduralen Anästhesie im Vergleich zu den Werten mit epiduraler Anästhesie vermehrt ab, wenn auch nicht signifikant ($p = 0,09$). Der Kruskal-Wallis-Test unterstreicht auch hier nicht das Ergebnis.

Table 7: Resultate der wurzeltransformierten zweifaktoriellen Varianzanalyse und des Kruskal-Wallis-Tests der Area Under the Curve unter der 45 Punkte Linie des gemittelten PTA Wertes für n=44 Tiere (n=11 je Studiengruppe).

Event	Haupteffekte (p-Wert)		Wechselwirkung (p-Wert)	Kruskal-Wallis-Test p-Wert Parasymp. x EDA
	Parasymp.	EDA		
Gabe des Parasymp.	0,045	0,32	0,62	0,14
Gabe von Methadon	0,30	0,25	0,94	0,48
Hautinzision	0,81	0,09	0,24	0,37
Sägen der Tibia	0,90	0,025	0,26	0,20
Pin zum Schwenken	0,61	0,17	0,39	0,65
Schrauben-loch bohren	0,032	0,39	0,17	0,15
Schraube setzen	0,34	0,043	0,79	0,27
Gabe von Carprofen	0,90	0,30	0,49	0,34

Die wurzeltransformierte zweifaktorielle Varianzanalyse und der Kruskal-Wallis-Test der Area Under the Curve unter dem individuellen Ausgangswert des gemittelten PTA Wertes (Tabelle 8) zeigt: Auch bei den gemittelten PTA-Werten bei der individuellen Fläche unter dem Ausgangswert kommt es bei der Gabe des Parasympatholytikums Atropin zu einem stärkeren Abfall dieser PTA-Werte, als bei der Gabe von Glycopyrrolat ($p = 0,041$). Dies wird näherungsweise, wenn auch nicht signifikant, vom Kruskal-Wallis-Test unterstrichen ($p = 0,11$). Bei diesem p-Wert gibt es jedoch keine signifikante Wechselwirkung, weshalb dieser Unterschied zwischen den Parasympatholytika nicht von der (Nicht-)Gabe der epiduralen Anästhesie abhängt. Bei **Event 3 (Hautinzision)** ist ein Unterschied zu den vorherigen Ergebnissen sichtbar, nämlich die Werte sinken in den Gruppen der Nicht-Gabe der Epiduralanästhesie weniger stark als bei deren Gabe ($p = 0,033$). Hier gibt es keine signifikante Wechselwirkung, weshalb dieser Unterschied zwischen der Gabe und der Nicht-Gabe nicht von der Wahl des Parasympatholytikums abhängt. Demgegenüber steht das signifikante **Event 7 (Schraube setzen)** ($p = 0,05$) welches die Ergebnisse der vorherigen p-Werte widerspiegelt, nämlich, dass durch die Gabe der epiduralen Anästhesie die Werte weniger stark absinken, als wenn man diese nicht appliziert. Der Kruskal-Wallis-Test kann dies zwar nicht mit einer Signifikanz unterstreichen, unterstützt jedoch das Ergebnis des stärkeren Absinkens bei Nicht-Gabe der epiduralen Anästhesie näherungsweise ($p = 0,095$).

Da nur in den Gruppen ohne epidurale Anästhesie jeweils bei sieben von elf Patienten intraoperationem mindestens Ketamin 1mg/kg gegeben werden musste, ist der Effekt der Ketamin-Gabe in Bezug auf das Abfallen unter die PTA-Grenze von <45 von der Nicht-Gabe der epiduralen Anästhesie, jedoch nicht von der Auswahl des Parasympatholytikums abhängig ($p = 0,0001$, $p = 0,0009$, $p = 0,004$, $p = 0,001$). Der Kruskal-Wallis-Test bestätigt dies ($p = 0,01$, $p = 0,0013$, $p = 0,0012$, $p = 0,003$). Gleichwohl ist genau dieses Ergebnis aufgrund der mangelnden Vollständigkeit der Patientenzahlen nur eingeschränkt interpretierbar.

Tabelle 8: Resultate der wurzeltransformierten zweifaktoriellen Varianzanalyse und des Kruskal-Wallis-Tests der Area Under the Curve unter dem individuellen Ausgangswert des gemittelten PTA Wertes für n=44 Tiere (n=11 je Studiengruppe).

Event	Haupteffekte (p-Wert)		Wechselwirkung (p-Wert)	Kruskal-Wallis p-Wert Parasymp. x EDA
	Parasymp.	EDA		
Gabe des Parasymp.	0,041	0,51	0,78	0,11
Gabe von Methadon	0,83	0,92	0,56	0,95
Hautinzision	0,43	0,033	0,68	0,14
Sägen der Tibia	0,78	0,21	0,90	0,33
Pin zum Schwenken	0,84	0,62	0,89	0,93
Schrauben- loch bohren	0,89	0,33	0,99	0,79
Schraube setzen	0,25	0,05	0,34	0,095
Gabe von Carprofen	0,58	0,13	0,42	0,35

4.4 Dreifaktorielle Varianzanalyse – Untersuchung möglicher Wechselwirkungen

Zur Evaluierung, ob es einen Unterschied zwischen den Parasympatholytika Atropin und Glycopyrrolat, den unterschiedlichen „Events“ und bei Narkose mit oder ohne epiduraler Anästhesie gibt, wird eine dreifaktorielle Varianzanalyse durchgeführt. Wechselwirkungen zwischen diesen drei Haupteffekten untereinander und eine mögliche Dreifachwechselwirkung wird ebenso untersucht.

Die dreifaktorielle Varianzanalyse (Tabelle 9) zeigt, dass der Unterschied zwischen den Events am deutlichsten ist ($p < 0,0001$) und es signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen, die eine epidurale Anästhesie vor der Operation, und denen, die prä operationem keine, sondern erst postoperativ nach der Messung, eine Epiduralanästhesie erhalten haben, gibt ($p = 0,012$ und $p = 0,018$). Der Effekt der epiduralen Anästhesie ist jedoch nicht komplett homogen/gleich für alle Events, dieses Ergebnis ist jedoch als grenzwertig zu sehen ($p = 0,047$), da die Annahme einer Normalverteilung nur bedingt erfüllt ist. Deutlicher konnte dies bei der Betrachtung der PTA-Werte vor dem individuellen Ausgangswert sowohl bei der sekundlichen ($p = 0,055$), als auch bei der gemittelten Werte-Betrachtung ($p = 0,006$) gezeigt werden. Die Annahme der Normalverteilung bleibt jedoch nur bedingt erfüllt, und der p-Wert von 0,055 ist somit auch als grenzwertig zu sehen.

Es gab keine signifikante Wechselwirkung zwischen der epiduralen Anästhesie und dem Parasympatholytikum. Eine signifikante Wechselwirkung zwischen dem Event und dem Parasympatholytikum konnte nur bei der Betrachtung der gemittelten PTA-Werte mit der Area Under the Curve $<$ PTA 45 ($p = 0,030$) beobachtet werden, jedoch nicht bei den sekundlich gemessenen Werten, und ist damit auch als grenzwertig zu betrachten. Ebenso konnte kein Effekt zwischen den beiden Parasympatholytika nachgewiesen werden, genauso wie eine Dreifachwechselwirkung von epiduraler Anästhesie, dem Event und dem Parasympatholytikum.

Andere Effekte können auf Basis der vorliegenden Daten nicht nachgewiesen werden. Dies ist jedoch kein Beweis dafür, dass es nicht doch den geringsten Effekt gibt.

Tabelle 9: Dreifaktorielle ANOVA-mit Messwiederholungen bezüglich des Events für wurzeltransformierte Daten für n=44 Tiere (n=11 je Studiengruppe). (AUC45= Area Under the Curve <45 (Startpunkt ist der PTA-Wert von 45 und alles darunter); AUCind = individueller Ausgangswert (gemittelt aus 10 Sekunden Vorlaufzeit); EDA = epidurale Anästhesie; Parasymp. = Parasympatholytikum (Atropin oder Glycopyrrolat); PTA = Parasympathetic Tone Activity (-Wert); PTA sec. = PTA sekundlich gemessen)

Parameter	Linie	Haupteffekte (p-Werte)			EDA x Parasymp.	Event x Parasymp.	Event x EDA	Dreifachwechselwirkung (p-Wert)
		Parasymp.	EDA	Event				EDA x Event x Parasymp.
PTA sec.	AUC45	0,94	0,012	<0,0001	0,66	0,31	0,047	0,38
	AUCind	0,20	0,22	<0,0001	0,17	0,80	0,055	0,87
PTA gemittelt	AUC45	0,86	0,018	<0,0001	0,61	0,030	0,32	0,35
	AUCind	0,20	0,16	0,068	0,71	0,94	0,006	0,98

4.5 Friedman's Test - Unterschiede zwischen den Events

Aufgrund der Menge an Ergebnissen, sind die reinen Datenbeschreibungen für den Friedman's Test zur Ermittlung des Unterschieds zwischen den verschiedenen Events, getrennt nach den vier Studiengruppen, sowie unabhängig von den Gruppen im Anhang zu finden. Dabei werden keine Rangsummen erstellt, aber der geometrische Mittelwert in Verbindung mit den Streuungsparametern Quartile 1 und 3 sowie dem Minimum und dem Maximum.

Friedman's-Test getrennt nach Gruppen

Der Friedman's Test wird durchgeführt, um einen möglichen Unterschied zwischen den Events im Mittel zu erkennen. Ist der p-Wert signifikant, so ist ein Unterschied sichtbar.

In der Gruppe, die das Atropin und eine epidurale Anästhesie erhalten hat, sind nicht alle Events im Mittel gleich (Tabelle 10) ($p = 0,0002$ für AUC45 und $p = 0,00011$ für AUCind). Gleiches gilt für die Gruppe, die Glycopyrrolat und eine epidurale Anästhesie erhalten hat ($p = 0,0029$ für AUC45 und $p = 0,0001$ für AUCind). Beim gemittelten PTA-Wert (Tabelle 11) kann dies sowohl bei der Gruppe, die Atropin und eine epidurale Anästhesie ($p = 0,0010$ für AUC45) erhalten haben, als auch für die ohne epidurale Anästhesie ($p = 0,003$) gezeigt werden. Somit kann die Nullhypothese verneint werden.

Tabelle 10: Friedman's Test getrennt nach Gruppen ($n=11$ je Studiengruppe) für den sekundlich gemessenen PTA-Wert.

Parasympatholytikum	EDA	Linie	p-Wert
Atropin	Ja	AUC45	0,0002
		AUCind	0,00011
	Nein	AUC45	0,0147
		AUCind	0,924
Glycopyrrolat	Ja	AUC45	0,0029
		AUCind	0,0001
	Nein	AUC45	0,2018
		AUCind	0,9168

Tabelle 11: Friedman's-Test getrennt nach Gruppen (n=11 je Studiengruppe) für den gemittelten PTA-Wert.

Parasympatholytikum	EDA	Linie	p-Wert
Atropin	Ja	AUC45	0,0010
		AUCind	0,0131
	Nein	AUC45	0,003
		AUCind	0,231
Glycopyrrolat	Ja	AUC45	0,2130
		AUCind	0,0175
	Nein	AUC45	0,0862
		AUCind	0,6966

Friedman's-Test für alle Gruppen zusammen

Zur Darstellung eines möglichen Unterschiedes zwischen den Events über alle Gruppen hinweg wird ebenfalls der Friedman's Test genutzt. Sollte der p-Wert signifikant sein, so ist hier, unabhängig von den einzelnen Studiengruppen, ein Unterschied zwischen den Events nachweisbar.

Sowohl bei den PTA Werten, welche sekundlich (Tabelle 12), als auch bei denen die gemittelt gemessen (Tabelle 13) werden, konnte bei den PTA-Werten von der AUC <45 ($p < 0,0001$ und $p < 0,0001$), als auch bei den PTA-Werten vom individuellen Ausgangswert ($p < 0,0001$ und $p = 0,0028$) ein Unterschied zwischen den Events unabhängig von den Gruppen nachgewiesen werden und damit die Nullhypothese erneut verneint werden.

Table 12: Friedman's Test für die sekundlich gemessenen PTA-Werte, unabhängig von der Studiengruppe (n=44).

Linie	p-Wert
AUC45	< 0,0001
AUCind	< 0,0001

Table 13: Friedman's Test für die gemittelten PTA-Werte, unabhängig von der Studiengruppe (n=44).

Linie	p-Wert
AUC45	< 0,0001
AUCind	0,0028

4.5.1 Box-Plots

Um signifikante Unterschiede zwischen den Events unterscheiden zu können, werden Box-Plots erstellt. Diese zeigen insbesondere, welches der Events besonders nach oben (da 45 Punkte Linie hier = 0) abweicht.

Die y-Achse der Box-Plots gibt den PTA-Wert x Sekunde an, das heißt hohe Werte bei den AUC45 Box-Plots sind mit wenigen hohen oder vielen kleinen Ausschlägen unter den PTA-Wert < 45 oder auch mit einer Mischung aus beidem zu erklären. Wenn der Median und die Box hoch sind, so ist die Rangsumme im Umkehrschluss hoch und es können signifikante Unterschiede sichtbar gemacht werden. Boxen die auf der Nulllinie (= nicht unter die 45 Punkte Linie) liegen, bedeuten, dass dort kein PTA-Wert unter der 45 lag. Wenn der Median auf der Nulllinie liegt bedeutet das, dass $\frac{3}{4}$ der gemessenen Tiere nicht unter die 45 gefallen sind. Liegt der Median weiterhin auf der Nulllinie und es ist eine Box darüber zu finden, so ist die Hälfte der Tiere nicht unter die 45 gefallen.

Bei der Betrachtung des Box-Plots der Fläche unter der 45 Punkte-Linie über alle Gruppen hinweg der sekundlich gemessenen PTA-Werte (Abbildung 12), sieht man als auffälliges Event

über alle Gruppen hinweg die Gabe des Opioids Methadon. Ebenso ist die Gabe des Parasympatholytikums signifikant. Das Einsetzen des Pins führt zu stärkeren Reaktionen als das Sägen des Knochens oder die Hautinzision.

Betrachtet man hingegen alle Werte ab dem individuellen Ausgangswert (Abbildung 13) so sind auch hier die Gaben von Medikamenten wie das Nichtsteroidale Antiphlogistikum Carprofen und das Opioid Methadon als signifikant zu benennen. Die Gabe des Parasympatholytikums fällt hier im Vergleich zum AUC45 schwächer aus. Auch hier ist wieder die deutliche Reaktion auf das Setzen und Drehen des Pins sichtbar, ebenso das Sägen des Knochens und das Bohren eines Schraubenlochs.

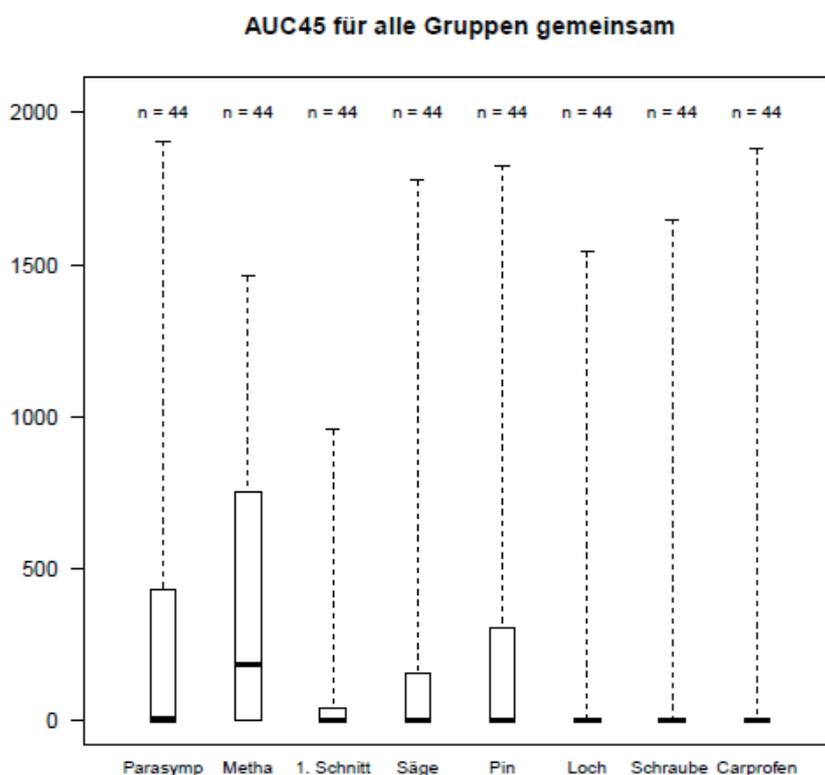


Abbildung 12: Box-Plot für AUC 45 über alle Gruppen hinweg (n=44 Tiere) für sekundliche gemessene PTA-Werte bei allen Events (Gabe des Parasympatholytikums (= Parasymp.), Gabe von Methadon (= Metha), die Hautinzision (=1.Schnitt), das Sägen der Tibia (=Säge), das Setzen des Pins und Schwenken der Tibia (=Pin), das Bohren des Schraubenlochs (=Loch), das Setzen der Schraube (=Schraube) und die Gabe des Carprofens (=Carprofen)).

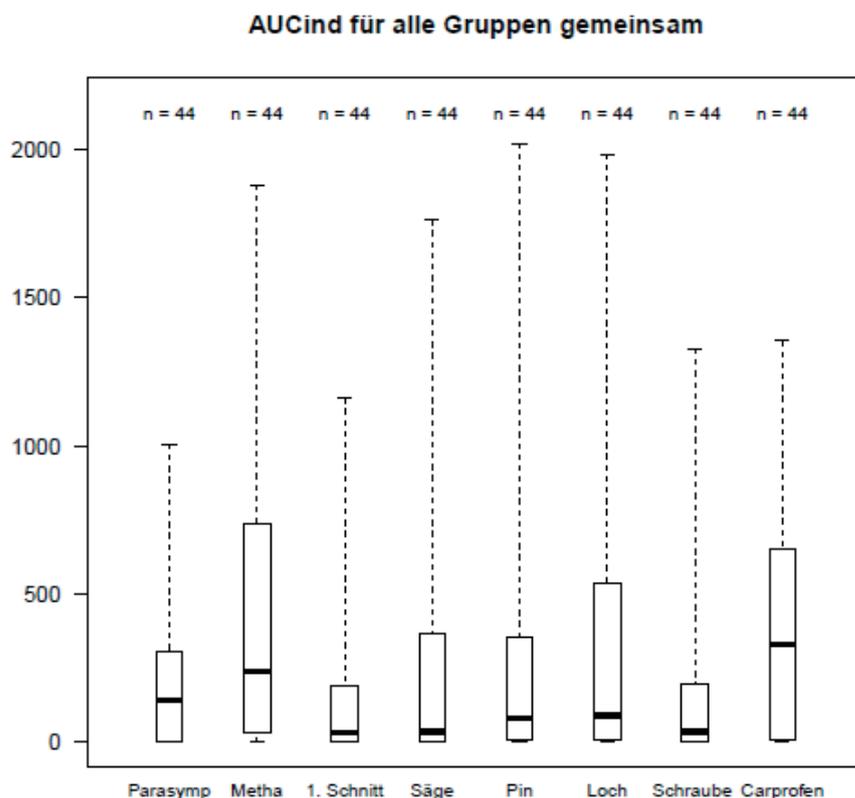


Abbildung 13: Box-Plot für AUC individuell über alle Gruppen (n= 44 Tiere) hinweg für sekundlich gemessene PTA-Werte bei allen Events (Gabe des Parasympatholytikums (= Parasymp.), Gabe von Methadon (= Metha), die Hautinzision (=1.Schnitt), das Sägen der Tibia (=Säge), das Setzen des Pins und Schwenken der Tibia (=Pin), das Bohren des Schraubenlochs (=Loch), das Setzen der Schraube (=Schraube) und die Gabe des Carprofens (=Carprofen)).

Vergleicht man exemplarisch an zwei Box-Plots die Reaktionen der sekundlich gemessenen PTA-Werte von Atropin (Abbildung 14) und Glycopyrrolat (Abbildung 15) bei epiduraler Anästhesie so fällt auf, dass bei Atropin ein deutlich stärkeres Abfallen unter die 45 Punkte-Linie als bei einer Glycopyrrolat-Gabe nachzuvollziehen ist. Auch hier ist die starke Reaktion von Methadon weiterhin nachzuvollziehen.

Die stärkste Abnahme unter die 45 Punkte-Linie ist also bei der Gabe des Opioids zu beobachten, weiterhin rufen starke Reaktionen und damit ein Abfallen der Kurve, unabhängig ob unter die 45 Punkte Linie oder nicht, die Gabe des Parasympatholytikums, die Gabe des Nichtsteroidalen Antiphlogistikums Carprofen und das Setzen und Drehen des Pins hervor.

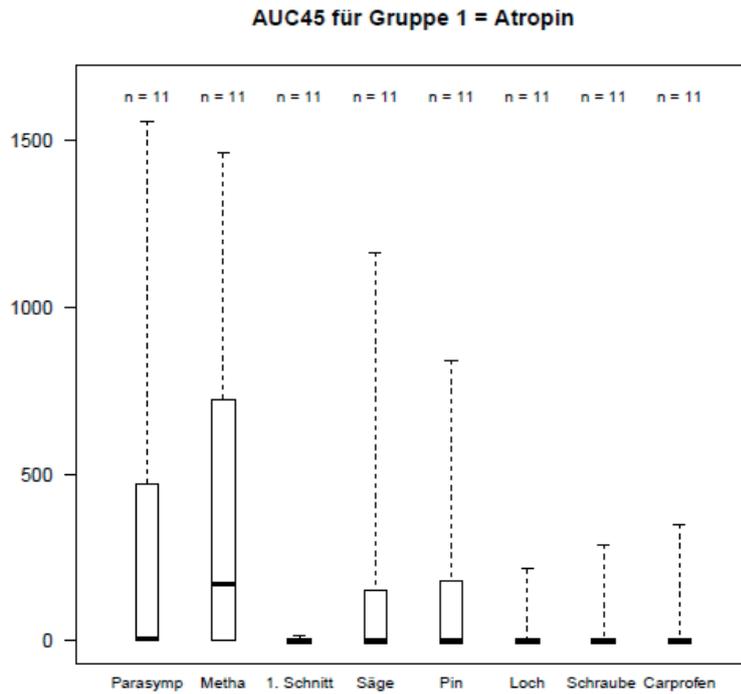


Abbildung 14: Box-Plot für die Gruppe Atropin mit epiduraler Anästhesie (n=11 Tiere) bei sekundlich gemessenen Werten für AUC45 bei allen Events (Gabe des Parasympatholytikums (= Parasymp.), Gabe von Methadon (= Metha), die Hautinzision (=1.Schnitt), das Sägen der Tibia (=Säge), das Setzen des Pins und Schwenken der Tibia (=Pin), das Bohren des Schraubenlochs (=Loch), das Setzen der Schraube (=Schraube) und die Gabe des Carprofens (=Carprofen)).

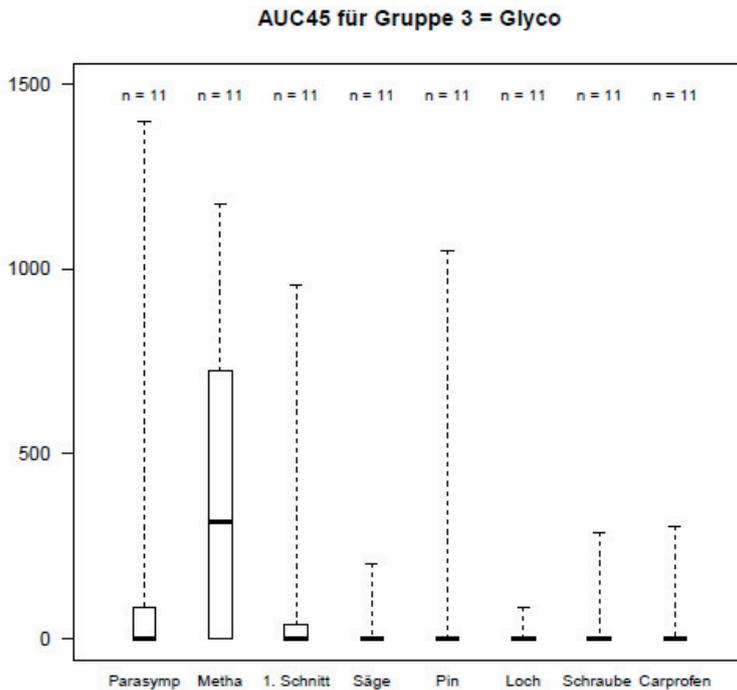


Abbildung 15: Box-Plot für die Gruppe Glycopyrrolat mit epiduraler Anästhesie (n=11 Tiere) bei sekundlich gemessenen Werten für die AUC45 bei allen Events (Gabe des Parasympatholytikums (= Parasymp.), Gabe von Methadon (= Metha), die Hautinzision (=1.Schnitt), das Sägen der Tibia (=Säge), das Setzen des Pins und Schwenken der Tibia (=Pin), das Bohren des Schraubenlochs (=Loch), das Setzen der Schraube (=Schraube) und die Gabe des Carprofens (=Carprofen)).

Bei Betrachtung der Reaktionen von Atropin (Abbildung 16) und Glycopyrrolat (Abbildung 17) ohne präoperative Epiduralanästhesie (EDA) der sekundlich gemessenen PTA-Werte, fällt auf, dass auch hier bei Atropin ein deutlich stärkeres Abfallen unter die 45 Punkte-Linie als bei einer Glycopyrrolat-Gabe nachzuvollziehen ist. Auch die Gabe von Methadon ist weiterhin wie bereits zuvor mit einem Absinken unter die 45-Punkte-Linie der PTA-Werte nachzuvollziehen. Insgesamt fällt auf, dass bei fast jedem Schritt der im PTA-Gerät vermerkt wird, eine geringe Reaktion bei den Tieren ohne Epiduralanästhesie im Vergleich zu den Tieren, welche eine Epiduralanästhesie erhalten haben, auffällt. Wie auch bei den vorherigen Boxplots löst das Setzen und Drehen des Pins zum Schwenken der Tibia, aber auch das Sägen der Tibia die stärksten Reaktionen aus. Die stärksten Reaktionen hierfür sind in der Gruppe der

Glycopyrrolat ohne EDA nachzuvollziehen. Bei dieser Gruppe ist auch eine Reaktion auf das Eindrehen der Schraube in den Knochen zu vermerken.

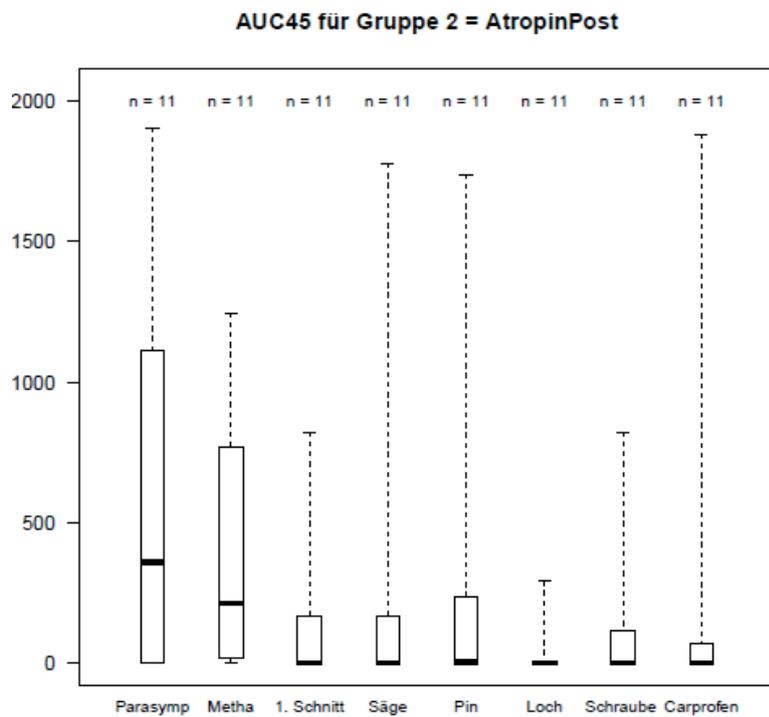


Abbildung 16: Box-Plot für die Gruppe Atropin ohne präoperative epiduraler Anästhesie (n=11 Tiere) bei sekundlich gemessenen Werten für die AUC45 bei allen Events (Gabe des Parasympatholytikums (= Parasymp.), Gabe von Methadon (= Metha), die Hautinzision (=1.Schnitt), das Sägen der Tibia (=Säge), das Setzen des Pins und Schwenken der Tibia (=Pin), das Bohren des Schraubenlochs (=Loch), das Setzen der Schraube (=Schraube) und die Gabe des Carprofens (=Carprofen)).

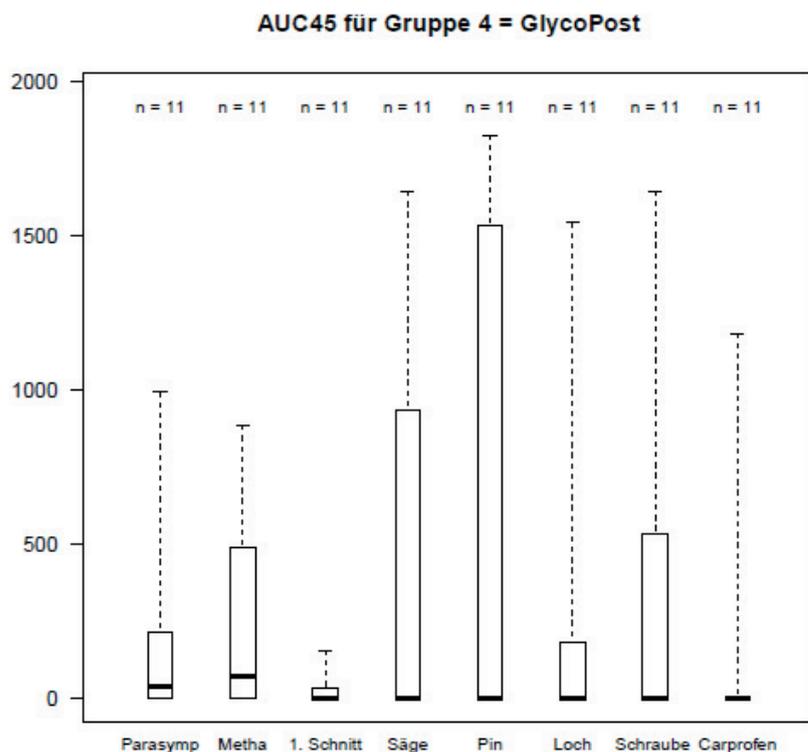


Abbildung 17: Box-Plot für die Gruppe Glycopyrrolat ohne präoperative epiduraler Anästhesie (n=11 Tiere) bei sekundlich gemessenen Werten für die AUC45 bei allen Events (Gabe des Parasympatholytikums (= Parasymp.), Gabe von Methadon (= Metha), die Hautinzision (=1.Schnitt), das Sägen der Tibia (=Säge), das Setzen des Pins und Schwenken der Tibia (=Pin), das Bohren des Schraubenlochs (=Loch), das Setzen der Schraube (=Schraube) und die Gabe des Carprofens (=Carprofen)).

4.6 Auszählung der EKG-Messungen

Zur Evaluation der Aussagekraft des PTA-Monitors wird die Auszählung der Herzfrequenz des PTA-Gerätes untersucht. Im Detail soll geprüft werden, ob es zu falsch hohen Auszählungen kommt und wenn ja, wie oft dies geschieht. Die Herzfrequenz des EKG's des PTA-Monitors wird hierfür mit der Herzfrequenz des EKG's am SurgiVet[®] verglichen (Tabelle 14 und Abbildung 18) - sofern diese mit der dargestellten Pulsfrequenz am SurgiVet[®] korreliert, um keine Messfehler im Vergleich zu erhalten. Um dies sichtbar zu machen, muss eine Bedingung formuliert werden, was als „falsch hoch“ zählt und was im Rahmen der Herzfrequenz-Varianz

zweier unterschiedlicher Messinstrumente und deren Zeitverzögerung, liegt. Abbildungen 19 und 20 dienen als Beispiel.

Die **Bedingung zur Detektierung** einer falsch-hohen Messung ist die **Abweichung** der Herzfrequenz **um mindestens das 1,5fache** zwischen beiden EKG-Messungen.

Exemplarisch sei hier eine Herz- und Pulsfrequenz von 60 Schlägen pro Minute genannt, angezeigt durch den SurgiVet[®], die Bedingung zur Detektierung einer „falsch hohen“ Herzfrequenz des EKG's am PTA-Gerät wäre nun eine dort angezeigte Herzfrequenz von mindestens 90 Schlägen pro Minute zum selben Messzeitpunkt.

Zu Beginn wird dabei weder Rücksicht auf die Gruppen, noch auf die verschiedenen Events genommen, daher werden alle Tiere über die gesamte Messperiode hinweg verglichen.

Bei über der Hälfte der Studientiere (24 Hunde) hat das Gerät zu keinem Zeitpunkt die Bedingung zur Detektierung einer falsch-hohen Messung auslösen können (Tabelle 14 und Abbildung 18). Die Herzfrequenz des EKG's des PTA-Gerätes und die Herzfrequenz des SurgiVet[®] stimmen damit über die gesamte Messperiode überein. Weitere 9 Tiere (Abbildung 17) werden lediglich 20 Sekunden lang falsch hoch gemessen. Bei 6 Tieren können unter einer Minute, bezogen auf die komplette Messperiode, falsch hohe Werte nachvollzogen werden; lediglich bei 4 Tieren wird über eine Minute falsch gemessen. Die höchste Falsch-Messperiode liegt bei 223 Sekunden. Die Durchschnittsanzahl von falsch hoch gemessenen Werten lag bei 46 Sekunden, sofern man nur die falsch hoch gemessenen Tiere betrachtet; inkludiert man jedoch alle 44 Tiere, so ergibt sich eine durchschnittliche Sekundenzahl von 20,9 Sekunden, bezogen auf die gesamte Messperiode pro Tier.

Tabelle 14: Dargestellt ist die Messung der Herzfrequenz über die gesamte Messperiode und die Darstellung des Durchschnitts (\emptyset) der zu hoch gemessenen Tiere.

n = Richtig gemessene Tiere	n= Zu hoch gemessene Tiere
24	20
\emptyset n= Sekunden, der zu hoch gemessenen Tiere	
46	

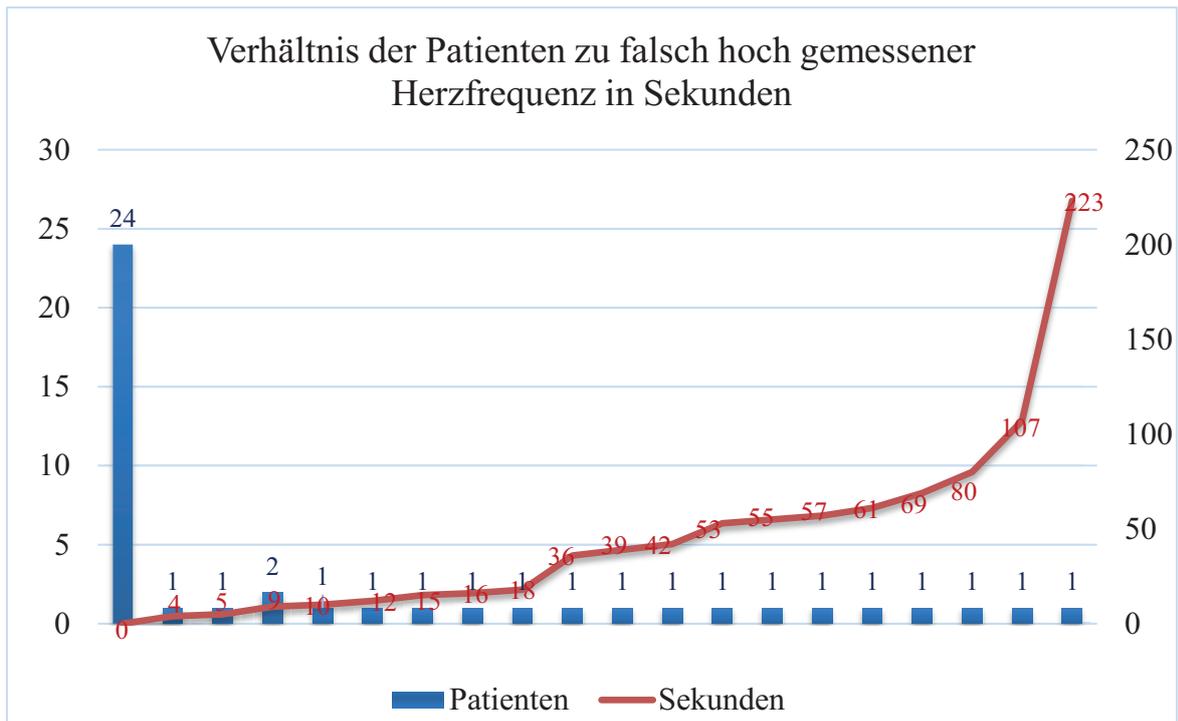


Abbildung 18: Dargestellt ist ein Verbund-Diagramm zur Darstellung der Häufigkeit der „falsch-hoch“ gemessenen Tiere (bei n=44 Tieren) im Verhältnis zur Anzahl der „falsch-hoch“ gemessenen Sekunden. Zu sehen ist beispielsweise, dass 24 Tiere niemals „falsch hoch“ gemessen werden, bei zwei Tieren wird jeweils 9 Sekunden lang „falsch hoch“ gemessen und die längste Zeit, in der das PTA-Gerät „falsch hoch“ gemessen hat, sind 223 Sekunden und dies tritt bei genau einem Tier auf.

Ergebnisse

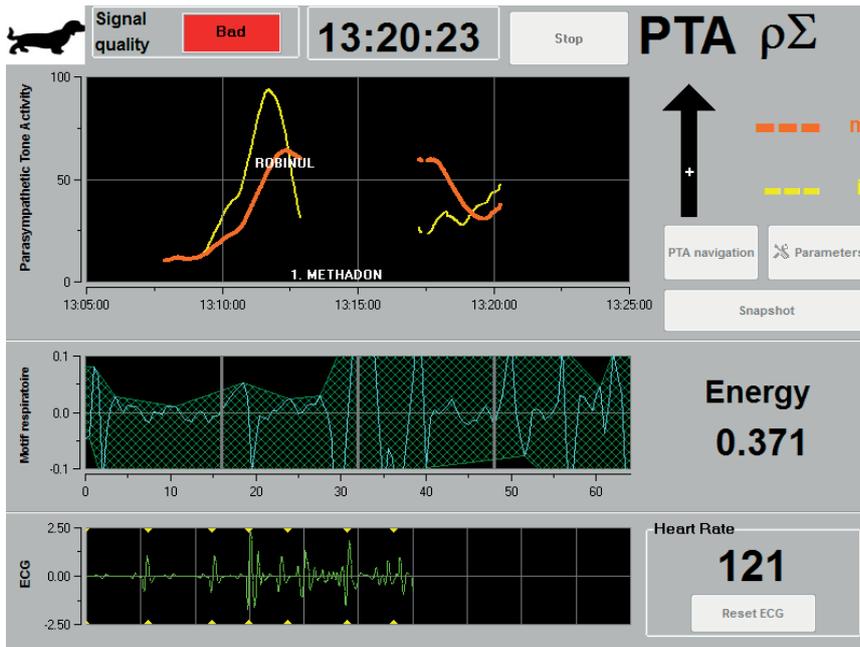


Abbildung 19: Darstellung im Expert-Mode, Signalverlust als gerade ein monopolares Hochfrequenz (HF) - Chirurgiegerät während der Operation benutzt wird und damit einhergehender vermeintlicher Tachykardie, zusätzlich ist zuvor die Reaktion auf Glycopyrrolat oder Methadon, mit einem damit verbundenem Kurvenabfall, sichtbar.



Abbildung 20: Dargestellt ist das falsch hohe Auszählen der Herzfrequenz, da die T-Wellen zusätzlich als QRS-Komplex gezählt werden im Expert-Mode. Daraus ergibt sich eine vermeintliche Tachykardie.

Ergebnisse

Zur Aufschlüsselung ob es vor allem bei einem Event zu Fehlmessungen kommt, wird nun über alle Gruppen hinweg (n=44), jedoch getrennt nach Events verglichen. Daher beträgt hier die maximal mögliche Anzahl an falsch gemessenen Sekunden 61 (Event-Start und folgende 60 Sekunden).

Trennt man die Tiere nach Events auf, so können vor allem bei der Gabe von Medikamenten falsch hohe Werte beobachtet werden. Im Mittel werden 38,9 Hunde mit einer Standardabweichung von $\pm 2,7$ von insgesamt 44 Hunden korrekt gemessen. Am Häufigsten richtig gemessen hat das PTA-Gerät beim Setzen und Drehen des Pins mit 42 von 44 Hunden (Tabelle 15), am seltensten richtig gemessen hat das Gerät bei der Gabe von Methadon und Carprofen mit 35 von 44 Hunden. Der Mittelwert der Dauer der zu hoch gemessenen PTA-Werte in Sekunden liegt bei 20,3 mit einer Standardabweichung von $\pm 10,1$. Das Minimum liegt bei 5,6 und das Maximum bei 35 Sekunden.

Tabelle 15: Dargestellt ist die Messung der Herzfrequenz durch das PTA-Gerät, unterteilt in die Anzahl der richtig gemessenen Tiere und in die zu hoch gemessenen Tiere, sowie der Dauer der zu hoch gemessenen Werte in Sekunden [sec], aufgegliedert nach den einzelnen Events für n=44. (Parasymp. = Parasympatholytikum)

Event	n= Richtig gemessene Tiere	Anzahl zu hoch gemessener Tiere	Dauer der zu hoch gemessenen Werte [sec]
Gabe des Parasymp.	39	5	11,2
Gabe von Methadon	35	9	28,2
Hautinzision	40	4	21,8
Sägen der Tibia	38	6	19
Pin zum Schwenken	42	2	12,5
Schraubenloch bohren	41	3	5,6
Schraube setzen	41	3	35
Gabe von Carprofen	35	9	29,1

4.7 Vergleich zwischen der PTA und dem Anästhesisten

Die Schmerzerkennung anhand der Hämodynamik durch den Anästhesisten wird der Schmerzerkennung des Geräts (PTA sekundlich gemessen) anhand der Parameter Herzfrequenz (HF) und arterieller Blutdruck (BD) gegenübergestellt. Damit soll die mittlere Anzahl von Sekunden mit den PTA-Werten unter 45 zwischen den Tieren bei denen keine Hämodynamik detektiert werden kann, und denen bei denen diese detektiert werden kann, verglichen werden. Hierfür kommen der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test und im Anschluss die Bildung von Häufigkeitstabellen (Vier-Felder-Tafeln) und deren Test zur Überprüfung auf signifikante Zusammenhänge mit dem McNemar- (=Chi-Quadrat-Test) und Fisher-Test zum Einsatz.

Es werden die Parameter Herzfrequenz und Blutdruck die durch den Anästhesisten erhoben werden, mit den PTA-Werten des PTA-Gerätes verglichen: Die Gabe des Parasympatholytikums Atropin oder Glycopyrrolat fungiert als Ausgangswert und ist daher nicht interpretierbar. Danach werden die gemessenen Werte des nächsten Events mit denen des vorherigen Events verglichen, ob a) eine hämodynamische Reaktion im Sinne einer Herzfrequenz und/oder eine Blutdruckerhöhung $>10\%$ und b) ein Abfall der Werte unter die 45-Punkte-Linie nachvollzogen werden kann.

Abbildung 21 zeigt exemplarisch einen Screenshot des PTA-Monitors während einer TPLO mit einem homogenen Kurvenverlauf, das heißt alle Werte halten sich zwischen circa 95 bis circa 75 auf. Laut Herstellerangaben liegt dieser Bereich im Komfort-Bereich von Hunden. Lediglich auf die Gabe von Carprofen fällt die Kurve mittelgradig ab, aber auch nicht unter eine PTA von 65.

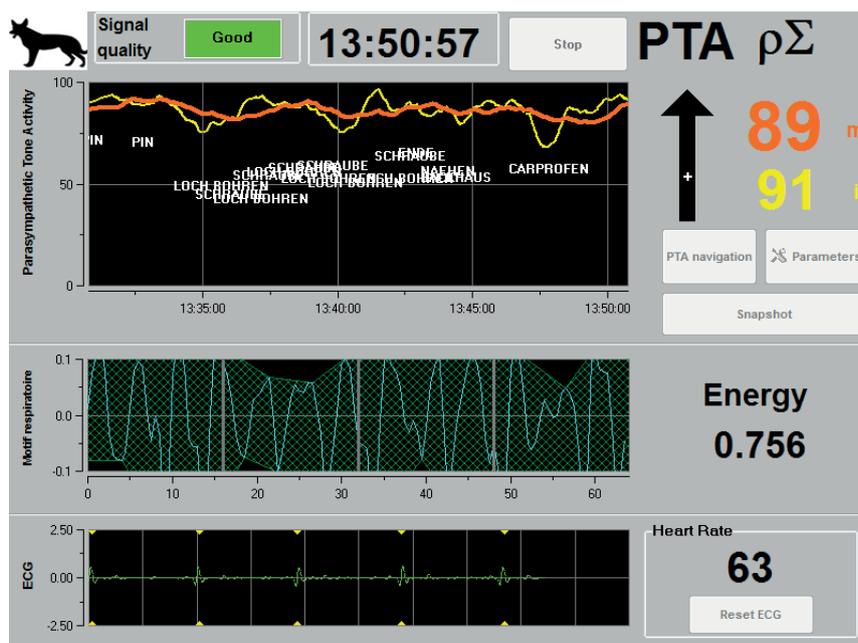


Abbildung 21: Ein Screenshot des PTA-Gerätes während einer TPLO. Keiner der PTA-Werte fällt unter 60. Ein stärkerer Abfall der sekundlich gemessenen Werte (gelbe Linie, von circa 80 auf circa 65) ist bei der Gabe von Carprofen nachvollziehbar.

Es wird ein direkter Vergleich der Erkennung der Hämodynamik durch den Anästhesisten mit der PTA mittels 4-Felder-Tafeln (Tabellen 16-22) durchgeführt, jeweils für jedes Event getrennt, jedoch ohne Gruppenunterscheidung (n=44).

Durch die 4-Felder-Tafeln (Tabellen 16-22) wird deutlich, dass die PTA häufiger unter den „Cut-off-Wert“ von 45 fällt und das Gerät damit möglicherweise häufiger einen schmerzhaften Stimulus anzeigt, im Gegensatz zur Hämodynamik, die in der vorliegenden Studie mit einer Erhöhung des Blutdrucks um mindestens 10% und/oder einer Erhöhung der Herzfrequenz um 10% gegenüber der Herzfrequenz und dem Blutdruck des Events zuvor, definiert ist. Diese Definition wird auf Basis der Studien von Boselli et al. (2016), Mansour et al. (2017, 2020) und Aguado et al. (2020) gewählt, die als Definition der hämodynamischen Reaktion immer eine Erhöhung von über 20% der Herzfrequenz oder des arteriellen Blutdrucks wählen (BOSELLI et al. 2016; MANSOUR et al. 2017; AGUADO et al. 2020; MANSOUR et al. 2020a). Um die Sensibilität des Anästhesisten auf hämodynamische Reaktionen zu erhöhen, wird in dieser Studie eine Erhöhung von nur 10% gewählt.

Summieren lässt sich, dass der „Cut-off-Wert“ von 45 des PTA-Gerätes häufiger mindestens 1 Sekunde lang unterschritten wird und im Gegensatz dazu, seltener ein hämodynamisch

relevantes Ereignis anhand der Parameter Blutdruck und Herzfrequenz detektiert wird. Auch bei der Gabe von Medikamenten, die an sich keine schmerzhaften Ereignisse darstellen, wird dies sichtbar.

Das Gerät spricht damit auch auf andere Dinge an, wie möglicherweise durch eine Vagusstimulation, eine Änderung der Anästhesietiefe, Gabe von Medikamenten, starke Manipulationen durch den Chirurgen am Tier, Benutzung von elektrischen Geräten mittels Ableitung und mögliche weitere Dinge. Ähnliche Ergebnisse zeigt auch die Medikamenten-Auswertung (Kapitel 4.8) in der vorliegenden Studie.

Exakter Fisher-Test:

Die Fragestellung zur Durchführung dieses Verfahrens ist, ob man einen statistischen Zusammenhang zwischen den beiden Diagnoseverfahren (PTA-Gerät versus Hämodynamik) nachweisen kann. Zur Darstellung dieses möglichen Zusammenhanges werden Häufigkeitstabellen (Vier-Felder-Tafeln) gebildet und auf Signifikanz, mittels dem exakten Fisher-Test, geprüft. In allen 4-Felder-Tafeln (Tabellen 16-22) ist der p-Wert deutlich größer als $p \leq 0,05$: $p = 0,15$ (Methadon-Gabe); $p = 1$ (Hautinzision); $p = 0,47$ (Sägen der Tibia); $p = 0,54$ (Pin setzen und Schwenkung Tibiaplateau); $p = 0,66$ (Bohren des Schraubenlochs in den Knochen); $p = 1$ (Schraube setzen); $p = 0,37$ (Carprofen-Gabe).

Auf Basis der vorliegenden Daten lässt sich damit kein statistischer Zusammenhang zwischen den beiden Diagnoseverfahren (PTA-Gerät versus Anästhesist) nachweisen.

McNemar-Test:

Der McNemar-Test wird hinzugezogen, um die Frage zu beantworten, ob die beiden Diagnoseverfahren (PTA-Gerät versus Anästhesist) in der Häufigkeit, positive Befunde zu zeigen, - also die Detektion der Hämodynamik und das Abfallen der PTA unter den „Cut-off-Wert“ von 45-, voneinander abweichen.

Diese Frage kann nur mit Ja beantwortet werden, wenn ein Diagnoseverfahren häufiger einen positiven Befund (Detektion der Hämodynamik oder das Abfallen der PTA unter den „Cut-off-Wert“ von 45) anzeigt als das andere, es muss also eine Unsymmetrie vorhanden sein.

Damit muss die 4-Felder-Tafel auf ein mögliches Abweichen von der Symmetrie mittels des McNemar-Tests überprüft werden, ob es genauso oft vorkommt, dass das PTA-Gerät reagiert, die Hämodynamik jedoch nicht und umgekehrt (die Hämodynamik ist erkennbar, das PTA-Gerät zeigt jedoch keinen Wert unter 45 an). Die Qui-Quadrat-Zahl gilt als Maßzahl für die Ungleichheit. Je größer, desto ungleicher.

Als Beispiel sei hier die Methadon-Gabe in Tabelle 16 mit 32:2 (Abweichung der Diagnoseverfahren) und 9:1 (Übereinstimmung der Diagnoseverfahren) genannt. Hier ist die Abweichung zwischen der hämodynamischen Detektion und dem PTA-Gerät statistisch hoch signifikant mit $p < 0,0001$.

Auch in den Tabellen 19, 21 und 22 ist diese Unsymmetrie erkennbar. Dies sieht man auch an signifikanten p-Werten: $p = 0,002$ (Pin setzen und Schwenkung Tibiaplateau); $p = 0,043$ (Setzen der Schraube) und $p = 0,045$ (Carprofen-Gabe). Die Tabelle 17 zeigt zwar keine signifikante, aber dennoch eine deutliche Unsymmetrie mit $p = 0,08$ (Hautinzision). Die Tabellen 18 und 20 dagegen zeigten keine Unsymmetrie mit p-Werten von $p = 0,453$ (Sägen der Tibia) und $p = 1$ (Bohren des Knochenlochs).

Andere Effekte können auf Basis der vorliegenden Daten nicht nachgewiesen werden.

Tabelle 16: 4-Felder Tafel: Methadon-Gabe. (sec. = Sekunde; mind. = mindestens)

<u>Methadon</u>	Keine Hämodynamik	Hämodynamik	Gesamt
Gerät misst keinen Wert < 45	9	2	11
Gerät misst mind. 1 sec. < 45	32	1	33
Gesamt	41	3	44
Exakter FisherTest: $p = 0.15$			
McNemar-Test: 24.7353 mit $p < 0,0001$			

Tabelle 17: 4-Felder Tafel: Hautinzision. (sec. = Sekunde; mind. = mindestens)

<u>Hautinzision</u>	Keine Hämodynamik	Hämodynamik	Gesamt
Gerät misst keinen Wert < 45	27	4	31
Gerät misst mind. 1 sec. < 45	12	1	13
Gesamt	39	5	44
Exakter FisherTest: p = 1			
McNemar-Test: 3.0625 mit p = 0.080			

Tabelle 18: 4-Felder Tafel: Sägen der Tibia. (sec. = Sekunde; mind. = mindestens)

<u>Säge</u>	Keine Hämodynamik	Hämodynamik	Gesamt
Gerät misst keinen Wert < 45	23	6	29
Gerät misst mind. 1 sec. < 45	10	5	15
Gesamt	33	11	44
Exakter FisherTest: p = 0.47			
McNemar -Test: 0.5625 mit p = 0.453			

Tabelle 19: 4-Felder Tafel: Pin setzen und Schwenkung Tibiaplateau. (sec. = Sekunde; mind. = mindestens)

<u>Pin</u>	Keine Hämodynamik	Hämodynamik	Gesamt
Gerät misst keinen Wert < 45	27	1	28
Gerät misst mind. 1 sec. < 45	14	2	16
Gesamt	41	3	44
Exakter FisherTest: p = 0.54			
McNemar -Test: 9,6 mit p = 0.002			

Tabelle 20: 4-Felder Tafel: Bohren des Schraubenlochs in den Knochen. (sec. = Sekunde; mind. = mindestens)

<u>Bohren</u>	Keine Hämodynamik	Hämodynamik	Gesamt
Gerät misst keinen Wert <45	29	6	35
Gerät misst mind. 1 sec. <45	7	2	9
Gesamt	36	8	44
Exakter FisherTest: p = 0.66			
McNemar -Test: 0 mit p = 1			

Tabelle 21: 4-Felder Tafel: Schraube setzen. (sec. = Sekunde; mind. = mindestens)

<u>Schraube</u>	Keine Hämodynamik	Hämodynamik	Gesamt
Gerät misst keinen Wert < 45	31	2	33
Gerät misst mind. 1 sec. < 45	10	1	11
Gesamt	41	3	44
Exakter FisherTest: p = 1			
McNemar -Test: 4.0833 mit p = 0.043			

Tabelle 22: 4-Felder Tafel: Carprofen-Gabe. (sec. = Sekunde; mind. = mindestens)

<u>Carprofen</u>	Keine Hämodynamik	Hämodynamik	Gesamt
Gerät misst keinen Wert < 45	34	1	35
Gerät misst mind. 1 sec. < 45	8	1	9
Gesamt	42	2	44
Exakter FisherTest: p = 0.37			
McNemar -Test: 4 mit p = 0.045			

Wilcoxon-Mann-Whitney Test

Der Wilcoxon-Mann-Whitney Test (Tabelle 23) vergleicht die mittlere Anzahl von Sekunden mit (auffälligen) Werten unter dem „Cut-off-Wert“ von 45 zwischen den Patienten, bei denen eine Hämodynamik sichtbar wird, gegenüber denen, bei denen keine Hämodynamik sichtbar wird. Damit ergeben sich zwei Gruppen, bei denen die PTA unter dem „Cut-off-Wert“ von 45 liegt, sich jedoch in der hämodynamischen Detektion (Ja oder Nein) durch den Anästhesisten unterscheiden. Somit soll der Test die Unabhängigkeit der Dauer der PTA unter dem „Cut-off-Wert“ von 45 und der Detektion der Hämodynamik durch den Anästhesisten beweisen. Sofern eine Signifikanz besteht, unterscheidet sich die mittlere Anzahl von Sekunden mit Werten unter dem „Cut-off-Wert“ von 45 zwischen den beiden Gruppen. Folglich hätte die Dauer des Verweilens unter dem „Cut-off-Wert“ von 45 einen Einfluss auf die hämodynamische Detektion durch den Anästhesisten.

Da die Gruppe „Ja“ (Hämodynamik vorhanden, vergleiche 4-Felder-Tafeln (Tabellen 16-22)) immer sehr klein ist, belastet dies die Power (Die Wahrscheinlichkeit, einen in Wahrheit vorhandenen Unterschied aufzudecken) der Untersuchung und die Power ist deswegen nicht besonders hoch.

Auf Basis der vorliegenden Werte lässt sich kein Unterschied nachweisen, da alle p-Werte deutlich über $p < 0,05$ liegen (Tabelle 23), jedoch bleibt die Aussagekraft der p-Werte in der vorliegenden Statistik gering. Andere Effekte können auf Basis der vorliegenden Daten nicht nachgewiesen werden, die Power bleibt wie bereits erwähnt jedoch immer sehr klein.

Tabelle 23: Dargestellt ist die Auswertung des Wilcoxon-Mann-Whitney Tests.

Eventart	p-Wert
Gabe von Methadon	0,1512
Hautinzision	0,6482
Sägen der Tibia	0,2384
Pin zum Schwenken	0,5011
Schraubenloch bohren	0,8535
Schraube setzen	0,6811
Gabe von Carprofen	1,000

4.8 PTA-Wert-Verläufe nach der Gabe unterschiedlicher Medikamente

Zur Betrachtung der Einflüsse der einzelnen Medikamente auf eine mögliche Änderung der PTA-Werte, werden die PTA-Werte, getrennt nach Gruppen und Medikamenten, in ein zweidimensionales Liniendiagramm übertragen. Auf der y-Achse sind die PTA-Werte von 0-100 aufgetragen, auf der x-Achse ist die Zeit in Sekunden angegeben. Die Gabe des jeweiligen Medikamentes ist mit einem senkrechten Strich bei Sekunde 10 eingezeichnet. Zur deutlicheren Darstellung wird jedes Medikament in vier Einzelgrafiken, entsprechend der Studiengruppen, aufgesplittet, da 44 Liniendiagramme in einer einzigen Grafik nichts mehr haben erkennen lassen. Der Trend der Medikamente muss jedoch für alle 44 Tiere gleichermaßen beachtet werden und wird als Datenbeschreibung wiedergegeben. Ein statistisches Auswerten ist nicht sinnvoll, da keine festen Grenzen benannt werden können, ohne Gefahr zu laufen, zu viele Werte zu verlieren.

Jede farbige Diagrammlinie steht hier für einen gemessenen Patienten. So kann der Verlauf der PTA-Kurve grafisch sichtbar gemacht werden und dient der besseren Übersicht zur Erlangung des Verständnisses zur möglichen Beeinflussung eines Medikamentes auf den PTA-Werte-Verlauf.

Im ersten Teil (Kapitel 4.8.1) sind alle Grafiken der sekundlich gemessenen PTA-Werte abgebildet (Abbildungen 22-35) und im zweiten Teil (Kapitel 4.8.2) alle PTA-Werte die gemittelt sind (Abbildungen 36-49). Aufgeteilt sind die Grafiken nach Medikamenten die im Rahmen der PTA-Messung gegeben wurden:

Atropin= Abbildung 22, 23 und 36, 37

Glycopyrrolat = Abbildung 24, 25 und 38, 39

Methadon = Abbildung 26-29 und 40-43

Carprofen = Abbildung 30-33 und 44-47

Ketamin = Abbildung 34, 35 und 48,49

4.8.1 Sekündliche PTA-Werte

Anticholinergikum Atropin:

Bei fast allen Tieren dieser beiden Gruppen ist eine geringgradige Abwärtstendenz um maximal 30 PTA-Werte nachvollziehbar (Abbildung 22 und 23). Bei einem Tier in der Gruppe ohne epidurale Anästhesie konnte jedoch ein drastischer Anstieg des PTA-Wertes von 14 auf 71 verzeichnet werden, bei einem Tier aus der Gruppe mit epiduraler Anästhesie ein Anstieg von 50 auf 100.

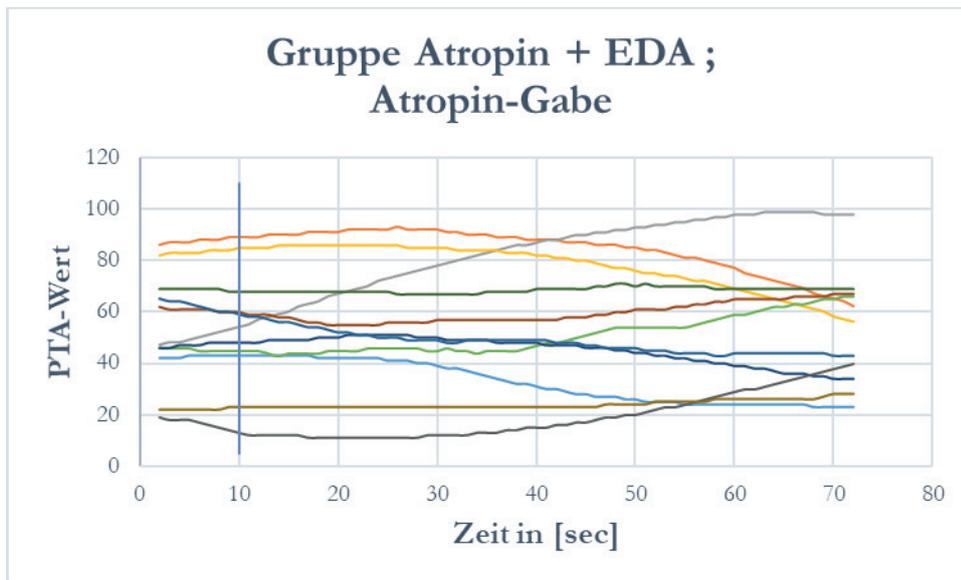


Abbildung 22: Dargestellt sind die Kurvenverläufe nach Atropin-Gabe in der Gruppe Atropin mit präoperativer Epiduralanästhesie (EDA) (n=11) über eine Zeit von 71 Sekunden [sec].

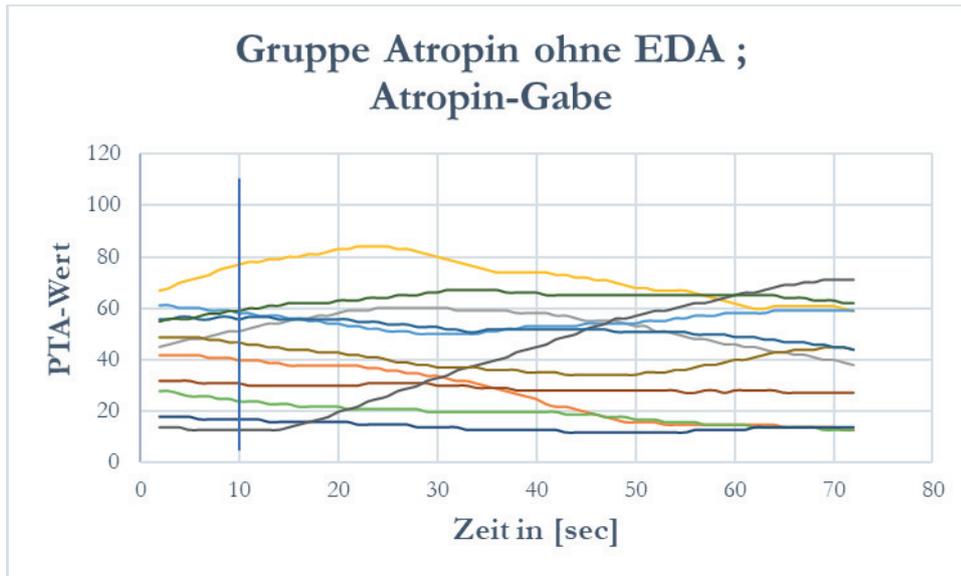


Abbildung 23: Dargestellt sind die Kurvenverläufe nach Atropin-Gabe in der Gruppe Atropin ohne präoperative Epiduralanästhesie (EDA) (n=11) über eine Zeit von 71 Sekunden [sec].

Anticholinergikum Glycopyrrolat:

Auch bei diesem Parasympatholytikum konnte über einen Zeitraum von über einer Minute, nach der Gabe des Medikamentes, ein Absinken um maximal 20-30 PTA Werte nachvollzogen werden (Abbildung 24 und 25) Genauso konnte aber auch ein geringgradiger Anstieg der Werte bei einigen Tieren in beiden Gruppen nachvollzogen werden über 15-20 PTA-Werte.

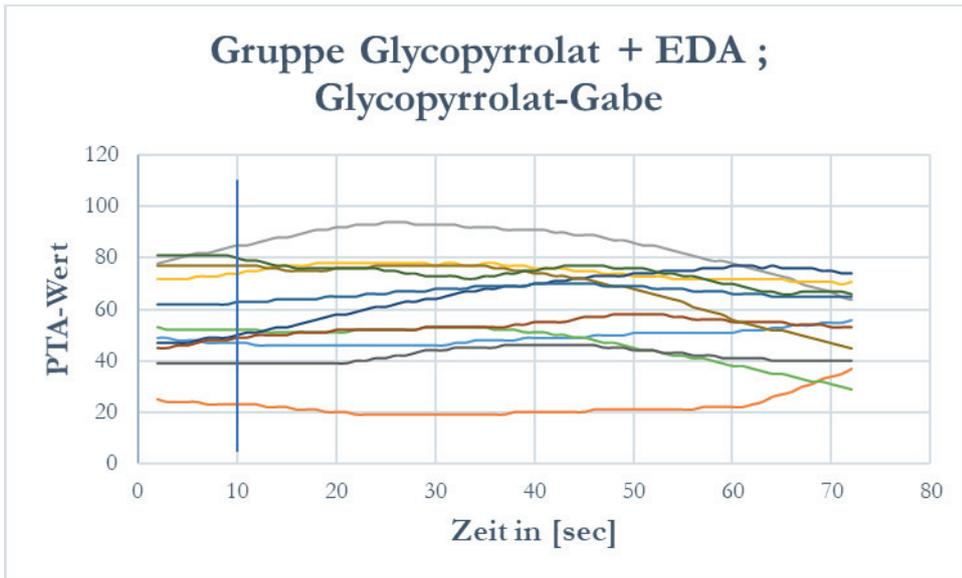


Abbildung 24: Dargestellt sind die Kurvenverläufe nach Glycopyrrolat-Gabe in der Gruppe Glycopyrrolat mit präoperativer Epiduralanästhesie (EDA) (n=11) über eine Zeit von 71 Sekunden [sec].

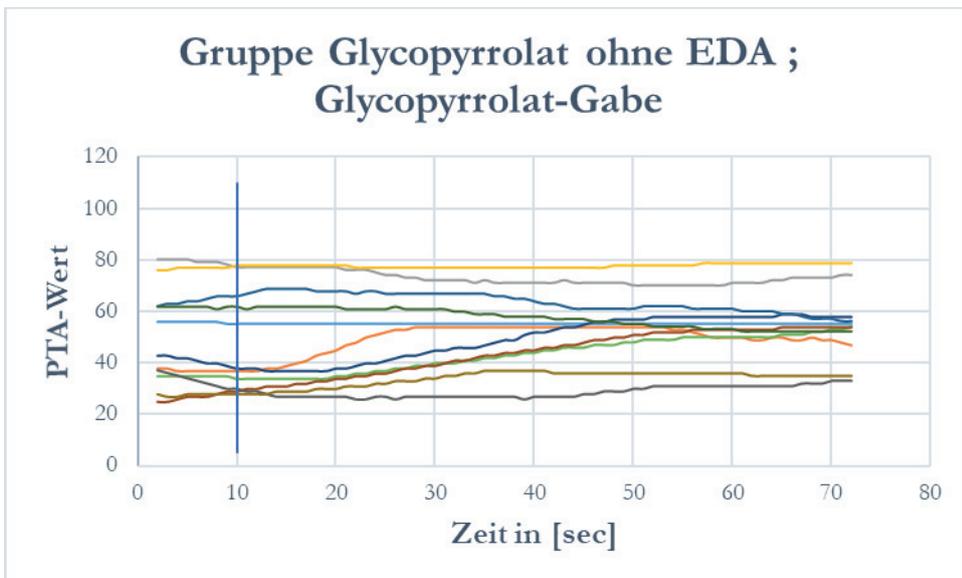


Abbildung 25: Dargestellt sind die Kurvenverläufe nach Glycopyrrolat-Gabe in der Gruppe Glycopyrrolat ohne präoperative Epiduralanästhesie (EDA) (n=11) über eine Zeit von 71 Sekunden [sec].

Methadon:

Bei der Gabe von Methadon fällt bei Betrachtung der Kurvenverläufe ein starker initialer Abfall mit jedoch darauffolgendem erneutem Anstieg auf.

Schaut man sich die Gruppen getrennt an, so erkennt man bei der Gruppe Atropin mit EDA (Abbildung 26) einen Abfall der bis zu 60 PTA-Werten absinken kann, im Bereich zwischen 90-120 Sekunden seinen Tiefpunkt hat und danach wieder exponentiell steigt, sodass man eine dynamische Reaktion über die gemessene Zeit bei 9 von 11 Hunden erkennen kann. Zwei Hunde reagierten jedoch kaum mit einer Änderung und ein Tier stieg sogar im PTA-Niveau an.

Bei der Gruppe Atropin ohne EDA (Abbildung 27) ist der Tiefpunkt vergleichbar, im Bereich zwischen 90 und 110 Sekunden angesiedelt, und auch hier ist die dynamische Reaktion über die Zeit sichtbar.

Bei der Gruppe Glycopyrrolat mit EDA (Abbildung 28) verteilt sich der Abwärtstrend im Korridor zwischen 90 und 140 Sekunden. Auch hier ist eine dynamische Reaktion über die Zeit auszumachen und die Kurve fällt um bis zu 70 PTA-Werte.

Bei der Gruppe Glycopyrrolat ohne EDA (Abbildung 29) liegen die Tiefpunkte zwischen 100 und 120 Sekunden, die PTA-Werte fallen um bis zu 70, und die dynamische Reaktion ist über die Zeit ebenso nachvollziehbar.

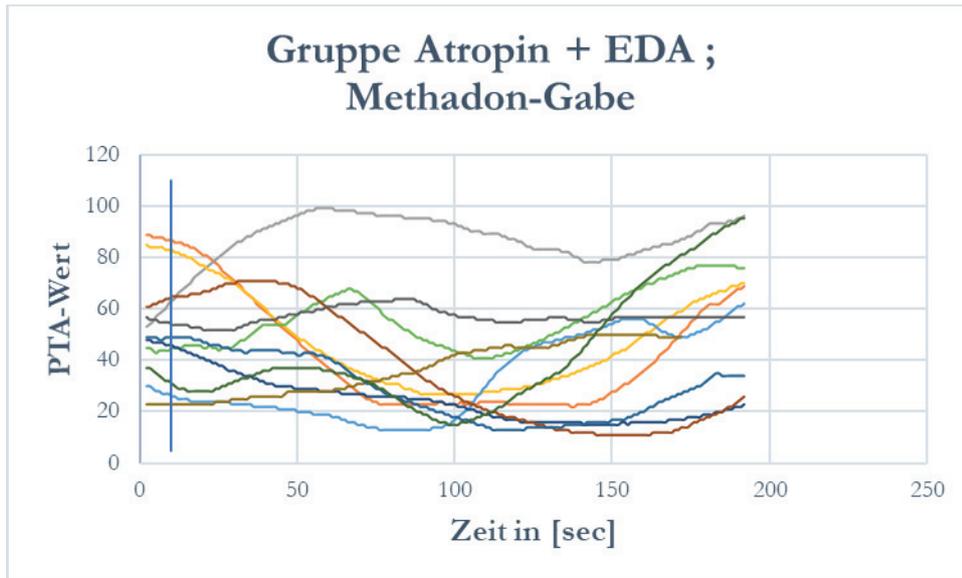


Abbildung 26: Dargestellt sind die Kurvenverläufe nach Methadon-Gabe in der Gruppe Atropin mit präoperativer Epiduralanästhesie (EDA) (n=11) über eine Zeit von 191 Sekunden [sec].

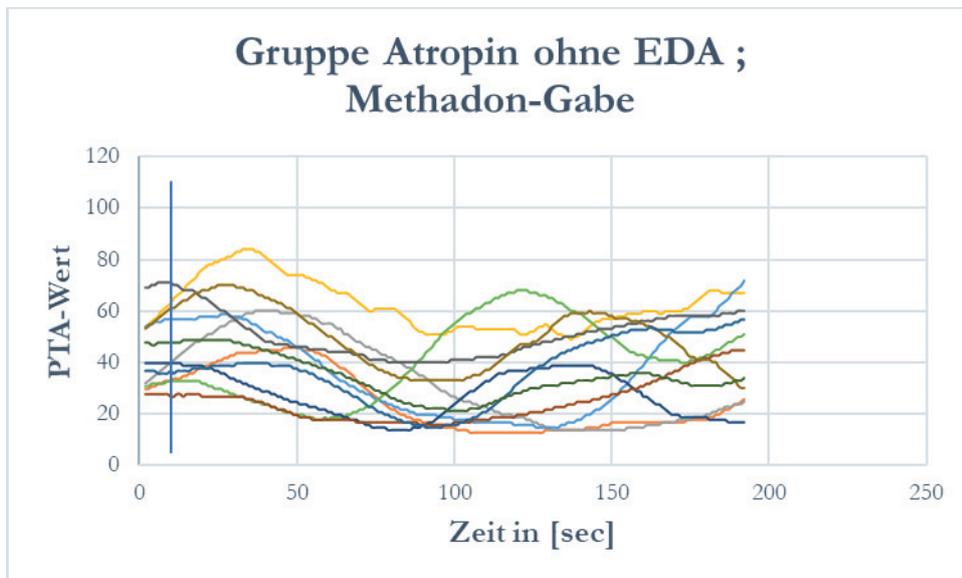


Abbildung 27: Dargestellt sind die Kurvenverläufe nach Methadon-Gabe in der Gruppe Atropin ohne präoperative Epiduralanästhesie (EDA) (n=11) über eine Zeit von 191 Sekunden [sec].

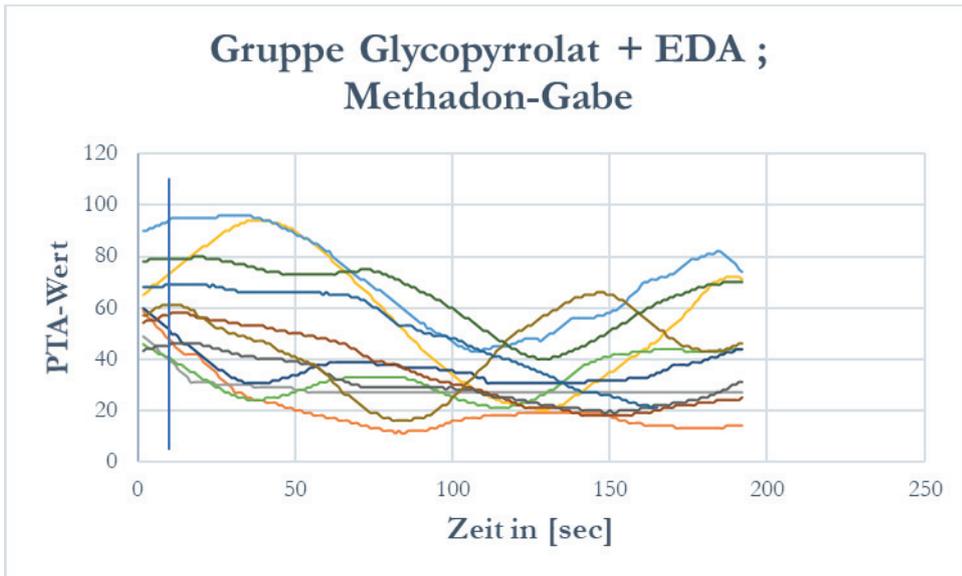


Abbildung 28: Dargestellt sind die Kurvenverläufe nach Methadon-Gabe in der Gruppe Glycopyrrolat mit präoperativer Epiduralanästhesie (EDA) (n=11) über eine Zeit von 191 Sekunden [sec].

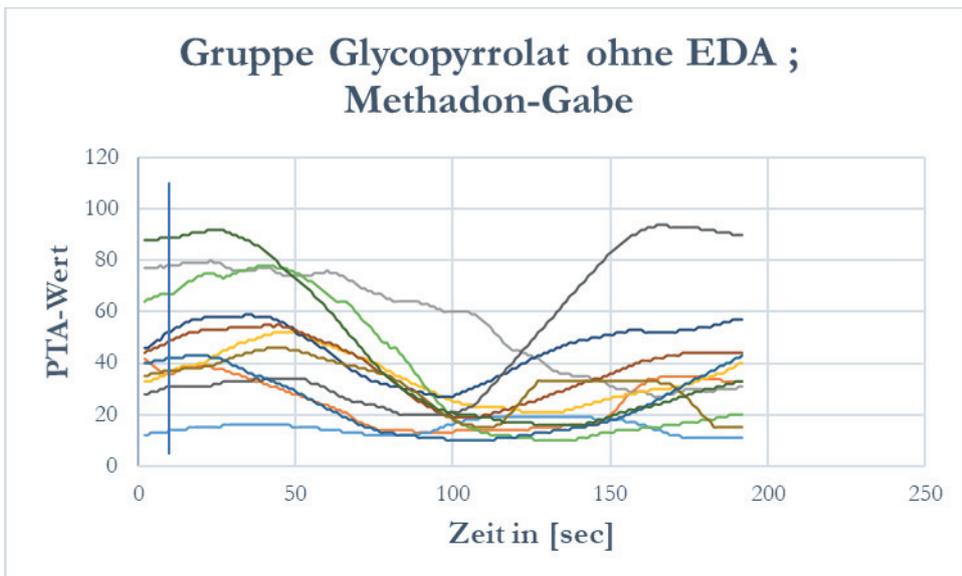


Abbildung 29: Dargestellt sind die Kurvenverläufe nach Methadon-Gabe in der Gruppe Glycopyrrolat ohne präoperative Epiduralanästhesie (EDA) (n=11) über eine Zeit von 191 Sekunden [sec].

Carprofen:

Bei Betrachtung der Grafiken fällt eine dynamische Reaktion auf, die zwar wesentlich schwächer als die von Methadon, aber dennoch deutlich erkennbar ist.

Bei der Gruppe Atropin mit Epiduralanästhesie (Abbildung 30) ist ein leichtes Tief bei 60 bis 80 Sekunden zu vermerken, mit einem maximalen Abfall um circa 35 PTA-Werte. Auch bei der Gruppe Atropin ohne Epiduralanästhesie (Abbildung 31) gibt es einen maximalen Abfall von 35 PTA-Werten mit einem Tiefpunkt bei 60 bis 80 Sekunden. Ein Drittel der Tiere zeigte nur sehr geringe Schwankungen im Kurvenverlauf.

Bei der Gruppe Glycopyrrolat mit Epiduralanästhesie (Abbildung 32) sind drei Hunde die ihren Kurvenverlauf mit einem Tiefpunkt zwischen 60-80 Sekunden mit einem Abfall um 20-35 PTA-Werte haben. Vier Hunde reagieren erst später mit einem Abfall der Werte um 40-50 bei 100 bis 120 Sekunden. Bei der Gruppe Glycopyrrolat ohne epidurale Anästhesie (Abbildung 33) sind die Kurven nur gering- bis mittelgradig abfallend, sichtbar mit einem maximalen Abfall von 30 PTA-Werten. Bei allen vier Gruppen dauerte die dynamische Reaktion bis zu 150 Sekunden.

In der Gruppe Atropin ohne EDA gibt es zwei Kurven, die etwas früher aufhören, was daran liegt, dass die Messung gestoppt wird, da die Operation beendet wird. Bei der Gruppe Glycopyrrolat ohne EDA kommt dies bei einem Hund vor.

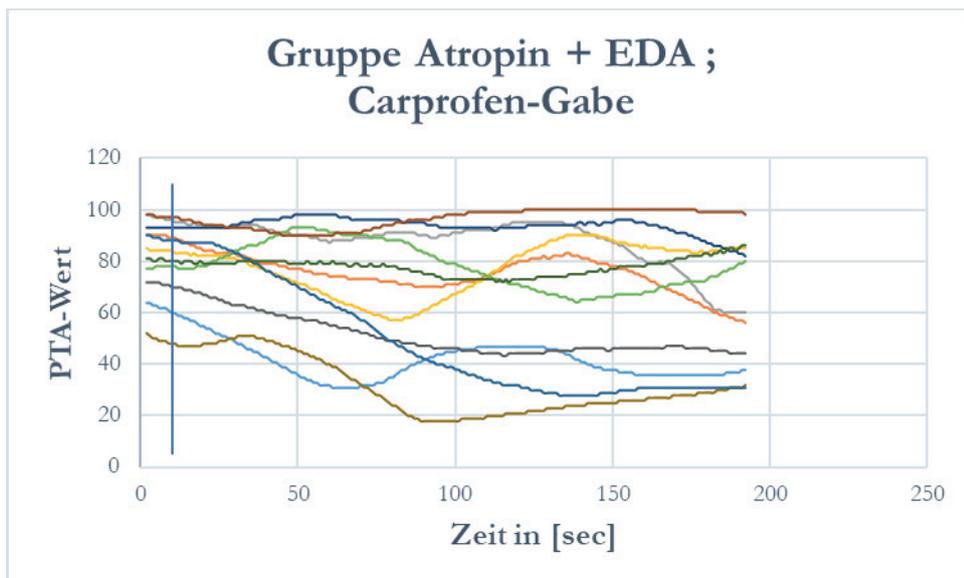


Abbildung 30: Dargestellt sind die Kurvenverläufe nach Carprofen-Gabe in der Gruppe Atropin mit präoperativer Epiduralanästhesie (EDA) (n=11) über eine Zeit von 191 Sekunden [sec].

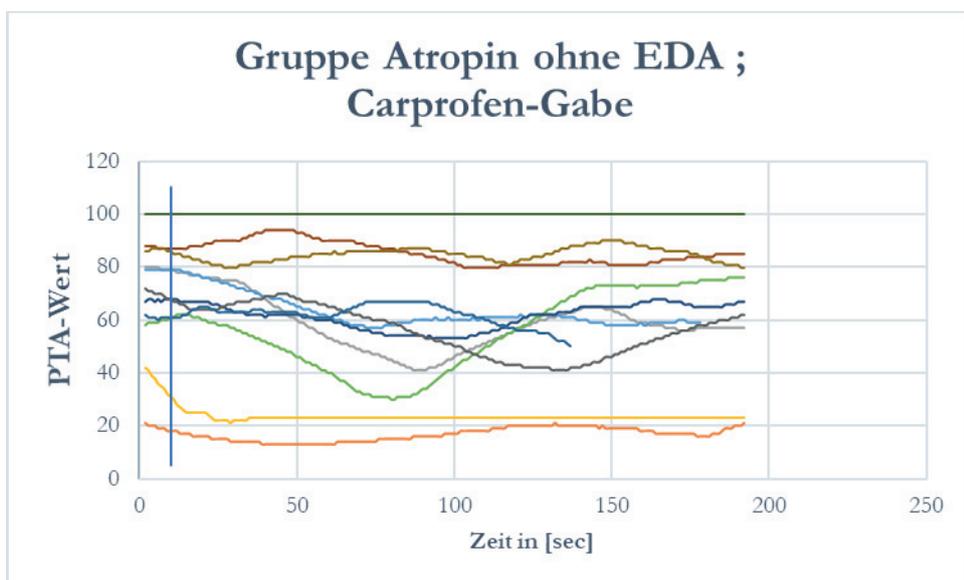


Abbildung 31: Dargestellt sind die Kurvenverläufe nach Carprofen-Gabe in der Gruppe Atropin ohne präoperative Epiduralanästhesie (EDA) (n=11) über eine Zeit von 191 Sekunden [sec].

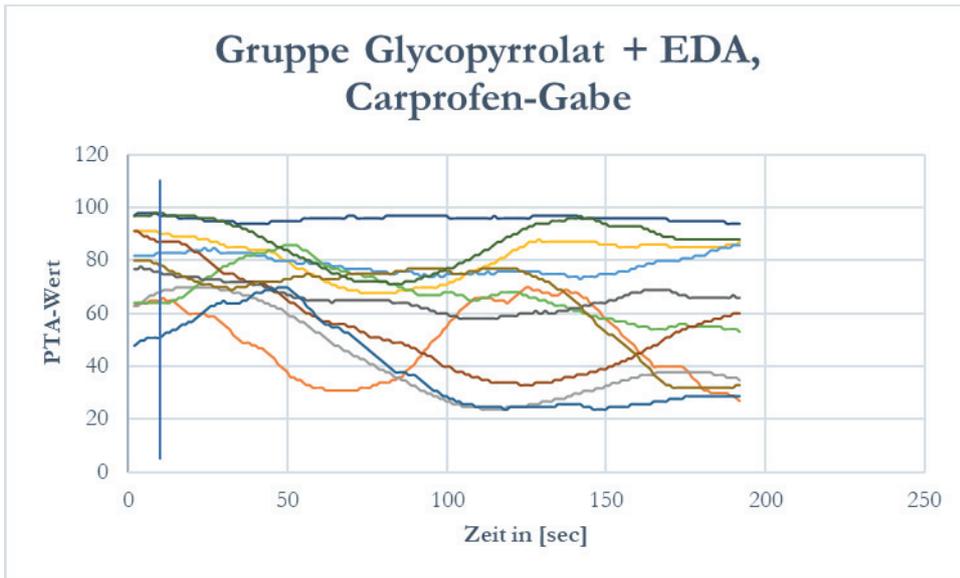


Abbildung 32: Dargestellt sind die Kurvenverläufe nach Carprofen-Gabe in der Gruppe Glycopyrrolat mit präoperativer Epiduralanästhesie (EDA) (n=11) über eine Zeit von 191 Sekunden [sec].

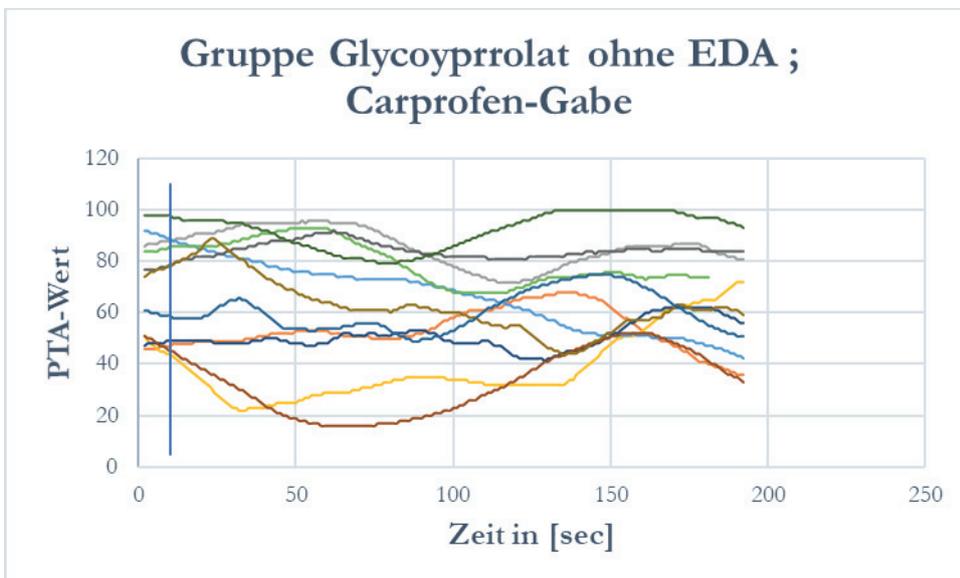


Abbildung 33: Dargestellt sind die Kurvenverläufe nach Carprofen-Gabe in der Gruppe Glycopyrrolat ohne präoperative Epiduralanästhesie (EDA) (n=11) über eine Zeit von 191 Sekunden [sec].

Ketamin:

In der Narkose wird Ketamin 1mg/kg als initiales Rescue-Analgesie eingesetzt, wenn eine hämodynamische Reaktion anhand des Blutdrucks und/oder der Herzfrequenz nachvollzogen werden kann. Dies ist im Folgenden jeweils siebenmal in den beiden Gruppen Atropin ohne epidurale Anästhesie (Abbildung 34) und Glycopyrrolat ohne epidurale Anästhesie (Abbildung 35) notwendig. Aufgrund dessen ist die Überprüfung des Einflusses des Medikamentes auf das Gerät mit einer Zahl von lediglich 14 Patienten nur bedingt aussagefähig. Nachvollzogen werden kann ein gewisser Einfluss auf das Gerät mit einer Abnahme der PTA eines Patienten um 40, eines Patienten um 30 und eines Patienten um 20. Bei der Hälfte konnten nur geringe Schwankungen nachvollzogen werden, und bei den restlichen Patienten stieg die PTA von den Werten um 20-30 an innerhalb von 30-60 Sekunden.

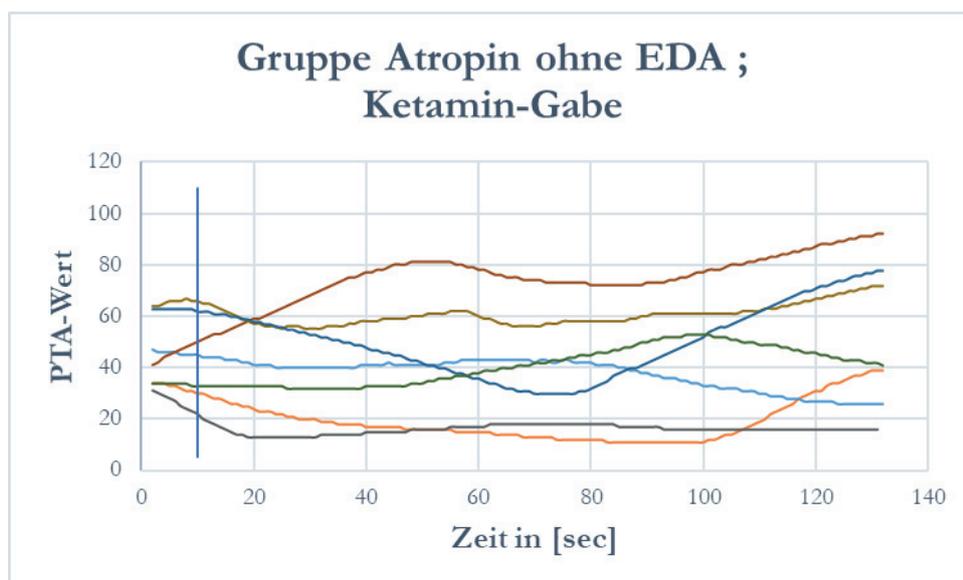


Abbildung 34: Dargestellt sind die Kurvenverläufe nach Ketamin-Gabe in der Gruppe Atropin ohne präoperative Epiduralanästhesie (EDA) (n=11) über eine Zeit von 131 Sekunden [sec].

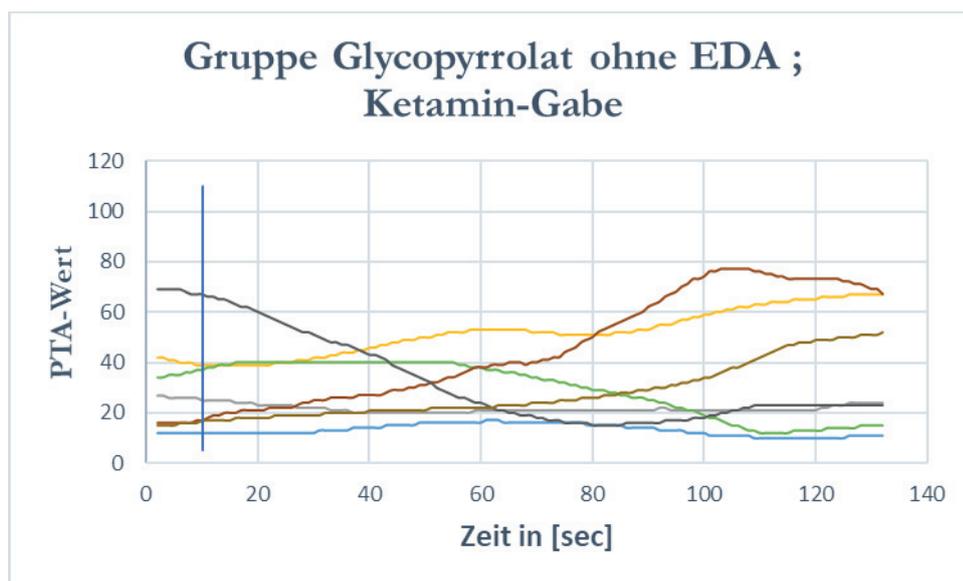


Abbildung 35: Dargestellt sind die Kurvenverläufe nach Ketamin-Gabe in der Gruppe Glycopyrrolat ohne präoperative Epiduralanästhesie (EDA) (n=11) über eine Zeit von 131 Sekunden [sec].

4.8.2 Gemittelte PTA-Werte

Der deutliche Unterschied zwischen den sekundlich gemessenen und den gemittelten PTA-Werten fällt sofort auf. Da die gemittelten PTA-Werte stets aus den letzten 176 Sekunden errechnet werden, ist der Kurvenverlauf deutlich homogener (Abbildungen 36-49), da die Kurve nicht auf jede kleine Änderung der Abstände der R-R Zacken reagiert und lediglich gemittelte und deshalb auch konstantere PTA-Werte erhält. Hingegen bleibt die Reaktion auf Medikamente verzögert oder gar aus, lediglich ein geringgradiger Abwärtstrend ist bei Carprofen (Abbildungen 44-47) und ein etwas deutlicherer Abwärtstrend, der jedoch geringgradig in seiner Ausprägung bleibt, ist bei Methadon (Abbildungen 40-43) nachvollziehbar. Generell ist der Kurvenverlauf mit einem Abfall und einem darauffolgenden Anstieg nicht zu verzeichnen.

Anticholinergikum Atropin:

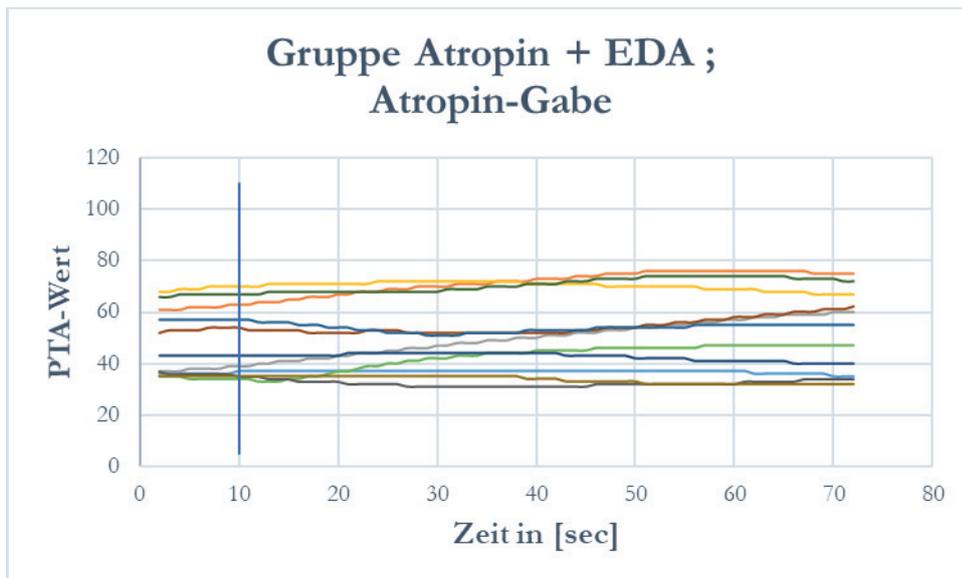


Abbildung 36: Dargestellt sind die Kurvenverläufe nach Atropin-Gabe in der Gruppe Atropin mit präoperativer Epiduralanästhesie (EDA) (n=11) über eine Zeit von 71 Sekunden [sec] der gemittelten PTA-Werte.

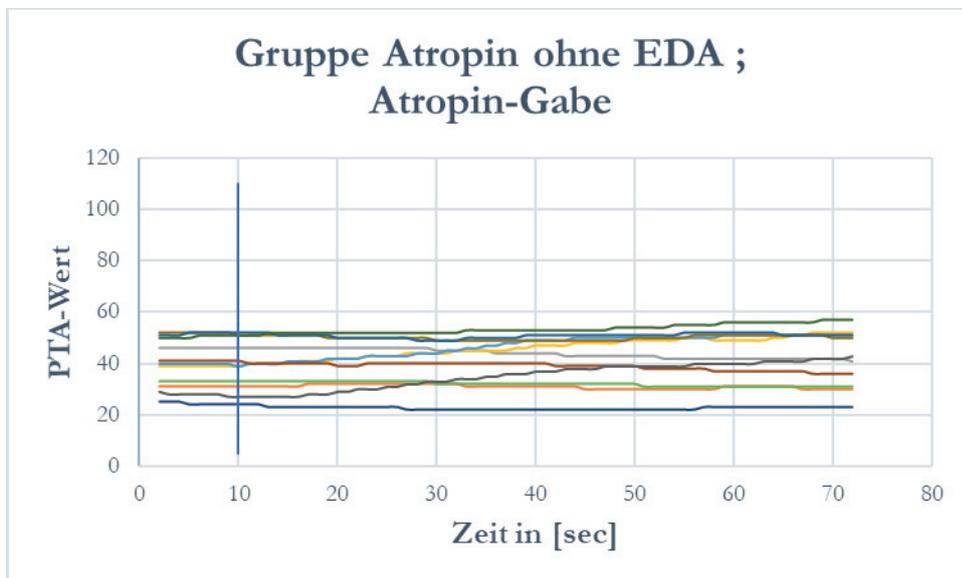


Abbildung 37: Dargestellt sind die Kurvenverläufe nach Atropin-Gabe in der Gruppe Atropin ohne präoperative Epiduralanästhesie (EDA) (n=11) über eine Zeit von 71 Sekunden [sec] der gemittelten PTA-Werte.

Anticholinergikum Glycopyrrolat:

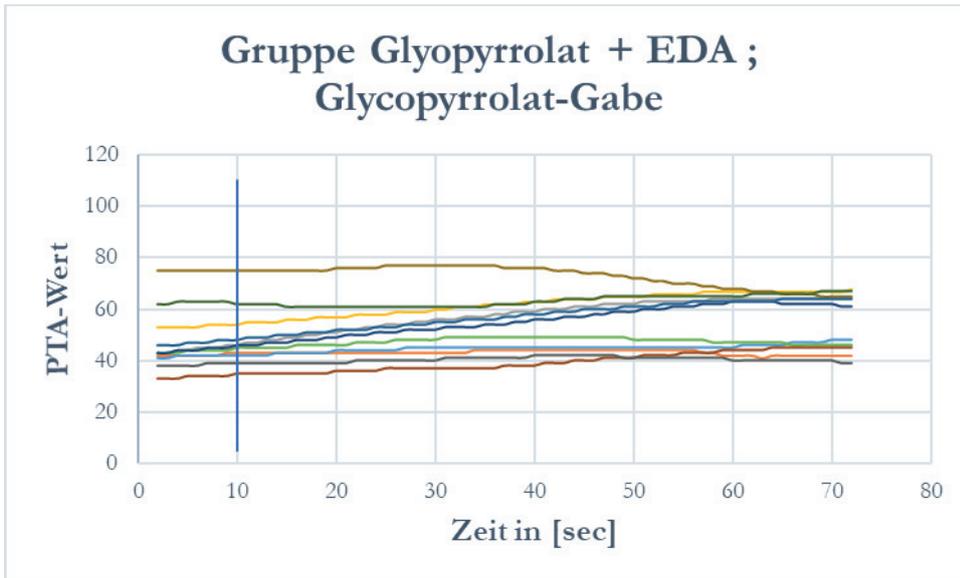


Abbildung 38: Dargestellt sind die Kurvenverläufe nach Glycopyrrolat-Gabe in der Gruppe Glycopyrrolat mit präoperativer Epiduralanästhesie (EDA) (n=11) über eine Zeit von 71 Sekunden [sec] der gemittelten PTA-Werte.

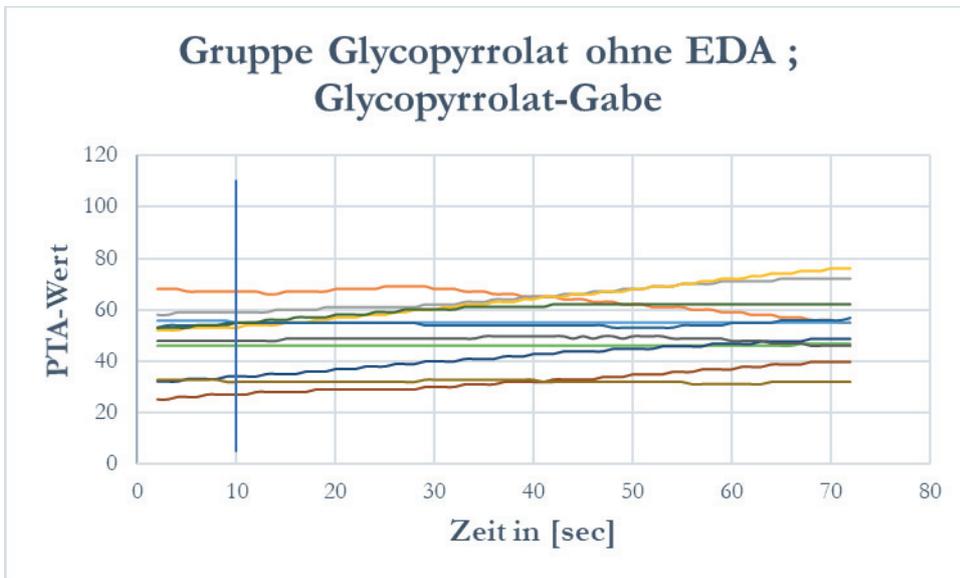


Abbildung 39: Dargestellt sind die Kurvenverläufe nach Glycopyrrolat-Gabe in der Gruppe Glycopyrrolat ohne präoperative Epiduralanästhesie (EDA) (n=11) über eine Zeit von 71 Sekunden [sec] der gemittelten PTA-Werte.

Methodon:

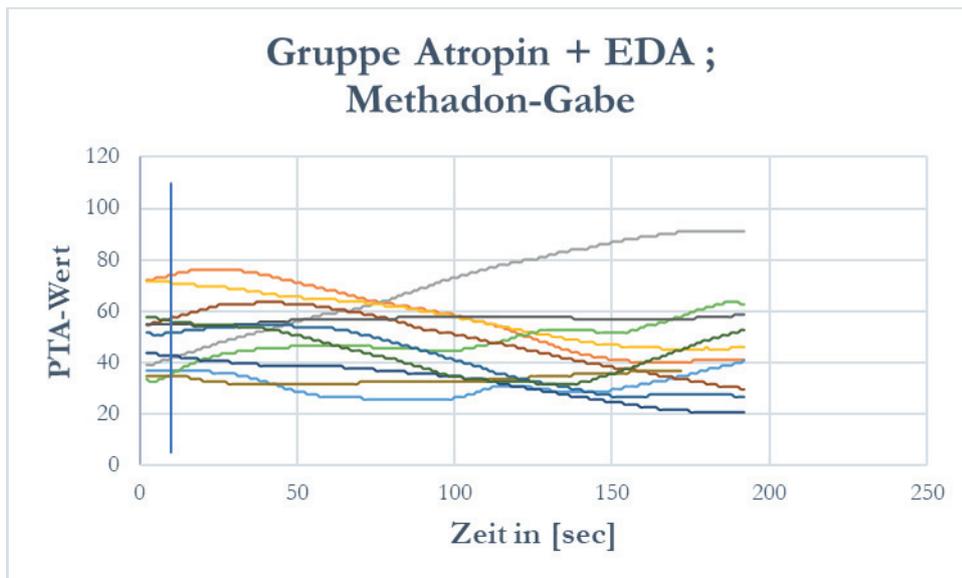


Abbildung 40: Dargestellt sind die Kurvenverläufe nach Methadon-Gabe in der Gruppe Atropin mit präoperativer Epiduralanästhesie (EDA) (n=11) über eine Zeit von 191 Sekunden [sec] der gemittelten PTA-Werte.

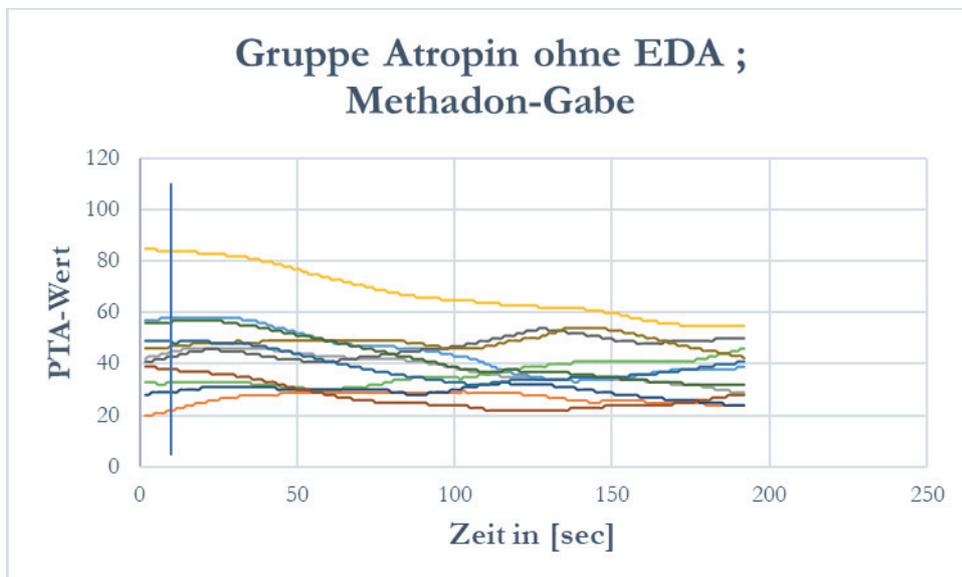


Abbildung 41: Dargestellt sind die Kurvenverläufe nach Methadon-Gabe in der Gruppe Atropin ohne präoperative Epiduralanästhesie (EDA) (n=11) über eine Zeit von 191 Sekunden [sec] der gemittelten PTA-Werte.

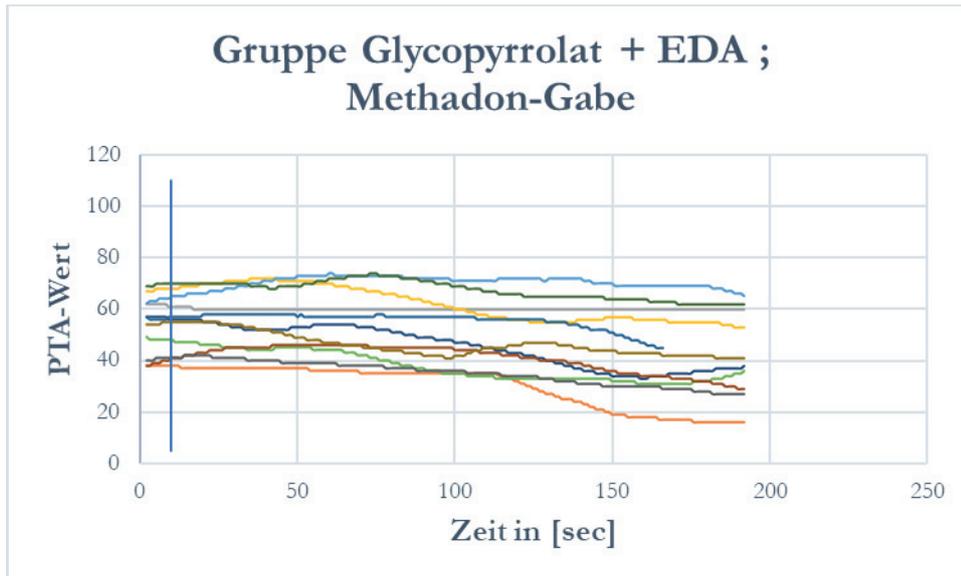


Abbildung 42: Dargestellt sind die Kurvenverläufe nach Methadon-Gabe in der Gruppe Glycopyrrolat mit präoperativer Epiduralanästhesie (EDA) (n=11) über eine Zeit von 191 Sekunden [sec] der gemittelten PTA-Werte.

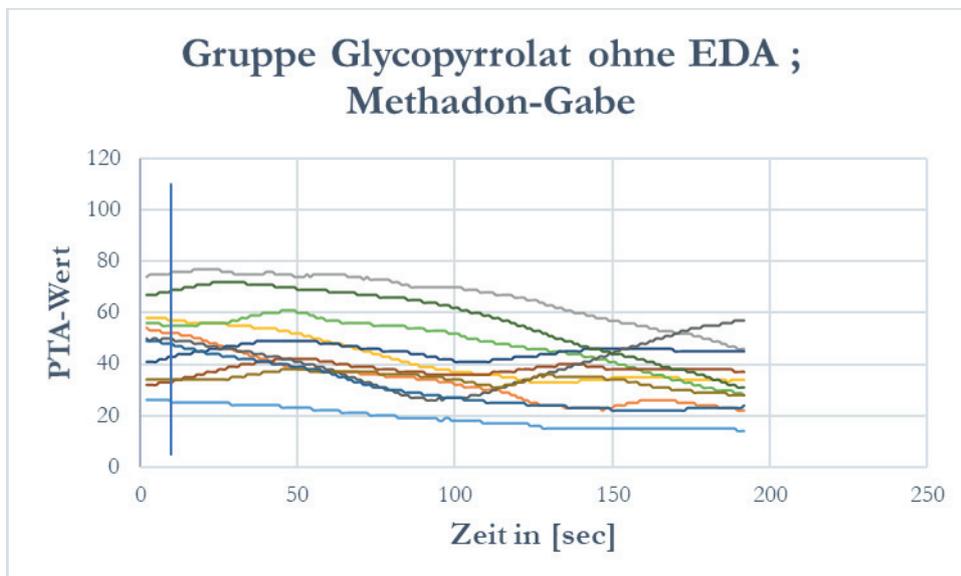


Abbildung 43: Dargestellt sind die Kurvenverläufe nach Methadon-Gabe in der Gruppe Glycopyrrolat ohne präoperative Epiduralanästhesie (EDA) (n=11) über eine Zeit von 191 Sekunden [sec] der gemittelten PTA-Werte.

Carprofen:

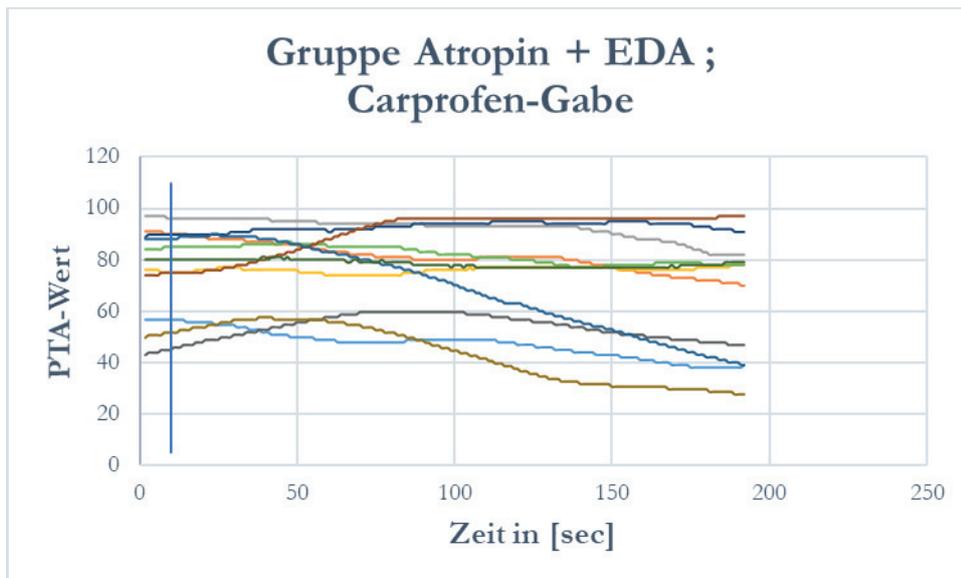


Abbildung 44: Dargestellt sind die Kurvenverläufe nach Carprofen-Gabe in der Gruppe Atropin mit präoperativer Epiduralanästhesie (EDA) (n=11) über eine Zeit von 191 Sekunden [sec] der gemittelten PTA-Werte.

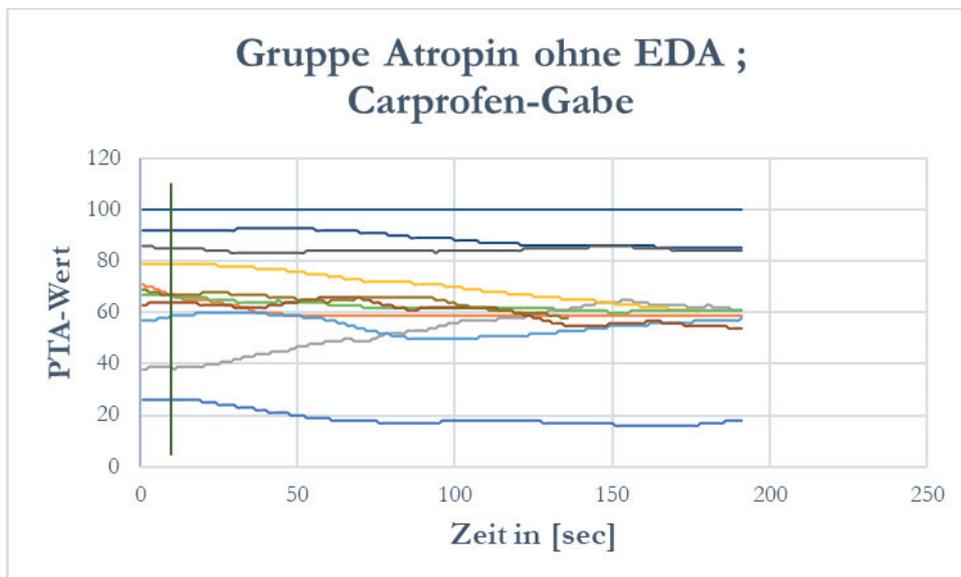


Abbildung 45: Dargestellt sind die Kurvenverläufe nach Carprofen-Gabe in der Gruppe Atropin ohne präoperative Epiduralanästhesie (EDA) (n=11) über eine Zeit von 191 Sekunden [sec] der gemittelten PTA-Werte.

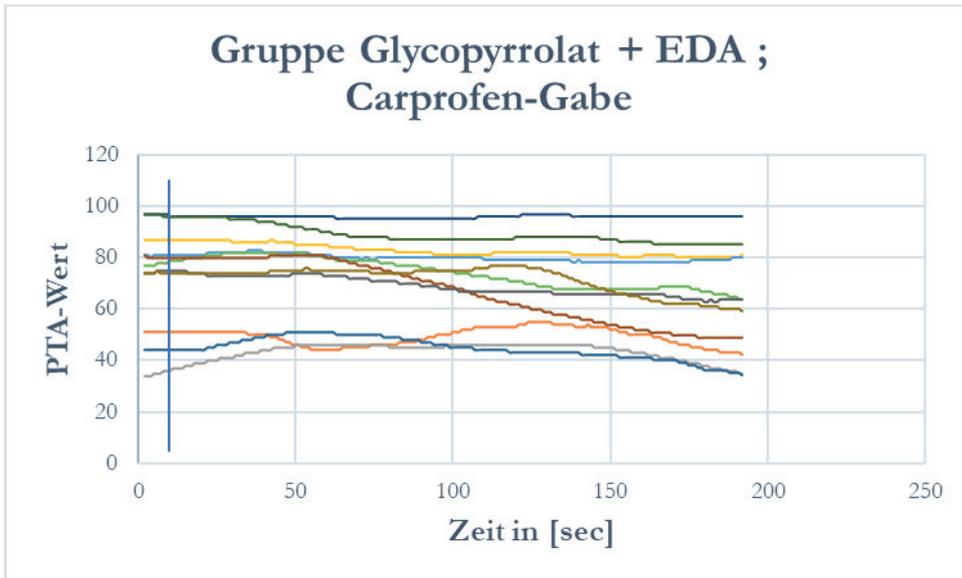


Abbildung 46: Dargestellt sind die Kurvenverläufe nach Carprofen-Gabe in der Gruppe Glycopyrrolat mit präoperativer Epiduralanästhesie (EDA) (n=11) über eine Zeit von 191 Sekunden [sec] der gemittelten PTA-Werte.

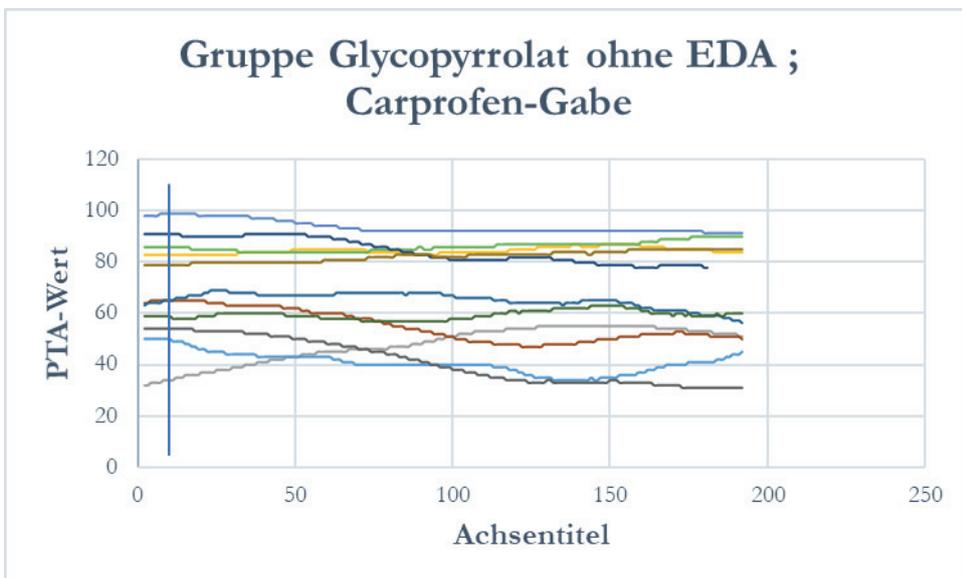


Abbildung 47: Dargestellt sind die Kurvenverläufe nach Carprofen-Gabe in der Gruppe Glycopyrrolat ohne präoperative Epiduralanästhesie (EDA) (n=11) über eine Zeit von 191 Sekunden [sec] der gemittelten PTA-Werte.

Ketamin:

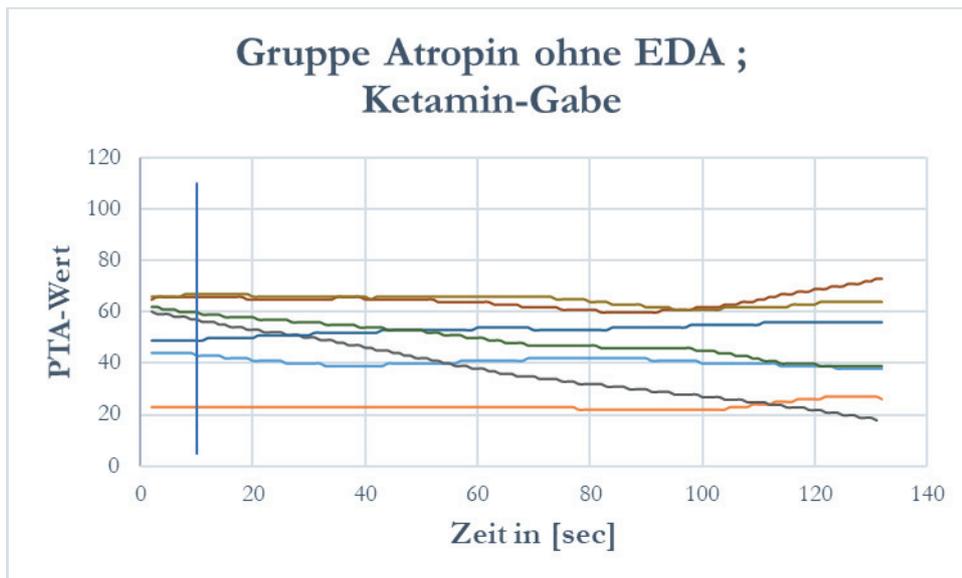


Abbildung 48: Dargestellt sind die Kurvenverläufe nach Ketamin-Gabe in der Gruppe Atropin ohne präoperative Epiduralanästhesie (EDA) (n=11) über eine Zeit von 131 Sekunden [sec] der gemittelten PTA-Werte.

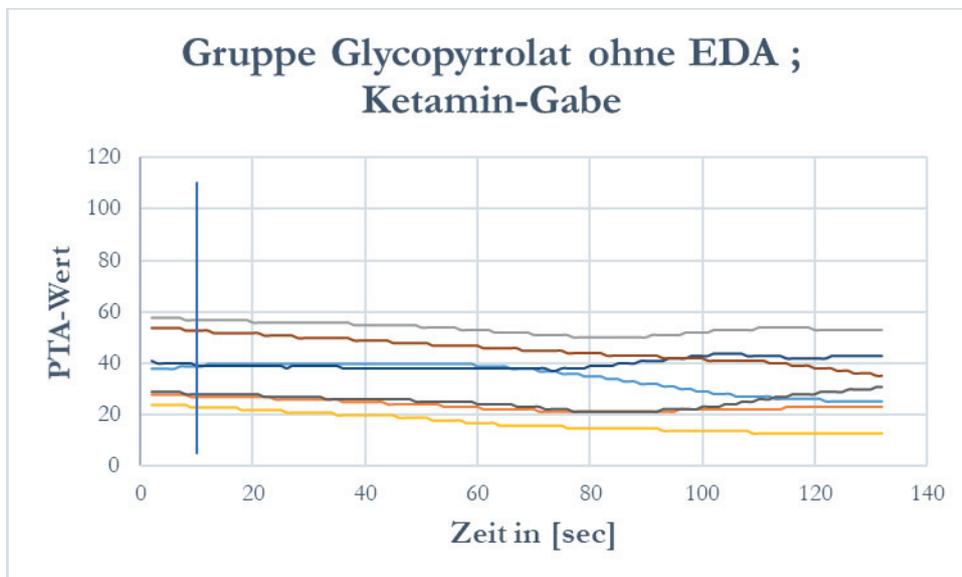


Abbildung 49: Dargestellt sind die Kurvenverläufe nach Ketamin-Gabe in der Gruppe Glycopyrrolat ohne präoperative Epiduralanästhesie (EDA) (n=11) über eine Zeit von 131 Sekunden [sec] der gemittelten PTA-Werte.

Im Folgenden sind zwei Screenshots des PTA-Monitors abgebildet, die einen solchen Kurvenabfall, wie er beispielsweise bei Methadon (Abbildung 50) oder Carprofen (Abbildung 51) nachvollzogen werden kann (vergleiche dafür auch Abbildung 19) darstellen.



Abbildung 50: Zu sehen ist ein Screenshot des PTA-Monitors während einer Anästhesie. Abgebildet ist ein Kurvenabfall nach Gabe des Methadons vom Wert 75 auf 11 (gelbe Linie, sekundlich gemessene PTA-Werte), beziehungsweise vom Wert 60 auf 39 (orangene Linie, gemittelte PTA-Werte).

Ergebnisse



Abbildung 51: Zu sehen ist ein Screenshot des PTA-Monitors während einer Anästhesie. Abgebildet ist ein Kurvenabfall nach Gabe des Carprofens vom Wert 75 auf circa 45 (gelbe Linie, sekundlich gemessene PTA-Werte), beziehungsweise vom Wert 80 auf circa 60 (orangene Linie, gemittelte PTA-Werte).

4.9 Kontrollgruppe

In der Kontrollgruppe werden 12 Tiere über eine Zeit von sechs Minuten gemessen (Abbildung 52 und 53). Ziel ist es, einen Zeitpunkt zu ermitteln, an welchem das Gerät eine gewisse Konstanz in der Messung findet. In Vormessungen wird gesehen, dass das Gerät anfangs stark von den Werten ansteigt, was natürlich sinnig ist, da das Gerät immer vom Wert 0 startet. Da an diesen Tieren keinerlei Manipulation stattfindet, sollen Werte bei nicht schmerzhaften Patienten generiert werden, um Vergleichswerte im Bereich „nicht schmerzhaft“ zu erhalten. Der Hersteller gibt eine „Komfortzone“ bei Hunden an, die PTA-Werte von über 50 inkludiert, beim Menschen am Analgesia Nociception Index-Monitor gibt er an, dass beim narkotisierten Menschen die Zielwerte zwischen 50 und 70 liegen (MANSOUR et al. 2017; MDOLORIS MEDICAL SYSTEMS 2020b).

Im Verlauf ist zu sehen, dass bei der sekundlichen PTA, der Beginn eines individuellen, relativ konstanten Niveaus zwischen den Sekunden 120-180 erreicht wird und sich bei Werten zwischen 70 und 90 über die gemessene Zeit einpendelt (Abbildung 52). Zwei der Hunde steigen deutlich langsamer an und erreichen im gemessenen Zeitabschnitt kein konstantes Niveau. Betrachtet man die gemittelten PTA-Werte (Abbildung 53), also die PTA-Werte die aus den letzten 176 R-R-Intervallen errechnet werden, so ist zu erkennen, dass ein Erreichen eines individuellen, relativ konstanten Niveaus erst zwischen den Sekunden 240-270 erfolgt. Auch hier liegen die Werte dann zwischen 70-90, abgesehen von zwei Ausreißern.

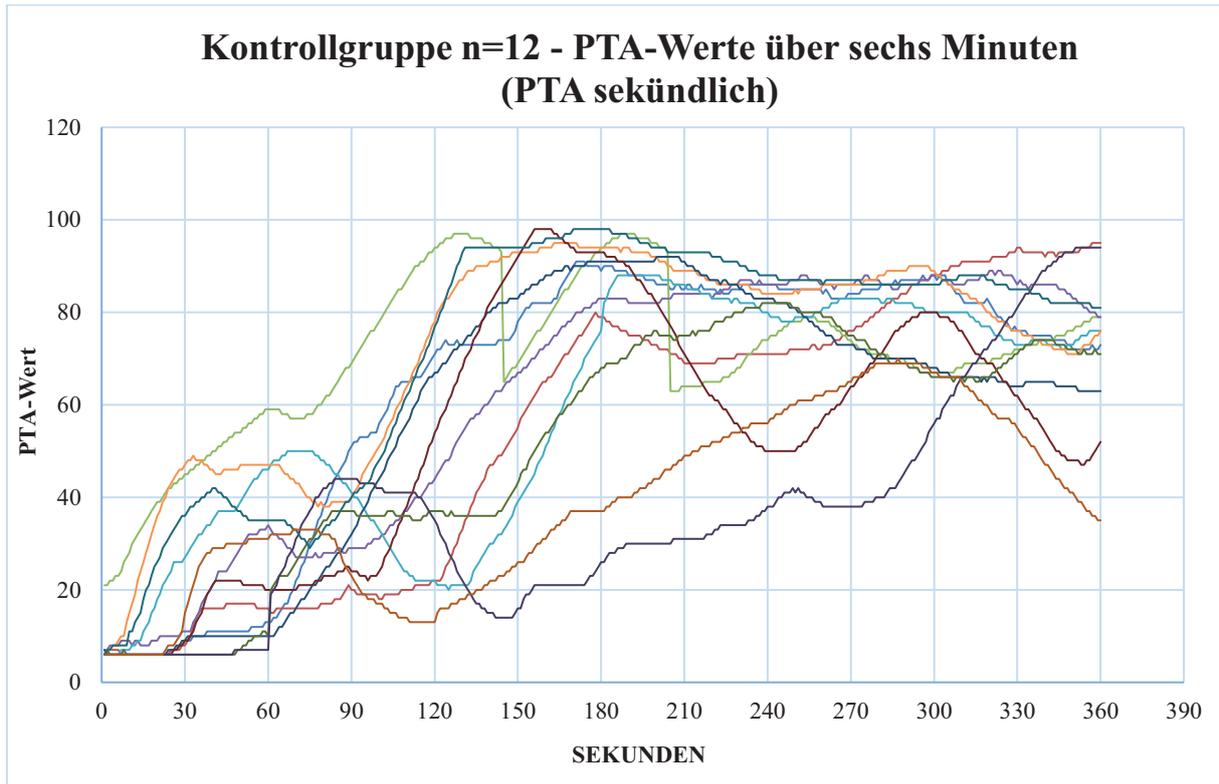


Abbildung 52: Kontrollgruppe (n=12) - PTA-Werte über sechs Minuten (PTA sekundlich).

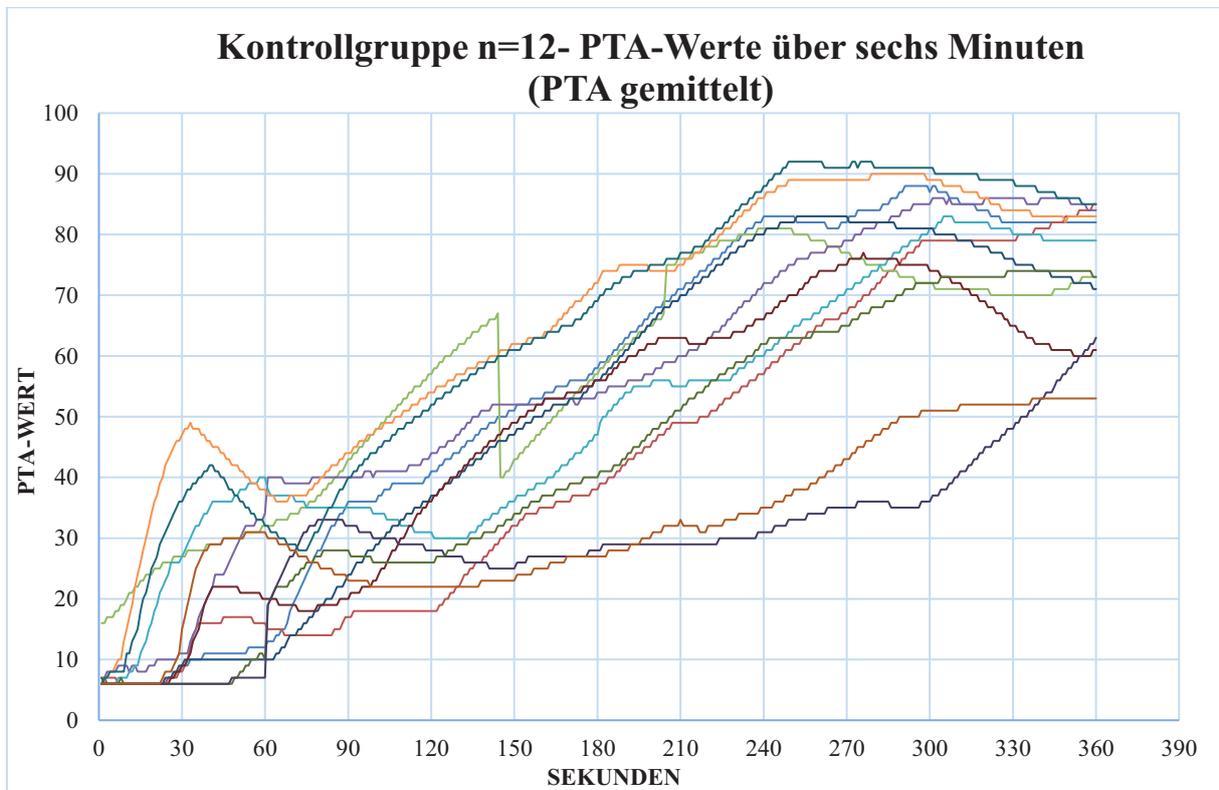


Abbildung 53: Kontrollgruppe (n=12) - PTA-Werte über sechs Minuten (PTA gemittelt).

5 Diskussion

5.1 Handhabung des PTA-Gerätes

Beim Handling des Gerätes sind einige Auffälligkeiten im Rahmen der Nutzung aufgekommen, die im zukünftigen Praxiseinsatz beachtet werden müssen: Das Einschalten des Gerätes dauert nur wenige Sekunden und das Adaptieren der EKG-Klemmen unterscheidet sich nicht von anderen EKG-Klemmen. Hier fällt jedoch bereits auf, dass man bei dieser Anwendung darauf achten muss, wirklich nur Haut und kein Unterhautfettgewebe oder viel Fell mit anzukleppen, da ansonsten keine ausreichende Signalstärke aufgebaut wird, um eine benötigte „good“ Quality (Signal grün) zu generieren.

Die Krokodilklemmen des Gerätes benötigen zusätzlich viel Alkohol, um die Leitfähigkeit der Klemmen und damit eine gute EKG Ableitung zu erhalten. Dies kann sich vor allem als schwierig erweisen, wenn der Alkohol verdunstet ist, der Hund jedoch schon steril abgedeckt ist. Oft wird das EKG Signal erst undeutlich und verlor sich meist ganz, sofern man keine Möglichkeit hatte, die Klemmen erneut mit Alkohol zu befeuchten. Dies stellt auch die erste Limitation des Gerätes dar, da es anfällig für EKG-Signal-Verluste ist. Wie eben beschrieben durch Ankopplungsverlust oder auch bei mittelgradiger Manipulation des Tieres, wie zum Beispiel bei ruckartigem Senken und Heben der Wärmedecke über den Thorax des Tieres, Bewegung am Bein durch den Operateur oder Drehen des Tieres aufgrund einer Umlagerung. Auch bei mittel- bis hochgradig adipösen Tieren und solchen mit sehr dichtem Fell und derber Haut hat das Gerät Schwierigkeiten, eine Ankopplung herzustellen.

Gut funktioniert das Gerät, wenn man die Klemmen befeuchtet und zusätzlich noch eine mit Alkohol angefeuchtete Kompresse über die Klemmen legt. Die Signalstärke konnte damit in den meisten Fällen aufrechterhalten werden. Das Aufbringen von Ultraschallgel führt in der Vorarbeit zu keiner Verbesserung, sondern führt sogar zu vermehrtem Abrutschen der Krokodilklemmen am Patienten, weswegen dieses bei den Studentieren nicht mehr zum Einsatz kommt. Ob eine Verbesserung der Leitfähigkeit mit dem Einsatz eines speziellen Elektroden-Leitgels zustande kommt, wird aus Ermangelung dieses in dieser Studie nicht überprüft. Des Weiteren sollte darauf geachtet werden, dass sich die Klemmen untereinander nicht berühren, da es ansonsten zu Interferenzen im EKG kommt, welche damit nicht auszuwerten sind.

Für einen konstanteren Verlauf empfiehlt sich der Classic-Mode, da man nicht ständig von aktuellen kleinen Schwankungen irritiert wird, sofern man dazu neigt, sich davon ablenken zu

lassen. Dem gegenüber steht der Expert-Mode denjenigen offen, welche auch kleine Schwankungen sehen möchten, also sekundliche Veränderungen des Parasympathischen Tonus.

5.2 Biometrische Daten

Diese Arbeit unterliegt Einschränkungen. Erstens mag die Anzahl der in diese Studie einbezogenen Patienten gering erscheinen; die Messungen ergeben jedoch immer noch statistisch signifikante Schwankungen während der Anästhesieperiode. Zweitens nehmen an dieser Studie nur Patienten der American Society of Anesthesiologists mit körperlichem Status der Klassen I-II teil. Dies führt zu einem automatischen Ausschluss von Patienten mit häufigen Komorbiditäten und komplexen Kombinationen von Medikamenten in der Krankengeschichte. Patienten der Klasse I-II stellen nur etwa einen Anteil von 1/3 der Patienten dar, die in unserer täglichen Routine vorgestellt werden, so dass diese Ergebnisse nicht auf alle anästhesiebedürftigen Patienten hochgerechnet werden können. Die erste Studie, die sich mit dem Unterschied zwischen Elektiven- und Notfalloperationen und dessen Auswirkung auf das PTA-Gerät befasst, kann resümieren, dass der PTA-Index durch den Gesundheitszustand des Tieres beeinflusst wird, da in Notfalloperationen (in dieser Studie Kolikoperationen bei Pferden) der Sympathikus vorherrscht und dies mit niedrigeren Werten verbunden ist (MANSOUR et al. 2020b).

Die Regulation des autonomen Nervensystems und die Reaktion der Herzfrequenzvariabilität auf Nozizeption kann in der Humanmedizin durch Faktoren wie Alter, Geschlecht, Wahl des Anästhetikums (intravenös oder inhaliert) und Art der Verabreichung (Systemisch oder Epidural) verändert werden (BOSELLI et al. 2015): Akuter Schmerz beeinflusst das sympathovagale Gleichgewicht, und das Alter korreliert negativ mit dem Blutdruck und der Herzfrequenz sowie allen Messungen der Herzfrequenzvariabilität mit Ausnahme des Verhältnisses von niedrigen zu hohen Frequenzen. Das Niedrig-Hoch-Frequenz-Verhältnis und der Blutdruck sind bei Männern höher (LEDOWSKI et al. 2011b). Diese Beobachtungen sind in dieser Form in der Veterinärmedizin in Bezug auf das PTA-Gerät noch nicht beschrieben. Im gesamten Patientengut der vorliegenden Studie gibt es 29 (51,79%) weibliche und 27 (48,21%) männliche Tiere. Das mittlere Gewicht aller untersuchten Patienten liegt bei 31,45kg mit einer Standardabweichung von $\pm 14,04$ kg. Auch das Alter liegt bei 5,57 Jahren mit einer

Standardabweichung von ± 2.88 . Tiere unter 7 kg und jünger als ein Jahr werden in dieser Studie nicht erfasst. In die Studie werden auch drei Tiere aufgenommen, die älter als 10 aber nicht älter als 12 Jahre waren. Mansour et al. (2020a) exkludierte alle Tiere, die älter als 7 Jahre sind. Auch werden bisher keine brachycephalen Rassen in Studien aufgenommen, aufgrund ihres prädominierenden sympathischen Tonus (DOXEY und BOSWOOD 2004). In dieser Arbeit wird ein drei Jahre alter Boxer in die Studiengruppe Glycopyrrolat ohne präoperative epidurale Anästhesie aufgenommen, doch verhält er sich, wenn man sich beispielsweise die Grafiken der Medikamentenapplikation (Kapitel 4.8) ansieht, vergleichbar mit den anderen Hunden und führt zu keinem besonderen Ausreißer in den Kurvenverläufen. In der Tat muss jedoch die Tatsache, dass brachycephale Rassen sich möglicherweise nicht vergleichbar zu meso- oder doliocephalen Rassen mittels PTA-Gerät messen lassen, näher eruiert werden, da auch diese Rassen zum tiermedizinischen Patientengut gehören und Tiere generell zu der Art Patienten gehören, bei denen die Schmerzbeurteilung die größte Herausforderung darstellt im Vergleich zur Humanmedizin, bei denen es Kinder unter 7 Jahren mit mitunter eingeschränkten kognitiven Fähigkeiten sind (GALL et al. 2015), es aber zu den fundamentalsten Aufgaben des Anästhesisten gehört, diese zu erkennen (GRUENEWALD und ILIES 2013; MANSOUR et al. 2017; HERNANDEZ-AVALOS et al. 2019).

5.3 Messmethoden

Eine weitere Einschränkung in der vorliegenden Studie, ähnlich wie in der von Jeanne et al. (2014), ist die mögliche Verzögerung bei der Identifizierung von hämodynamischen Ereignissen aufgrund der 5-minütigen Pause zwischen zwei NIBP-Messungen, die sich möglicherweise auf die Schwellenwertbestimmung ausgewirkt hat.

Selbst wenn andere Studien während der Vollnarkose eine ANI-Schwelle zur Früherkennung potenzieller Schmerzhaftigkeit von etwa 49 oder 50 ermittelt haben, können doch nur klinische Studien, mit denen der hämodynamische Nutzen der ANI-Leitung während der Vollnarkose ermittelt werden soll, den Vorteil belegen, die ANI über einem bestimmten Schwellenwert zu halten (LOGIER et al. 2010; JEANNE et al. 2014). Sowohl in den Studien von Mansour et al. (2017, 2020) als auch in der vorliegenden Studie wird die nichtinvasive Blutdruckmessung benutzt, während der invasive arterielle Druck, welcher in der Studie von Aguado et al. (2020) und der Studie mit Pferden von Mansour et al. (2020) genutzt wird nicht nur zuverlässiger ist, sondern auch eine kontinuierliche Überwachung ermöglicht. In ihrer Studie reagierten alle

Hunde auf hochintensive Stimuli mit einer relevanten Zunahme des IMAP und einer Abnahme der unmittelbaren PTA fast gleichzeitig innerhalb circa 30 Sekunden. Ein so schneller Nachweis ist durch eine invasive Überwachung des arteriellen Blutdrucks möglich. Demgegenüber liefern nichtinvasive Methoden wie die Oszillometrie nur alle 2 bis 5 Minuten nicht kontinuierliche Messungen, werden allerdings üblicherweise im klinischen Umfeld eingesetzt, wodurch die Erkennung relevanter und plötzlicher Änderungen dieser Variablen weniger wahrscheinlich wird (AGUADO et al. 2020).

Weiterhin wird die Herzfrequenz des EKG's des PTA-Gerätes mit den Daten des SurgiVet® (Puls- und Herzfrequenz) verglichen. Zu diskutieren ist hier sicherlich, wie sicher dieser Vergleich ist, und ob nicht auch der SurgiVet® falsche Messungen gemacht hat. Um diese Möglichkeit zu verringern, wird sowohl die Puls- als auch die Herzfrequenz zum Vergleich hinzugezogen. Die sicherste Methode zur Auszählung der Frequenz wäre jedoch die Auskultation gewesen, welche jedoch im Rahmen eines ungestörten Operationsverlaufes nicht möglich ist. Beim Vergleich fällt auf, dass bei über der Hälfte (24 Hunde) das Gerät zu keinem Zeitpunkt die Bedingung zur Detektierung einer falsch-hohen Messung auslösen kann (vergleiche Kapitel 4.6). Die Herzfrequenz des EKG's des PTA-Gerätes und die Herzfrequenz des SurgiVet's® stimmten damit über die gesamte Messperiode überein. Demnach muss in Betracht gezogen werden, dass die **Bedingung zur Detektierung** einer falsch-hohen Messung (= eine **Abweichung** der Herzfrequenz **um mindestens das 1,5fache** zwischen beiden EKG-Messungen) gegebenenfalls zu hoch angesetzt wird und dadurch geringere (< 1,5 fach), fehlerhafte Auszählungen der Herzfrequenz aus der Statistik gefallen sind. Im Zuge dessen muss die Gewichtsdiﬀerenz und deren Auswirkung auf die Physiologie der Herzfrequenz angesprochen werden, da im Rahmen der Anästhesie für kleinere, leichtere Patienten andere Herzfrequenzen angestrebt werden, als für große, schwere Patienten. Weitere 9 Tiere werden lediglich 20 Sekunden lang falsch hoch gemessen. Eine Erklärung hierfür könnte die chirurgische Benutzung eines monopolaren HF-Chirurgiegerätes gewesen sein, da eine Interferenz bei Benutzung des HF-Chirurgiegerätes (Abbildung 19) im EKG des PTA-Gerätes nachvollzogen werden konnte. Dies kann vermutlich mit der elektronischen Ableitung des HF-Chirurgiegerätes erklärt werden. Doch ist die Tatsache, dass das Gerät Probleme hat, beispielsweise QRS-Komplexe von P-Wellen zu unterscheiden, eine T-Welle als QRS-Komplex interpretiert (Beispiel Abbildung 20) oder einen QRS-Komplex auch gar nicht auszählt, in der Interpretation der angezeigten PTA-Werte als kritisch zu erachten.

Damit einher geht folglich die Frage, in wie weit die Daten dann als zuverlässig zu erachten sind, wenn die Frequenz falsch gezählt wird und damit eine vermeintliche Tachy- oder Bradykardie gemessen wird und somit das Gerät einen vermeintlichen Nozizeptions-Impuls überinterpretiert oder gar nicht wahrnimmt.

Daraus resultiert, dass sich damit nicht nur die PTA-Werte, an denen man sich als Anästhesist orientieren sollte, verfälscht sind und diese damit die Kurven verfälschen, auch dauert es, bis das Gerät, wenn es wieder eine richtige Frequenz anzeigt, erneut den richtigen Wertebereich erreicht hat. Diese Zeit ist abhängig von der Dauer des anhaltenden „Falsch-zählens“, da das PTA-Gerät ja sekundlich Werte wiedergibt. Je länger also eine falsche Herzfrequenz gezählt wird, desto mehr können die Werte fallen oder sinken - und damit verfälscht werden - und desto länger dauert es, bis sich die Werte wieder normalisieren, sobald das Gerät die Frequenz wieder korrekt auszählt. In dieser Zeit können Nozizeptionen, die wahr sind, überdeckt werden, welche der Anästhesist, sofern er nur mit dem Gerät arbeiten würde, damit übersehen kann. Damit muss bewusst werden, dass das PTA-Gerät zwar als zusätzliches Monitoring verstanden werden kann, jedoch immer ein zweites Elektrokardiogramm mitlaufen sollte, um die gezählten Herzfrequenzen miteinander vergleichen zu können, um gerade als unerfahrener Anästhesist ein Gefühl dafür zu bekommen, ob die angezeigten PTA-Werte aus einer richtig oder einer falsch ausgezählten Herzfrequenz errechnet werden.

5.4 Schmerzerkennung

In der ersten veröffentlichten Studie an Hunden zeigten Mansour et al. (2017), dass die Überwachung des PTA-Index und seiner dynamischen Variation mit einer korrekten Leistung im veterinärklinischen Kontext verbunden ist, um das Gleichgewicht zwischen Analgesie und Nozizeption zu bestimmen und eine hämodynamische Reaktivität bei anästhesierten Hunden vorherzusagen. Sie geben an, dass dieser Index dazu beitragen kann, die intraoperative Nozizeption zu erkennen und die Verabreichung von Analgetika während einer Operation bei dieser Spezies zu optimieren. Weitere Untersuchungen in verschiedenen klinischen Kontexten und mit verschiedenen Anästhetika müssten jedoch erhoben werden. Fünf Minuten nach einem chirurgischen Reiz, wie das Festklemmen der OP-Abdecktücher an der Haut und der chirurgische Hautschnitt kommt es zu einer Abnahme der PTA-Werte um 24% bzw. 32%. Die maximalen Anstiege von HR um 10% und BP um 14% werden jedoch nicht als klinisch relevant angesehen, obwohl sie statistisch signifikant sind (MANSOUR et al. 2017; AGUADO et al.

2020). Aguado et al. (2020) beziehen diese kardiovaskulären Veränderungen auf die in ihrer Studie detektierte Reaktion des PTA-Monitors auf nozizeptiven Stimuli mittlerer Intensität und resümieren, dass der PTA-Monitor den Vorteil der Früherkennung einer nozizeptiven Reaktion bietet und damit die Titration von Analgetika ermöglicht wird, wenn keine klinischen Hinweise auf einen nozizeptiven Input vorliegen (AGUADO et al. 2020).

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass das Gerät häufiger unter die 45 Punkte-Marke fällt und damit möglicherweise einen schmerzhaften Stimulus anzeigt, im Gegensatz zur Hämodynamik, die in der vorliegenden Studie mit einer Erhöhung des Blutdrucks um mindestens 10% und/oder einer Erhöhung der Herzfrequenz um 10% gegenüber der Herzfrequenz und dem Blutdruck des Events zuvor, definiert wird. Es gibt sogar multidimensionale Schmerzskaleten (University of Melbourne Pain Scale), auch wenn diese zur Evaluierung postoperativer Schmerzen entwickelt werden, die eine Erhöhung der Herzfrequenz erst ab 20% als klinisch relevant interpretieren (FIRTH und HALDANE 1999).

Der McNemar-Test dient dazu, eine signifikante Abweichung der beiden Diagnoseverfahren, also eine Abweichung die über den Zufall hinausgeht, in der Häufigkeit positive Befunde anzuzeigen, aufzudecken. Auf Basis der vorliegenden Daten können hochsignifikante und signifikante Abweichungen mit $p < 0,0001$; $p = 0,002$; $p = 0,043$ und $p = 0,045$, genauso wie deutliche, jedoch nicht signifikante Abweichungen mit $p = 0,08$, als Maß für die Unsymmetrie, gefunden werden. Diese Unsymmetrie besteht darin, dass die PTA deutlich häufiger mindestens 1 Sekunde unter der 45-Punkte-Linie ist, als ein hämodynamisch relevantes Ereignis erkannt wird.

Aguado et al. (2020) führen ebenfalls in ihrer Studie auf, dass kardiovaskuläre Veränderungen, die das Gerät detektiert, durch zusätzliche Faktoren wie eine zu geringe Anästhesietiefe, Vagusstimulation oder eine Behandlung mittels Vasopressoren (Beispiele wären (Nor)-adrenalin, Dobutamin oder Dopamin) oder Parasympatholytika (Beispiele wären hier Atropin oder Glycopyrrolat) beeinflusst werden (AGUADO et al. 2020). Klinisch wird als möglicher Indikator einer intraoperativen Nozizeption Änderungen von mindestens 20% gegenüber den Ausgangswerten als signifikant vorgeschlagen (WHITE und BOYLE 1989; GUTIERREZ-BLANCO et al. 2013; AGUADO et al. 2020). Dabei ist zu beachten, dass solch geringe Veränderungen, die ein PTA-Monitor anzeigt, im klinischen Alltag wahrscheinlich nicht von einem Anästhesisten als Nozizeption interpretiert werden würden und dies damit keine (zusätzliche) Verabreichung von Analgetika auslösen würde (AGUADO et al. 2020), was unsere Ergebnisse des McNemar-Tests weiter erklären kann.

Beim Wilcoxon-Mann-Whitney-Test zum Vergleich der Sekunden die unter der 45-Punkte-Linie liegen und deren Zusammenhang mit einer hämodynamischen Reaktion war keiner der p-Werte als signifikant zu bezeichnen (vergleiche Tabelle 23) Daraus zu schließen, es gibt in Wahrheit keinen Unterschied ist nicht richtig. Ob die Sekundenzahl signifikant verschieden ist, kann in Wahrheit nicht beantwortet werden, ein Grund könnte aber sein, dass die Gruppengröße zu klein ist. Daran konnte in der vorliegenden Studie jedoch nichts geändert werden, da die Tiere nun mal selten eine hämodynamische Reaktion im Sinne einer Herzfrequenz und/oder eine Blutdruckerhöhung $>10\%$ zeigen und damit diese Gruppe zwangsläufig klein ist. Dies kann damit erklärt werden, dass es sich um eine klinische Studie handelt, in welcher natürlich das Patientenwohl im Vordergrund steht und damit eine optimale Analgesie angestrebt werden muss, und im Umkehrschluss sogar zeigt, dass das verwendete Analgesie-Regime bei der Mehrzahl der Patienten adäquat erscheint.

Zu diskutieren ist jedoch sicherlich, ob die Power (Die Wahrscheinlichkeit, einen in Wahrheit vorhandenen Unterschied aufzudecken) hätte erhöht werden können, wenn es nur zwei statt vier Studiengruppen gegeben und man die beiden Anticholinergika und die Unterschiede der gesetzten oder nicht gesetzten Epiduralanästhesie in zwei getrennten Studien untersucht hätte. Ähnlich verhält es sich mit dem exakten Fisher-Test (vergleiche Tabellen 16-22), der einen statistischen Zusammenhang zwischen den beiden Diagnoseverfahren nachzuweisen versucht. Auch hier ist die Gruppe der Tiere, die hämodynamisch relevant reagiert haben sehr klein, was erneut der Grund gewesen sein kann, weshalb kein Zusammenhang nachweisbar ist.

Damit muss natürlich auch die 45-Punkte-Linie als „Cut-off“-Wert in der vorliegenden Studie hinterfragt werden. Der Hersteller gibt bei Hunden einen Index für eine adäquate Analgesie von 100-50 an, Schmerzen sollen ab 50 bis 40 und starke Schmerzen unter 40 bis 0 nachvollzogen werden können, was bedeutet, dass die Opioid-Antinozizeption nicht ausreichend ist und die sympathische gegenüber der parasympathischen Aktivität überwiegt (MANSOUR et al. 2017; HERNANDEZ-AVALOS et al. 2019; MDOLORIS MEDICAL SYSTEMS 2020a). Für die statistischen Analysen ist jedoch ein statischer Wert nötig und dieser wird, aufgrund dem Range des Herstellers von 10 Punkten, genau in die Mitte der Herstellerangaben festgesetzt. Wichtig ist jedoch, dass alleine die Aussage, das PTA-Gerät zeigt mindestens eine Sekunde lang bei einem Event einen Wert unter 45, nicht sofort gleichgesetzt werden darf mit „das Tier hat Schmerzen“. Damit muss auch beachtet werden, dass wenn der Cut-off- Wert ein anderer gewesen wäre, unter Umständen auch andere Ergebnisse zu interpretieren gewesen wären. Perioperativ ist sicher auch die PTA-Werte-Einteilung in Schmerzen und starke Schmerzen zu

hinterfragen, kann jedoch dem Anästhesisten helfen, die Wahl des geeigneten Rescue-Analgetikums zu treffen. Der Hersteller spezifiziert seine Anweisungen im humanmedizinischen Bereich, da er angibt, dass wenn der ANI-Wert unter 50 fällt und die Nozizeption anhält, ist das Auftreten einer hämodynamischen Reaktion innerhalb der folgenden 10 Minuten sehr wahrscheinlich und die Opioid-Analgesie sollte erhöht werden (MDOLORIS MEDICAL SYSTEMS 2018). In der ersten Studie an Hunden schlussfolgern Mansour et al. (2017), dass eine dynamische Variation von PTA (Δ PTA) von -18% bei Morphin-prämedizierten Hunden Änderungen der Vitalparameter während der Vollnarkose innerhalb von 5 Minuten vorhersagen kann (MANSOUR et al. 2017).

Das eine dynamische Betrachtung statischen Werten vorzuziehen ist, zeigen schon Boselli et al. (2016) auf. Eine dynamische Betrachtung zeigt eine bessere Leistung als statische Werte, um die hämodynamische Reaktivität vorherzusagen. In diesem Zusammenhang hat eine Abnahme des ANI um mehr oder gleich 19% in einer Minute eine hohe Wahrscheinlichkeit (AUC ROC = 0,90), eine Zunahme der HR und / oder SBP um mehr als 20% innerhalb der nächsten 5 Minuten vorherzusagen. Die dynamischen Schwankungen der ANI sind also statischen Werten vorzuziehen, was darauf hindeutet, dass Δ ANI ein zuverlässiger Indikator für die Nozizeption während der Vollnarkose ist und daher eine nützliche Überwachung der Analgesie zur Optimierung der individuellen Remifentanyl-Verabreichung darstellt (BOSELLI et al. 2016).

Charier et al. (2019) zeigen in ihrer Studie an Adulten, dass der Variationskoeffizient des Pupillendurchmessers (VCPD) stärker korreliert ($r = 0,78$) mit den mit dem Visual Analogue Scale (VAS) ermittelten Schmerzen als die ANI ($r = -0,15$) (CHARIER et al. 2019). Upton et al (2017), welche ihre Studie ebenso an Adulten durchführten zeigen, dass während der Aufwachzeit die Schmerzwerte der numerischen Bewertungsskala in der ANI-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe durchschnittlich 1,3 Einheiten niedriger sind. Patienten in der ANI-Gruppe erhalten zusätzlich 64% weniger Fentanyl im Aufwachraum, haben 82% weniger Übelkeit und eine verringerte Häufigkeit von Zittern im Vergleich zur Kontrollgruppe. Dagegen gibt es keine Unterschiede der Messmethoden beim Auftreten der Häufigkeiten von Erbrechen im Aufwachraum, der Verstopfung der Atemwege, Atemdepression, Sedierung, Notfallzeit, der im Aufwachraum verbrachten Zeit, der vollständigen intraoperative Gabe von Fentanyl, die hypnotischen Parameter sowie bei der Häufigkeit intraoperativer Bewegungen zwischen den Gruppen (UPTON et al. 2017). Chanques et al. (2017) testen weiterhin ANI an 110 adulten Patienten auf einer Intensivstation und zeigen, dass ANI signifikant korreliert mit BPS (P

<0,001). Sie setzen einen Schwellenwert für ANIi von 42,5. Im Vergleich zum BPS verändert sich ANIi nur gering bei Absaugen der Luftröhre, signifikant stärker jedoch während des Verbandwechsels. Notiert werden kann, dass die ANI mit zunehmendem Alter, Übergewicht und Schweregrad der Erkrankung, bei kontrollierter Beatmung und dem Einsatz von Vasopressoren, sowie bei Analgesie-Einsatz ansteigt. Die ANIi fällt jedoch, wenn der Wachsamkeitsstatus und die Atemfrequenz zunimmt. ANIm zeigt für ihn schlechte psychometrische Eigenschaften, um Schmerzen zu erkennen (CHANQUES et al. 2017)

5.5 Einflüsse durch die Allgemeinanästhesie

In der Studie von Lauscher et al. (2012), in welcher beatmete ASA I-Patienten nacheinander Raumluft (FiO_2 0.21), reinen Sauerstoff (FiO_2 1.0) und dann wieder Raumluft einatmen und während jeder Episode standardisierte HRV-Parameter aus fünf-minütigen EKG-Aufzeichnungen berechnet werden, zeigt sich, dass die hyperoxische Beatmung die Herzfrequenz signifikant reduziert und sich die Standardabweichung der RR-Intervallwerte erhöht, ebenso den quadratischen Mittelwert der aufeinanderfolgenden RR-Intervalldifferenzen und die Hochfrequenzleistung (HF) der Spektralkomponenten, wohingegen sich die Niederfrequenzleistung (LF) und das LF / HF-Verhältnis der HRV in beiden Gruppen verringert. Nachdem FiO_2 auf Normoxie reduziert wird, sind alle Veränderungen reversibel. Daraus resultiert, dass diese HRV-Veränderungen relevant genug sein können, um die Überwachung der HRV-basierten Analgesie und Anästhesie zu beeinflussen, und dies zu einer klinisch relevanten Fehlinterpretation der HRV-Parameter als Indikatoren für die Anästhesietiefe während der hyperoxischen Beatmung (HV) führen kann (LAUSCHER et al. 2012). In der vorliegenden Studie erfolgt eine reine Sauerstoffgabe mit 20ml/kg KGW mit einem Mindestflow von 0,5l/min. Arterielle Blutgasanalysen zur Ermittlung des arteriellen Sauerstoffgehaltes und damit einer möglichen Hyperoxie werden nicht durchgeführt. Mit Betrachtung der Ergebnisse von Lauscher et al. (2012) bleibt damit die Frage, ob bei einer Beatmung mit Sauerstoff und Raumluft und weiterhin in welchem Verhältnis, eine Veränderung der Herzfrequenz stattgefunden und in wieweit dies die PTA-Messung geändert hätte.

Kanaya et al. (2003) zeigen in deren Studie, in welcher Patienten zufällig mit Propofol oder Sevofluran in Narkose gelegt werden und die Tiefe der Hypnose mit dem Bispektral-Index (BIS) überwacht wird, dass sich bei Einleitung der Narkose mit Propofol der Blutdruck in BIS-

abhängiger Weise verringert, ebenso wie Entropie und die Hochfrequenz im BIS, was darauf hindeutet, dass Propofol, abhängig von der Tiefe der Narkose, den kardialen Parasympathikotonus reduziert. Umgekehrt zeigt Sevofluran keine BIS-abhängigen Abnahmen der Herzfrequenz, des Blutdrucks, der Hochfrequenz im BIS und der Entropie, was darauf hinweist, dass Sevofluran einen geringen oder keinen Einfluss auf den kardialen Parasympathikotonus hat. Man kann also sagen, dass der kardiale Parasympathikus während der Einleitung einer Anästhesie mit Propofol stärker gehemmt wird, als der Sympathikus. Daher ist es unwahrscheinlich, dass eine Propofol-vermittelte Bradykardie auf eine kardiale Parasympathikus-Stimulation zurückzuführen ist (KANAYA et al. 2003). Dies zeigen auch Boselli et al (2013). Die Leistung des ANI ist signifikant besser nach intravenöser Propofol-Anästhesie als nach halogenierter Anästhesie (BOSELLI et al. 2013). Es wird gezeigt, dass die Wahl des Anästhetikums die intraoperative Stressreaktion während halogenierter oder totaler intravenöser Anästhesie, mit einer deutlichen Reduktion der Herzfrequenzvariabilität für beide Techniken und einer deutlichen Abnahme der Gesamtleistung eher bei Sevofluran als bei Propofol eintritt. Der unterschiedliche Einfluss der ausgewählten Anästhetika auf die Herzfrequenzvariabilität könnte zum Teil auch die Unterschiede zwischen den für die Beurteilung oder die Vorhersage von postoperativen Schmerzen verwendeten ANI erklären. (LEDOWSKI et al. 2005; BOSELLI et al. 2014). In der vorliegenden Studie werden die Tiere ebenfalls mit Propofol in Narkose gelegt, jedoch die Narkose mit Isofluran erhalten. Auf Basis der eben zitierten Studien bleibt demnach die Frage, ob es, und wenn ja wie groß, einen Unterschied zwischen Isofluran und Sevofluran gibt.

5.6 Interpretation der PTA-Werte und Darstellung in Grafiken

Wenn intravenöse Injektionen erfolgen, ist in dieser Studie aufgefallen, dass das Gerät diese Injektionen teilweise mit einer Kurvenveränderung aufgrund einer Werteveränderung darstellt. Hier können wieder Nozizeptionen vermeintlich dargestellt werden, welche gar keine sind oder aber auch überdeckt werden. Eine Erhöhung der Herzfrequenz, wie es auf die Gabe von Parasympatholytika folgerichtig ist, "weiß" das Gerät nicht, sondern registriert lediglich eine Erhöhung der Herzfrequenz, und die Kurve sinkt aufgrund abfallender Werte. Ein Schmerzreiz ist dies jedoch nicht. Nach einer Gabe eines Parasympatholytikums muss man weiterhin auf den Energie-Index achten. Ist er innerhalb von 0,025 bis 2,5, so schreibt der Hersteller, sind die Werte am humanmedizinischen ANI-Monitor als messbar und damit als auswertbar zu erachten

(MDOLORIS MEDICAL SYSTEMS 2018). Wird der Energie-Index (vergleiche dazu auch Abbildung 5) in diesem Range jedoch über- oder unterschritten, so ist die Aussagekraft ebenfalls eingeschränkt.

Durch die zweifaktorielle Varianzanalyse kann ebenso signifikant ($p = 0,0046$, $p = 0,045$, $p = 0,041$) gezeigt werden, dass die Wahl des Parasympatholytikums nicht irrelevant ist. Durch die Gabe von Atropin kam es zu einem vermehrten Abfall der Werte unter die 45-Punkte-Linie als bei Gabe des Glycopyrrolates. Ein deutlicher Unterschied konnte anhand der Medikamentengrafiken jedoch nicht sichtbar gemacht werden. Signifikante Unterschiede bei der darauffolgenden Gabe von Medikamenten können nicht nachvollzogen werden. Auf die Gabe von Methadon oder Ketamin aufgrund eines nozizeptiven Stimulus, festgestellt aufgrund Änderungen in der Hämodynamik, ändert sich die Kurve, jedoch anders als angenommen: Eigentlich erfolgt eine Abnahme der Herzfrequenz aufgrund der Eigenschaften des Methadons, folglich auch indirekt aufgrund der Abnahme des Schmerzreizes und damit der Sympathikus-Aktivierung und somit herrscht der Parasympathikus wieder vor. Damit sollte theoretisch die Kurve steigen, da die Werte sich erhöhen. Initial erfolgt jedoch das Gegenteil, nämlich ein zum Teil steiler Abfall der Kurve und der Werte (vergleiche Abbildungen 26-29). Bei der Gabe von Methadon kann ein starker Abfall der Kurve um bis zu 60 PTA-Werte notiert werden, diese Reaktion mit erneutem Ansteigen der Kurve kann über die gesamte Darstellung von über drei Minuten verfolgt werden. Zu diskutieren ist hier sicherlich, der möglicherweise zu kurze Abstand zwischen Parasympatholytikum-Gabe und nach 90 bis 120 Sekunden darauffolgender Gabe des Opioids. Damit könnte die Darstellung der Opioid-Kurvenverläufe unter Umständen verzerrt worden sein und spiegelt gegebenenfalls nicht die Kurve des Opioids, sondern die des Parasympatholytikums wider. Eine Verlängerung des Abstandes der Gaben der beiden Medikamente könnte hier Abhilfe schaffen. Dem gegenüber steht sicherlich, dass bei allen Medikamenten-Gaben das Gerät entweder sofort mit einem Abwärtstrend oder aber mit kaum einer Kurvenänderung reagiert und damit eine verzögerte Reaktion um über zwei Minuten fraglich erscheint. Dies muss jedoch in weiteren Studien getrennt betrachtet werden.

Auch bei Gabe des Carprofens ist ein Abfall zwischen 25 bis 35 PTA-Werten nachvollziehbar (vergleiche Abbildungen 30-33). Die Reaktion im Kurvenverlauf ist zwischen 60 bis maximal 150 Sekunden sichtbar und es bleibt zu hinterfragen, ob andere NSAID's ähnliche Reaktionen hervorzurufen vermögen. Bei Betrachtung der Box-Plots (Abbildungen 11-16) können diese Ergebnisse nachvollzogen werden. Das stärkste Abfallen unter die 45 Punkte Linie kann bei der Gabe des Opioids beobachtet werden.

Unterstützt werden diese Beobachtungen durch den Mc-Nemar-Test und die 4-Felder-Tafeln. Zweiunddreißig von n=44-mal (Tabelle 16) fällt die Kurve unter die 45-Punkte-Linie nur bei der Gabe des Methadons. Mit $p < 0,0001$ ist dies als hoch signifikant zu bezeichnen. Ebenso fällt die Kurve bei der Gabe von Carprofen (Tabelle 22) acht Mal unter die 45-Punkte Linie. Mit $p = 0,045$ noch signifikant. Als Konsequenz dieser Ergebnisse sollte man nach intravenöser Gabe von Parasympatholytika, Methadon, Carprofen und Ketamin die angezeigten PTA-Werte bis zu drei bis vier Minuten nach der Gabe nicht interpretieren und erst nach dieser Zeit wieder mit der Interpretation beginnen.

Unabhängig von den Gruppen (vergleiche Tabelle 12 und 13), sowohl bei den PTA Werten, welche sekundlich, als auch bei denen die gemittelt gemessen werden, kann mittels des Friedman's-Test bei den PTA-Werten von der $AUC < 45$ ($p < 0,0001$ und $p < 0,0001$) als auch bei den PTA-Werten vom individuellen Ausgangswert ($p < 0,0001$ und $p = 0,0028$) sowie getrennt nach Gruppen (vergleiche Tabelle 10 und 11) in der Gruppe Atropin und EDA ($p = 0,0002$ für AUC_{45} und $p = 0,00011$ für AUC_{ind}) und Glycoyprrolat und EDA ($p = 0,0029$ für AUC_{45} und $p = 0,0001$ für AUC_{ind}) nachgewiesen werden, dass nicht alle Events im Mittel gleich sind und ein Unterschied zwischen den Events besteht. Die stärksten Reaktionen und damit ein Abfallen der Kurve, unabhängig ob unter die 45-Punkte-Linie oder nicht, rufen die Gabe des Parasympatholytikums, die Gabe des Methadons sowie des NSAID's Carprofen, das Sägen und das Setzen des Pins und Schwenken des Tibiaplateaus hervor (vergleiche Box-Plots Abbildungen 12-17). Da dies als der chirurgische Stimulus, der die stärksten Reaktionen hervorruft eingestuft wird (vergleiche Abbildung 12 und 17) stellt sich im ersten Moment die Frage, inwieweit ein Pin zu mehr Nozizeption führt, als beispielsweise das Sägen eines Knochens. Diese Beobachtung kann sicherlich mit der Korrektur des Tibiaplateau-Winkels und damit der Rotation des Knochenfragments mit erhöhtem Kraftaufwand direkt nach dem Setzen des Pins erklärt werden. Ferner spielt womöglich die Muskeldehnung oder die Dehnung der Gelenkkapsel des Knies hier mit hinein. Auch hier kann natürlich diskutiert werden, ob dies nicht doch die anhaltende Empfindsamkeit als Reaktion nach dem Sägen des Knochens ist und nur durch den im Anschluss folgenden Stimulus des Pin-Setzens und Knochenfragment-Rotation weiter potenziert wird, der potenteste Stimulus also doch das Sägen der Tibia ist. Zu überprüfen wäre daher, die Zeit zwischen dem Sägen der Tibia und dem Setzen des Pins mit anschließendem Schwenken des Tibiaplateaus zu verlängern um die beiden Events eindeutig voneinander abgrenzen, um damit die Änderungen der PTA-Werte ohne eventuelle zeitliche Überlagerungen besser darstellen zu können. Diese Verzögerung des zeitlichen Ablaufes der

Operation ist im klinischen Alltag natürlich nicht mit dem Tierwohl in Einklang zu bringen, da sich sowohl die Narkose- als auch die Operationsdauer unnötig verlängern. Ein erhöhtes Narkose- als auch Infektionsrisiko würden daraus resultieren.

5.7 Epidurale Anästhesie und Rescue-Analgesie

Bollag et al. (2015) summieren, dass ein einziger intravenöser Bolus von 0,5 µg/kg KGW Ketamin die ANI-Werte von 20 Frauen unter standardisierten Vollnarkosebedingungen und ohne schädliche Stimulation nicht beeinflusst, da die Abnahme der mittleren (\pm SD) ANI-Werte nach intravenöser Ketamin-Verabreichung ($1,31 \pm 15,26$, $p = 0,28$) nicht signifikant ist. Diese Ergebnisse legen nahe, dass die abgeleitete ANI unter solchen klinischen Bedingungen durchführbar ist (BOLLAG et al. 2015; LEITÃO et al. 2019). In der vorliegenden Studie können nur bedingt Aussagen, aufgrund der geringen Fallzahl von 14 Patienten die Ketamin benötigten, zu dieser These gemacht werden. Nachvollzogen werden kann ein gewisser Einfluss auf das Gerät mit einer Abnahme eines Patienten um 40 PTA-Werte, eines Patienten um 30 und eines um 20 PTA-Werte. Bei der Hälfte können nur geringgradige Schwankungen nachvollzogen werden, und der Rest steigt sogar von den Werten um 20-30 PTA-Werte an innerhalb von 30-60 Sekunden.

Von 44 Patienten haben, wie bereits erwähnt, 14 Patienten ein intraoperatives initiales Rescue-Analgetikum in Form von 1mg/kg Ketamin intravenös intra-operationem - bei Feststellung einer hämodynamischen Reaktion durch den Anästhesisten - erhalten. Sofern dies nicht ausreichend ist, erhalten die Patienten weiterhin 0,1-0,2mg/kg Methadon intravenös. Alle diese Tiere sind in der Gruppe, welche erst post-operationem eine epidurale Anästhesie mit 0,1mg/kg Morphin erhielten. Dies konnte als signifikanter Unterschied ($p = 0,0001$, $p = 0,0009$, $p = 0,004$, $p = 0,001$) durch die zweifaktorielle Varianzanalyse (vergleiche Kapitel 4.3) gewertet werden und unterstreicht, wie sinnvoll und unerlässlich eine Lokalanästhesie bei operativen Eingriffen ist. Auch die aktuellen American Animal Hospital Association (AAHA) und American Association of Feline Practitioners (AAFP) „Pain Management Guidelines for Dogs and Cats“ sowie „Anesthesia and Monitoring Guidelines for Dogs and Cats“ empfehlen Lokalanästhesien, wann immer sie bei chirurgischen Eingriffen möglich sind (EPSTEIN et al. 2015; GRUBB et al. 2020). Auch die dreifaktorielle Varianzanalyse (Kapitel 4.4) kann mit signifikanten Ergebnissen einen Unterschied zwischen den Gruppen, die eine epidurale Anästhesie vor der Operation, und denen, die prä operationem keine, sondern erst postoperativ nach der Messung,

eine Epiduralanästhesie erhalten haben ($p = 0,012$ und $p = 0,018$) feststellen. Eine effektivere Überwachung der nozizeptiven Reaktion zusammen mit einer geeigneten perioperativen analgetischen Behandlung hat mehrere potenzielle Vorteile. Die gleichzeitige epidurale Analgesie reduziert die postoperative Mortalität und Morbidität (PÖPPING et al. 2014; AGUADO et al. 2020), stabilisiert die Anästhesie, ermöglicht ein besseres postoperatives Schmerzmanagement, führt zu einer schnelleren und qualitativ besseren Genesung (LENA et al. 2008; AGUADO et al. 2020) und führt zu einer Abnahme von chronischen postoperativen Schmerzen (REDDI und CURRAN 2014; AGUADO et al. 2020).

Durch die Notwendigkeit des Einsatzes einer Rescue-Analgesie bei einigen Hunden, die keine präoperative Epiduralanästhesie erhalten haben, ist die Überlegung einer Änderung des bisherigen Analgesie-Regimes nötig, auch vor dem Hintergrund, dass eine Epiduralanästhesie nicht immer bei allen Patienten wie beispielsweise bei Jungtieren mit offenen Wachstumsfugen-, Patienten mit schweren Frakturen im Bereich des Sakrums, mit Gerinnungsstörungen, Hautinfektionen oder Neoplasien an der Injektionsstelle, schwerer Hypotension oder Hypovolämie möglich ist (CAMPOY et al. 2015). Damit wird die Unerlässlichkeit der Etablierung neuerer lokaler und regionaler Blöcke, wann immer diese bei operativen Eingriffen möglich sind, nochmals unterstrichen. Weiterhin gewinnt hinter diesem Hintergrund die Multimodalität zur stetigen Verbesserung intra- und postoperativer Analgesie-Regimes immer weiter an Bedeutung. In der Humanmedizin reduziert die intraoperative Gabe bei unterschiedlichen Operationen von einem Bolus Ketamin ($0,1-0,5\text{mg/kg}$), zum Beispiel kombiniert mit einer epiduralen Anästhesie, mit anschließender intraoperativer und bis zu 72h postoperativer Dauertropfinfusion ($1-2\mu\text{g/kg/min}-0,25\text{mg/kg/h}$) die postoperative Hyperalgesie, ausgelöst durch ein chirurgisches Trauma und auch aufgrund hoher perioperativer Opioiddosen und der Konsum von Analgetika wie Morphin kann eingespart werden (RICHEBÉ et al. 2005; LAVAND'HOMME et al. 2005; REDDI und CURRAN 2014). Zusätzlich führt Ketamin zu einer Potenzierung der Opioidanalgesie, reduziert die Opioid-induzierten Nebenwirkungen und führt zu einer besseren Schmerzkontrolle bei Patienten (HIROTA und LAMBERT 2011; REDDI und CURRAN 2014). In Studien bei Vorderbeinamputationen beim Hund, welche präoperativ 1mg/kg Morphin, einen Plexusblock mittels Bupivacain $2\text{ml } 0,75\%$ sowie einen Bolus von $0,5\text{mg/kg}$ Ketamin, intraoperativ einen zusätzlichen Ketamin-Dauertropf von $10\mu\text{g/kg/min}$ und postoperativ für 18 Stunden einen zusätzlichen Ketamin-Dauertropf von $2\mu\text{g/kg/min}$ erhielten, neben ihrem postoperativen Fentanylbolus von $2\mu\text{g/kg}$ und anschließendem Dauertropf Fentanyl-DTI mit $1-5\mu\text{g/kg/h}$,

haben signifikant niedriger Schmerzscores, evaluiert mittels dem University of Melbourne Pain Scale (UMPS), 12h sowie 18h post operationem und sind am 3. Tag post operationem deutlich aktiver als die Kontrollgruppe (WAGNER et al. 2002; CHOHAN 2010). Die World Small Animal Veterinary Association (WSAVA) „Guidelines for Recognition, Assessment and Treatment of Pain“, die aktuellen American Animal Hospital Association (AAHA) und American Association of Feline Practitioners (AAFP) „Pain Management Guidelines for Dogs and Cats“ und „Anesthesia and Monitoring Guidelines for Dogs and Cats“ empfehlen im Rahmen eines multimodalen perioperativen Schmerzmanagementplans für größere Operationen, bei Traumapatienten und bei Operationen, die schwerere, langwierige oder schlecht angepasste postoperative Schmerzzustände nach sich ziehen können, den Einsatz von einem Ketamin-Bolus (0,5-1mg/kg) gefolgt von einer Dauertropfinfusion intra- (0,12-0,6mg/kg/h) sowie postoperativ (reduzierte Dosen) bei Hunden (MATHEWS et al. 2014; EPSTEIN et al. 2015; GRUBB et al. 2020).

5.8 Kontrollgruppe

Optimale ANI-Werte in der Humanmedizin bei einem anästhesierten Menschen liegen zwischen 50 und 70. Wenn ANIa („averaged“= durchschnittlicher PTA-Index) in den 5 Minuten vor der Sichtbarkeit der hämodynamischen Aktivität unter 63 sinkt, kann dies zu einer Vorhersage dieser hämodynamischen Reaktivität führen mit einer angemessenen Empfindlichkeit und Spezifität (80% bzw. 95%). Ein weiterer sinnvoller Schwellenwert ist für sie 49, welcher die höchste Spezifität (100%) für die Vorhersage hämodynamischer Ereignisse aufweist, jedoch enttäuscht hierbei die Sensitivität (60%). Diese besondere Schwelle ist jedoch im Vergleich zu früheren klinischen Beobachtungsstudien sinnvoll, in denen normalerweise hämodynamische Ereignisse beobachtet werden, wenn die ANI-Werte unter 50 liegen (LOGIER et al. 2010; JEANNE et al. 2014; BOSELLI et al. 2016; AGUADO et al. 2020). In der Veterinärmedizin werden bisher keine solche Schwellenwerte definiert, lediglich gibt es vom Hersteller den Parasympathetic Tone Activity-Index (PTA Index), der in der Veterinärmedizin für bisher drei Tierarten, Hunde, Katzen und Pferde, herausgegeben wird. Bei Hunden liegt der Index für eine adäquate Analgesie bei 100-50, Schmerzen sollen von 50-40 und starke Schmerzen unter 40 bis 0 nachvollzogen werden können, was bedeutet, dass die Opioid-Antinozizeption nicht ausreichend ist und die sympathische gegenüber der parasympathischen Aktivität überwiegt (MDOLORIS MEDICAL SYSTEMS 2018).

Die vorliegende Studie ermittelt anhand von 12 Hunden, welche keiner Operation unterzogen werden, ein Erreichen eines konstanten Niveaus nach 120 bis 180 Sekunden mit PTA-Werten von 70 bis 90. Zwei dieser Hunde erreichen in der gemessenen Zeit von sechs Minuten kein konstantes Niveau. Dies ist jedoch auf die stets bestehende Individualität eines jeden Patienten und deren Reaktion auf verwendete Medikamente, Stress vor der Narkose, Umwelteinflüsse und weitere, derweilen noch unbekannte Einflüsse zurückzuführen. Diese Werte können folglich mit einem Mangel an Stimulation, also zumeist nozizeptiver Input, durch das sympathische Nervensystem, erklärt werden und stimmen mit dem vom Hersteller angegebenen PTA-Index überein, in welchem eine adäquate Analgesie, in diesem Fall durch die mangelnde Stimulation, mit PTA-Werten von 100-50 angegeben wird. Demnach kann hypothetisiert werden, dass der optimale Bereich bei Tieren in Vollnarkose ohne nozizeptive Stimuli zwischen 70 und 90 liegt und das Gerät zwischen zwei bis drei Minuten zum Erreichen dieser Werte benötigen kann. Bei dem Betrachten der gemittelten PTA-Werte wird das individuelle, relativ konstante Niveau erst zwischen den Sekunden 240-270 erreicht. Auch hier liegen die Werte dann zwischen 70-90, abgesehen von zwei Ausreißern. Erklärbar ist dies natürlich aufgrund der Tatsache, dass das PTA-Gerät die gemittelten PTA-Werte anhand der letzten 176 Sekunden errechnet, diese Werte also einer zeitlichen Verzögerung unterliegen.

5.9 Klinische Schlussfolgerung

Möchte man die Qualität der intraoperativen Anästhesie weiter verbessern, gerade hinsichtlich der Erkennung von sensiblen, moderaten Nozizeptionen, so kann ein PTA-Monitor eine neue, zusätzliche Möglichkeit dafür sein. Das PTA-Gerät ist im klinischen Alltag, sofern man einige Dinge beachtet, einsetzbar. Angefangen sei hier mit banalen Dingen, wie der korrekten Positionierung der Krokodilklemmen des EKGs's und der ausreichenden Befeuchtung der Klemmen mit Alkohol. Hat man ein konstant, richtig zählendes EKG im Gerät und einen stabilen Patienten, so wird doch auffallen, wie sensibel das Gerät Nozizeptionsreize annimmt und wie schnell es Hinweise darauf geben kann, dass eine hämodynamische Reaktion auftreten wird. Kritisch zu erachten ist jedoch die Tatsache, dass das Gerät Probleme hat, beispielsweise QRS-Komplexe von P-Wellen zu unterscheiden, eine T-Welle als QRS-Komplex interpretiert (Beispiel Abbildung 20) oder einen QRS-Komplex auch gar nicht auszählt. Die Interpretation der angezeigten Werte in dieser Zeit und eine davon abgeleitete (Nicht-) Titration von zusätzlichen Analgetika sollte unterbleiben. Dies kann vor allem für unerfahrene Anästhesisten

schwierig werden, die in der Erkennung von hämodynamischen Reaktionen noch nicht versiert sind und entscheidende Operationssituationen noch nicht genau kennen und sich deswegen auf den PTA-Monitor verlassen möchten. Intravenöse Gaben von Medikamenten sind zu beachten und mit circa drei bis vier Minuten eingeschränkter Nutzung zu werten, da selbst Analgetika zu einem Abfall der PTA-Werte führten (vergleiche hierzu beispielsweise Kapitel 4.8). Die Gaben von 0,02mg/kg Atropin und 0,01mg/kg Glycopyrrolat haben in der vorliegenden Studie zu keinen weiterführenden Problemen geführt. Bei Gabe von Parasympatholytika sollte jedoch stets der Expert-Mode und nicht der Classic-Mode eingeschaltet sein, um das Energielevel im Blick zu haben (vergleiche hierzu auch Abbildung 5). Damit betrachtet man zusätzlich die normalisierten und gefilterten RR-Reihen. Bei hohen Amplituden liegt eine Dominanz des parasympathischen Tons mit einer ausreichenden Analgesie vor. Eine niedrige Amplitude der normalisierten Reihe zeigt jedoch einen niedrigen relativen parasympathischen Tonus, welcher mit einer geringeren Analgesie einhergeht (MANSOUR et al. 2017).

Diese Studie unterstützt weiterhin anhand des Vergleichs Epidural- oder keine epidurale Anästhesie bei einer TPLO, aktuelle Schmerz-Management- und Anästhesie-Guidelines mit signifikanten Ergebnissen hinsichtlich der Aufforderung, Lokalanästhesie, wann immer diese bei chirurgischen Eingriffen möglich ist, zu benutzen (EPSTEIN et al. 2015; GRUBB et al. 2020). Wichtige Nachfolgestudien müssen sicherlich weitere Medikamenten-Kombinationen und deren Vergleich miteinander sein. Medikamente wie Acepromazin oder Medetomidin scheinen das PTA-Gerät beeinflussen zu können, da Δ PTA in der Studie von Mansour et al. (2020a) die intraoperative Nozizeption in diesen beiden Gruppen weniger genau identifizieren konnte, als in der Morphin-Gruppe. Weiterhin muss die Anwendbarkeit an wachen Tieren, beispielsweise zur postoperativen, analgetischen Überwachung, oder auch bei Traumapatienten um deren Schmerzhaftigkeit zu objektivieren, wie es in der Humanmedizin bereits der Fall ist, evaluiert werden.

6 Zusammenfassung

Als Veterinärnästhesist ist es eine der fundamentalsten Aufgaben, intraoperative Nozizeption zu erkennen und inadäquate Analgesie zu behandeln (GRUENEWALD und ILIES 2013; MANSOUR et al. 2017; HERNANDEZ-AVALOS et al. 2019). In der Humanmedizin nutzt man neuerdings die Technik des Analgesia Nociception Index (ANI), um die Varianz des Sympathiko- und Parasympathikotonus zu messen und damit Reaktionen auf einen nozizeptiven Stimulation zu bewerten. Der Parasympathetic Tone Activity Monitor ist hierfür das veterinärmedizinische Pendant.

In der vorliegenden prospektiven, randomisierten Studie werden vier Gruppen mit jeweils 11 Tieren verglichen, welche sich durch die Wahl des Anticholinergikums (Atropin oder Glycopyrrolat) und einer prä- oder postoperativen Gabe einer Lokalanästhesie in Form einer Epiduralanästhesie (EDA) mit Morphin und Mepivacain unterscheiden. Untersucht werden sowohl PTA_i (sekündlich gemessene PTA-Werte) als auch PTA_m (gemittelte PTA Werte) und gegen das herkömmliche Schmerzmonitoring verglichen, sowie deren Reaktionen auf bestimmte Medikamente bei ihrer Applikation näher evaluiert. Der PTA-Monitor gibt diese Werte in Form von Zahlen von 0-100 wieder und stellt diese grafisch in Form von Kurvenverläufen dar. Für die statistische Analyse wird der „PTA-Cut-off-Wert“ von 45 festgesetzt, als Mittelwert zwischen den PTA-Werten 50 und 40, da bei Hunden der PTA-Index für eine adäquate Analgesie bei den PTA-Werten von 100-50 liegt. Schmerzen sollen von 50-40 und starke Schmerzen von 40 bis 0 nachvollzogen werden können (MANSOUR et al. 2017). Die Gaben von 0,02mg/kg Atropin und 0,01mg/kg Glycopyrrolat haben in der vorliegenden Studie zu keinen weiterführenden Problemen in der Kurvenanzeige der PTA-Werte und deren Auswertung wie initial vermutet, geführt. Durch die zweifaktorielle Varianzanalyse kann jedoch signifikant ($p= 0,0046$, $p= 0,045$, $p= 0,041$) gezeigt werden, dass die Wahl des Parasympatholytikums nicht irrelevant ist. Durch die Gabe von Atropin kommt es zu einem vermehrten Abfall der Werte im Kurvenverlauf unter den „PTA-Cut-off-Wert“ von 45 als bei Gabe des Glycopyrrolates.

Bei der intravenösen Injektion von Medikamenten ist insgesamt aufgefallen, dass das Gerät diese Injektionen zum Teil mit einem Werteabfall quittiert. Beispielsweise kann bei der Gabe von Methadon ein starker Abfall der Kurve um bis zu 60 PTA-Werte notiert werden. Diese Reaktion mit erneutem Ansteigen der Kurve kann über die gesamte Darstellung von über drei Minuten verfolgt werden. Auch bei Gabe des Carprofens ist ein Abfall zwischen 25 bis 35 PTA-

Werten nachvollziehbar (vergleiche Abbildungen 30-33). Die Reaktion im Kurvenverlauf ist zwischen 60 bis maximal 150 Sekunden sichtbar. In 32 von 44 Fällen (Tabelle 16) fällt die Kurve unter die 45-Punkte-Linie nur bei der Gabe des Methadons. Mit $p < 0,0001$ ist dieser Abfall als hoch signifikant zu bezeichnen. Ebenso fällt die Kurve bei der Gabe von Carprofen (Tabelle 22) acht Mal unter die 45-Punkte Linie ($p = 0,045$). Resultierend aus diesen Ergebnissen, sollte man nach intravenöser Gabe von Parasympatholytika, Methadon, Carprofen und Ketamin die angezeigten PTA-Werte bis zu drei bis vier Minuten nach der Gabe nicht interpretieren und erst nach dieser Zeit wieder mit der Interpretation beginnen. Die stärksten Reaktionen und damit ein Abfallen der Kurve, jedoch unabhängig ob unter die 45-Punkte-Linie oder nicht, rufen die Gabe der Parasympatholytika, die Gabe des nichtsteroidalen Antiphlogistikums Carprofen, das Sägen und das Setzen des Pins und Schwenken des Tibiaplateaus hervor (vergleiche Box-Plots Abbildungen 12-17). Bei der Tibial Plateau Leveling Osteotomy (TPLO) kann damit gezeigt werden, dass die Zeit des Setzens des Pins mit darauffolgender Schwenkung des Tibiaplateaus als am empfindlichsten zu werten ist. Ferner bleibt hier jedoch die Frage, ob dies nicht doch nur die potenzierte Wahrnehmung auf den doch vermeintlich potentesten Stimulus, dem Sägen der Tibia, ist. Diese Beobachtung kann sicherlich mit der Korrektur des Tibiaplateau-Winkels und damit der Rotation des Knochenfragments mit erhöhtem Kraftaufwand direkt nach dem Setzen des Pins erklärt werden. Weiterhin wird, zur Evaluierung der Aussagekraft des PTA-Gerätes, der Frage nachgegangen, ob das PTA-Gerät die gemessene Herzfrequenz richtig auszählen kann. Hierfür wird die angegebene Herzfrequenz mit der am SurgiVet angezeigten Frequenz verglichen. Beim Vergleich fällt auf, dass bei über der Hälfte (24 Hunde) das Gerät zu keinem Zeitpunkt die Bedingung zur Detektierung einer falsch-hohen Messung auslösen konnte. Weitere 9 Tiere werden lediglich 20 Sekunden lang falsch hoch gemessen. Die längste falsch hoch gemessene Zeit konnte mit 223 Sekunden bei einem Tier nachvollzogen werden. Doch ist die Tatsache, dass das Gerät Probleme hat, beispielsweise QRS-Komplexe von P-Wellen zu unterscheiden, eine T-Welle als QRS-Komplex (Beispiel Abbildung 20) interpretiert oder einen QRS-Komplex auch gar nicht auszählt, in der Interpretation der angezeigten PTA-Werte als kritisch zu erachten. In dieser Zeit muss sich die Frage gestellt werden, in wie weit die Daten als zuverlässig zu erachten sind, wenn die Frequenz falsch gezählt wird. Die Interpretation der angezeigten Werte in dieser Zeit und eine davon abgeleiteten (Nicht-)Titration von zusätzlichen Analgetika sollte unterbleiben. Gerade für unerfahrene Anästhesisten darf deswegen auf ein zusätzliches klassisches Monitoring (vor allem des Elektrokardiogramms) am Patienten nicht

verzichtet werden, da sie in der Erkennung von hämodynamischen Reaktionen noch nicht genügend versiert und entscheidende Operationssituationen noch nicht genau kennen.

Parallel wird eine Kontrollgruppe mit 12 Tieren über eine Zeit von sechs Minuten gemessen (vergleiche Abbildung 52 und 53). Da an diesen Tieren keinerlei Manipulation stattfindet, sollten Werte bei nicht schmerzhaften Patienten generiert werden, um Vergleichswerte im Bereich „nicht schmerzhaft“ zu erhalten. Ein Erreichen eines relativ konstanten Niveaus bei Tieren ohne nozizeptive Stimuli ist nach den 120 bis 180 Sekunden mit PTA-Werten von 70 bis 90 erfolgt. Demnach kann die Hypothese aufgestellt werden, dass die Komfort-Zone, wie es auch der Hersteller angibt, bei Tieren in Vollnarkose ohne nozizeptive Stimuli zwischen 70 und 90 liegt und das Gerät zwischen zwei bis drei Minuten zum Erreichen dieser Werte benötigen kann.

Von 44 Tieren haben 14 Tiere ein intraoperatives initiales Rescue-Analgetikum in Form von 1mg/kg Ketamin intravenös intra-operationem - bei Feststellung einer hämodynamischen Reaktion durch den Anästhesisten - erhalten. Alle diese Tiere sind in der Gruppe, welche erst post-operationem eine epidurale Anästhesie mit 0,1mg/kg Morphin erhalten haben. Dies kann als signifikanter Unterschied ($p = 0,0001$, $p = 0,0009$, $p = 0,004$, $p = 0,001$) durch die zweifaktorielle Varianzanalyse (vergleiche Kapitel 4.3.) gewertet werden. Diese Studie unterstützt damit aktuelle Schmerz-Management- und Anästhesie-Guidelines mit signifikanten Ergebnissen hinsichtlich der Aufforderung, Lokalanästhesie, wann immer diese bei chirurgischen Eingriffen möglich ist, zu benutzen (EPSTEIN et al. 2015; GRUBB et al. 2020). Zur Verbesserung der Qualität der intraoperativen Anästhesie, gerade hinsichtlich der Erkennung von sensiblen, moderaten Nozizeptionen, kann ein PTA-Monitor eine neue Möglichkeit sein. Dabei sollte man jedoch nicht einfach nur den angegebenen PTA-Wert interpretieren, sondern stets in Kombination mit den bewährten Standards wie Herzfrequenz- und Blutdruckerhöhung evaluieren, ob tatsächlich ein nozizeptiver Stimulus oder einfach nur eine Interferenz oder Manipulation am Tier erfolgt. Abschließend bleibt zu sagen, dass sich der Aussage von Aguado et al. (2020) angeschlossen werden kann, dass die PTA immer ein Gleichgewicht zwischen Nozizeption und Antinozizeption widerspiegelt, jedoch nicht das Niveau einer der Komponenten allein. Somit sollte man immer nur dann wenn nozizeptive Stimuli anwesend sind, zur Beurteilung einer Titration von Analgetika zur Wirkung oder Bestätigung einer angemessenen Antinozizeption, den PTA-Monitor hinzuziehen. Bei der Detektion von Stimuli niedriger Intensität ist die PTA sensitiver, als das klassische Monitoring einer hämodynamischen Reaktion durch den Anästhesisten (AGUADO et al. 2020). Weitere

Zusammenfassung

Faktoren, die die PTA möglicherweise beeinflussen können, wie die Anästhesietiefe, die Gabe von Medikamenten, die Reaktion auf Vasopressoren, Umwelteinflüsse, Stress vor der Narkose oder Komorbiditäten, sind bei der Benutzung des PTA-Gerätes weiterhin nicht von der Hand zu weisen und müssen beachtet werden.

7 Summary

As a veterinary anesthesiologist, one of the most fundamental tasks is to identify intraoperative nociception and treat inadequate analgesia (GRUENEWALD und ILIES 2013; MANSOUR et al. 2017; HERNANDEZ-AVALOS et al. 2019). In human medicine, the Analgesia Nociception Index (ANI) technique is being used to measure the variance of sympathetic and parasympathetic tone to assess responses to nociceptive stimulation recently. The Parasympathetic Tone Activity Monitor is the veterinary equivalent.

The present prospective randomized study compares four groups of 11 animals each, which differ in the choice of anticholinergic (atropine or glycopyrrolate) and the preoperative or postoperative administration of local anesthesia in the form of epidural anesthesia (EDA) with morphine and mepivacaine. Both PTAi (PTA values measured every second) and PTAm (averaged PTA values) are examined and compared with conventional pain monitoring, and their responses to specific drugs are evaluated in more detail during their administration.

The PTA monitor displays these values in the form of numbers from 0-100 and presents them graphically in the form of curves. For the statistical analysis, the "PTA cut-off value" of 45 is set as the mean value between the PTA values 50 and 40, since in dogs the PTA index for adequate analgesia is at the PTA values of 100-50. Pain is known to be traceable from 50-40 and severe pain from 40 to 0 (MANSOUR et al. 2017).

In the present study, the administration of 0.02mg/kg atropine and 0.01mg/kg glycopyrrolate does not lead to any further problems in the curve display of the PTA values and their evaluation as initially expected. However, two-factorial analysis of variance shows significantly ($p = 0.0046$, $p = 0.045$, $p = 0.041$) that the choice of the parasympatholytic agent is not irrelevant. The administration of atropine results in a marked decrease of the values in the curve below the "PTA cut-off value" of 45 compares to the administration of the glycopyrrolate.

During the intravenous injection of drugs, it is noticed that the device confirmed these injections with a drop in values partly. For example, administering methadone results in a sharp drop of the curve of up to 60 PTA values. This reaction with a renewed rise of the curve can be traced over the entire display of over three minutes. A drop between 25 and 35 PTA values can also be measured when carprofen is administered (compare Figures 30-33). The response in the curve is visible between 60 to a maximum of 150 seconds. In 32 of 44 cases (Table 16) the curve falls below the 45-point-line after methadone administration. At $p < 0.0001$, this drop can be considered highly significant. Similarly, the curve falls below the 45-point line eight times

($p = 0.045$) when carprofen is administered (Table 22). As a summary of these results, after intravenous administration of parasympatholytics, methadone, carprofen and ketamine, the displayed PTA values should not be interpreted for up to three to four minutes after administration and only after this time interpretation of the values should begin. Administration of the parasympatholytics and of the nonsteroidal anti-inflammatory drug carprofen, sawing, and setting the pin and pivoting the tibial plateau elicit the strongest responses and thus a drop in the curve, independent of below the 45-point-line or not (compare box plots Figures 12-17). Thus in tibial plateau leveling osteotomy (TPLO), it can be shown that the time of setting the pin followed by pivoting of the tibial plateau can be considered the most sensitive. However, the question remains whether this is not only the potentiated perception to the supposedly most potent stimulus, the sawing of the tibia. This observation can certainly be explained by the correction of the tibial plateau angle and thus the rotation of the bone fragment with increased force directly after pin placement.

Furthermore, in order to evaluate the significance of the PTA device, the question of whether the PTA device can count the measured heart rate correctly is investigated. For this purpose, the indicated heart rate is compared with the heart rate and pulse frequency displayed on the SurgiVet. The comparison reveals that in more than half (24 dogs) the device is not able to detect a false-high measurement at any time. Another 9 animals are measured falsely high for only 20 seconds. The longest false-high measurement time can be traced in one animal for 223 seconds. However, the fact that the device has problems, for example, to distinguish QRS complexes from P waves (example Figure 20), interprets a T wave as a QRS complex or even does not count a QRS complex at all, must be considered critical in the interpretation of the displayed PTA values. The question arises if the data can be considered reliable considering the problems concerning the counting frequency. The interpretation of the displayed values during this time and a (non-)titration of additional analgesics derived from this should be avoided. Especially for inexperienced anesthesiologists, additional classical monitoring (especially of the electrocardiogram) on the patient should therefore not be dispensed with, since they are not yet experienced sufficiently in the recognition of hemodynamic reactions and do not yet know crucial surgical situations in detail.

In parallel, a control group of 12 animals is measured over a period of seven minutes (compare Figures 52 and 53). Since no manipulation is performed on these animals, values should also be measured from non-painful patients in order to obtain comparative values in the "non-painful" range. A relatively constant level in animals without nociceptive stimuli is reached

Summary

after the 120 to 180 seconds with PTA values of 70 to 90. Accordingly, it can be hypothesized that the comfort zone, as also indicated by the manufacturer, is between 70 and 90 in animals under general anesthesia without nociceptive stimuli and that the device may take between two to three minutes to reach these levels.

Of 44 animals, 14 have receive an intraoperative initial rescue analgesic in the form of 1mg/kg ketamine intravenously intra-operatively-when a hemodynamic response is detected by the anesthesiologist. All of these animals are in the group that received epidural anesthesia with 0.1mg/kg morphine only post-operatively. This can be evaluated as a significant difference ($p=0.0001$, $p=0.0009$, $p=0.004$, $p=0.001$) by the two-factorial analysis of variance (compare chapter 4.3). This study thus supports current pain management and anesthesia guidelines with significant results regarding the call to use local anesthesia whenever possible in surgical procedures (EPSTEIN et al. 2015; GRUBB et al. 2020).

To improve the quality of intraoperative anesthesia, especially with regard to the detection of sensitive, moderate nociception, a PTA monitor may be a new possibility. However, one should not simply rely on the indicated PTA value, but always interpret them in combination with the well-established standards such as heart rate and blood pressure elevation whether a nociceptive stimulus is actually occurring or simply interference or manipulation of the animal. In conclusion, this study supports the statement of Aguado et al. (2020) that PTA always reflects a balance between nociception and antinociception, but not the level of either component alone. Thus, whenever nociceptive stimuli are present, to assess a titration of analgesics to effect or confirm adequate antinociception, one should always consult the PTA monitor. In detecting low-intensity stimuli, PTA is more sensitive than classical monitoring of a hemodynamic response by the anesthesiologist (AGUADO et al. 2020).

Other factors that may potentially influence PTA, such as depth of anesthesia, administration of medications, response to vasopressors, environmental factors, stress before anesthesia, or comorbidities, remain important to consider when using the PTA device.

8 Literaturverzeichnis

- AGUADO, D, BUSTAMANTE, R, GARCÍA-SANZ, V, GONZÁLEZ-BLANCO, P, GÓMEZ DE SEGURA, IA** (2020). Efficacy of the Parasympathetic Tone Activity monitor to assess nociception in healthy dogs anaesthetized with propofol and sevoflurane. *Veterinary anaesthesia and analgesia* 47 (1), 103–110.
- AMERICAN COLLEGE OF VETERINARY ANESTHESIOLOGISTS** (2006). American College of Veterinary Anesthesiologists' position paper on the treatment of pain in animals. Online verfügbar unter http://www.acvaa.org/docs/Pain_Treatment.
- AMMER, H, POTSCHKA, H** (2016). Pharmakologie des zentralen Nervensystems (ZNS). Injektionsanästhetika. In: Wolfgang Löscher, A. Richter (Hg.). Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin. Begründet von H.H. Frey und W. Löscher. 4. Aufl. Stuttgart, Germany, Enke Verlag, 141–143.
- APPELHANS, BM, LUECKEN, LJ** (2008). Heart rate variability and pain: associations of two interrelated homeostatic processes. *Biological psychology* 77 (2), 174–182.
- AVMA PANEL ON EUTHANASIA** (2013). AVMA Guidelines for the Euthanasia of Animals (2013 Edition). American Veterinary Medical Association.
- BAGLEY, RS** (2005). Fundamentals of Veterinary Clinical Neurology. Iowa, USA, Blackwell Publishing.
- BARVAIS, L, ENGELMAN, E, EBA, JM, COUSSAERT, E, CANTRAINED, F, KENNY, GN** (2003). Effect site concentrations of remifentanyl and pupil response to noxious stimulation. *British journal of anaesthesia* 91 (3), 347–352.
- BELL, A** (2018). The neurobiology of acute pain. *Veterinary journal (London, England: 1997)* 237, 55–62.
- BENARROCH, EE** (2006). Pain-autonomic interactions. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 27 Suppl 2, S130-3.
- BERGMANN, I, GÖHNER, A, CROZIER, TA, HESJEDAL, B, WIESE, CH, POPOV, AF, BAUER, M, HINZ, JM** (2013). Surgical pleth index-guided remifentanyl administration reduces remifentanyl and propofol consumption and shortens recovery times in outpatient anaesthesia. *British journal of anaesthesia* 110 (4), 622–628.

- BEST, P** (2001). Use of anticholinergics in veterinary anaesthesia. *Australian Veterinary Journal* 79 (1), 22–23.
- BLANCQUAERT, JP, LEFEBVRE, RA, WILLEMS, JL** (1986). Emetic and antiemetic effects of opioids in the dog. *European journal of pharmacology* 128 (3), 143–150.
- BLANKENBURG, M** (2017). Schmerzphysiologie bei akuten und chronischen Schmerzen Pädiatrische Neurologie, Psychosomatik und Schmerztherapie - Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin Olgahospita, 2017.
- BOLLAG, L, ORTNER, CM, JELACIC, S, RIVAT, C, LANDAU, R, RICHEBÉ, P** (2015). The effects of low-dose ketamine on the analgesia nociception index (ANI) measured with the novel PhysioDoloris™ analgesia monitor: a pilot study. *Journal of clinical monitoring and computing* 29 (2), 291–295.
- BOSELLI, E, BOUVET, L, BÉGOU, G, DABOUZ, R, DAVIDSON, J, DELOSTE, J-Y, RAHALI, N, ZADAM, A, ALLAOUCHICHE, B** (2014). Prediction of immediate postoperative pain using the analgesia/nociception index: a prospective observational study. *British journal of anaesthesia* 112 (4), 715–721.
- BOSELLI, E, BOUVET, L, BÉGOU, G, TORKMANI, S, ALLAOUCHICHE, B** (2015). Prediction of hemodynamic reactivity during total intravenous anesthesia for suspension laryngoscopy using Analgesia/Nociception Index (ANI): a prospective observational study. *Minerva anesthesiologica* 81 (3), 288–297.
- BOSELLI, E, DANIELA-IONESCU, M, BÉGOU, G, BOUVET, L, DABOUZ, R, MAGNIN, C, ALLAOUCHICHE, B** (2013). Prospective observational study of the non-invasive assessment of immediate postoperative pain using the analgesia/nociception index (ANI). *British journal of anaesthesia* 111 (3), 453–459.
- BOSELLI, E, JEANNE, M** (2014). Analgesia/nociception index for the assessment of acute postoperative pain. *British journal of anaesthesia* 112 (5), 936–937.
- BOSELLI, E, LOGIER, R, BOUVET, L, ALLAOUCHICHE, B** (2016). Prediction of hemodynamic reactivity using dynamic variations of Analgesia/Nociception Index (Δ ANI). *Journal of clinical monitoring and computing* 30 (6), 977–984.
- BREER, H** (2009). Grundlagen der Sinnesphysiologie. In: W. von *Engelhardt* (Hg.). Physiologie der Haustiere. 3. Aufl. Stuttgart, Germany, Enke Verlag, 71–75.
- BROOM, DM** (2001). Evolution of pain. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 70 (1), 17–21.

- BROUCQSAULT-DÉDRIE, C, JONCKHEERE, J de, JEANNE, M, NSEIR, S (2016).** Measurement of Heart Rate Variability to Assess Pain in Sedated Critically Ill Patients: A Prospective Observational Study. *PloS one* 11 (1), e0147720.
- CAMPBELL, NA, REECE, JB (2011).** Biologie. 8. Aufl. München, Deutschland, Pearson Studium ein Imprint der Pearson Education Deutschland GmbH.
- CAMPOY, L, READ, M, PERALTA S. (2015).** Canine and Feline Local Anesthetic and Analgesic Techniques. Epidural anesthesia. In: Kurt Grimm, L. A. Lamont, W. J. Tranquilli et al. (Hg.). *Veterinary Anesthesia and Analgesia: The Fifth Edition of Lumb and Jones*. 5. Aufl. Wiley-Blackwell, 847–851.
- CAPNER, A, LASCELLES, BDX, WATERMAN-PEARSON, AE (1999).** Current British veterinary attitudes to perioperative analgesia for dogs. *Veterinary Record* 145 (4), 95.
- CHANQUES, G, TARRI, T, RIDE, A, PRADES, A, JONG, A de, CARR, J, MOLINARI, N, JABER, S (2017).** Analgesia nociception index for the assessment of pain in critically ill patients: a diagnostic accuracy study. *British journal of anaesthesia* 119 (4), 812–820.
- CHARIER, D, VOGLER, M-C, ZANTOUR, D, PICHOT, V, MARTINS-BALTAR, A, COURBON, M, ROCHE, F, VASSAL, F, MOLLIEUX, S (2019).** Assessing pain in the postoperative period: Analgesia Nociception Index™ vs pupillometry. *British journal of anaesthesia* (Aug;123(2)), 322-e327.
- CHEN, N, SU, W, CUI, S-H, GUO, J, DUAN, J-C, LI, H-X, HE, L (2019).** A novel large animal model of recurrent migraine established by repeated administration of inflammatory soup into the dura mater of the rhesus monkey. *Neural regeneration research* 14 (1), 100–106.
- CHEN, X, THEE, C, GRUENEWALD, M, WNENT, J, ILLIES, C, HOECKER, J, HANSS, R, STEINFATH, M, BEIN, B (2010).** Comparison of surgical stress index-guided analgesia with standard clinical practice during routine general anesthesia: a pilot study. *Anesthesiology* 112 (5), 1175–1183.
- CHOHAN, AS (2010).** Anesthetic considerations in orthopedic patients with or without trauma. *Topics in companion animal medicine* 25 (2), 107–119.
- CONSTANT, I, NGHE, M-C, BOUDET, L, BERNIERE, J, SCHRAYER, S, SEWARD, RL, MURAT, I (2006).** Reflex pupillary dilatation in response to skin incision and alfentanil in children anaesthetized with sevoflurane: a more sensitive measure of noxious stimulation than the commonly used variables. *British journal of anaesthesia* 96 (5), 614–619.

- CONSTANT, I, SABOURDIN, N** (2015). Monitoring depth of anesthesia: from consciousness to nociception. A window on subcortical brain activity. *Paediatric anaesthesia* 25 (1), 73–82.
- CRELLIN, DJ, HARRISON, D, SANTAMARIA, N, HUQUE, H, BABL, FE** (2018). The Psychometric Properties of the FLACC Scale Used to Assess Procedural Pain. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 19 (8), 862–872.
- CUNNINGHAM, JG, KLEIN, BG** (2007). Textbook of Veterinary Physiology. 4. Aufl. St. Louis, Mo., Elsevier/Saunders.
- CYTEL STUDIO** (2010). StatXact. Version 9.0.0. Cambridge, CYTEL Inc.
- DACCACHE, G, CASPERSEN, E, PEGOIX, M, MONTHÉ-SAGAN, K, BERGER, L, FLETCHER, D, HANOUIZ, J-L** (2017). A targeted remifentanyl administration protocol based on the analgesia nociception index during vascular surgery. *Anaesthesia, critical care & pain medicine* 36 (4), 229–232.
- DAFNY, N** (© 1997). Section 2: Sensory Systems. Chapter 8: Pain modulation and mechanisms. In: J. H. *Byrne* (Hg.). Neuroscience Online: An Electronic Textbook for the Neurosciences. McGovern Medical School at The University of Texas Health Science Center at Houston (UTHealth), <http://nba.uth.tmc.edu/neuroscience/>.
- DALLA COSTA, E, STUCKE, D, DAI, F, MINERO, M, LEACH, MC, LEBELT, D** (2016). Using the Horse Grimace Scale (HGS) to Assess Pain Associated with Acute Laminitis in Horses (*Equus caballus*). *Animals : an open access journal from MDPI* 6 (8), 47.
- DAY, TK, PEPPER, WT, TOBIAS, TA, FLYNN, MF, CLARKE, KM** (1995). Comparison of intra-articular and epidural morphine for analgesia following stifle arthrotomy in dogs. *Veterinary surgery : VS* 24 (6), 522–530.
- DELAHUNTA, A** (1983). Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology. 2. Aufl. Philadelphia, USA, W. B. Saunders Company.
- DELAHUNTA, A, GLASS, E** (2009). Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology. 3. Aufl. Saunders Elsevier.
- DEUTSCHE SCHMERZGESELLSCHAFT E.V.** (2012). Akute und chronische Schmerzen. Online verfügbar unter <https://www.schmerzgesellschaft.de/topnavi/patienteninformationen/herausforderung-schmerz/akute-und-chronische-schmerzen>.

- DIXON, WJ** (1993). BMDP Statistical Software Manual, Volume 1 and 2. Berkeley, Los Angeles, London, University of California Press.
- DOXEY, S, BOSWOOD, A** (2004). Differences between breeds of dog in a measure of heart rate variability. *The Veterinary record* 154 (23), 713–717.
- EBERSPÄCHER-SCHWEDA, E** (2020). AnästhesieSkills- Perioperatives Management bei Klein-, Heim- und Großtieren. 4, Medikamente. 2. Aufl. Georg Thieme Verlag KG.
- EISENSMITH, SP** (1996). PlotIT for Windows. Scientific Programming Enterprises. Haslett, MI 48840 USA.
- ELKINS, G, JENSEN, MP, PATTERSON, DR** (2007). Hypnotherapy for the management of chronic pain. *The International journal of clinical and experimental hypnosis* 55 (3), 275–287.
- ELLERMEIER, W, WESTPHAL, W** (1995). Gender differences in pain ratings and pupil reactions to painful pressure stimuli. *Pain* 61 (3), 435–439.
- ENGELHARD, K, WERNER, C** (2017). Narkose - Inhalations- und Injektionsanästhetika. Ketamin. In: K. Aktories, U. Förstermann, F. Hofmann et al. (Hg.). Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Begründet von W. Forth, D. Henschler und W. Rummel. 12. Aufl. Deutschland, Elsevier GmbH, 236–237.
- EPSTEIN, ME, RODAN, I, GRIFFENHAGEN, GM, KADRLIK, J, PETTY, MC, ROBERTSON, SA, SIMPSON, W** (2015). 2015 AAHA/AAFP pain management guidelines for dogs and cats. *Journal of feline medicine and surgery* 17 (3), 251–272.
- EVANGELISTA, MC, WATANABE, R, LEUNG, VSY, MONTEIRO, BP, O‘TOOLE, E, PANG, DSJ, STEAGALL, PVM** (2019). Facial expressions of pain in cats: the development and validation of a Feline Grimace Scale. *Scientific reports* 9 (1), 19128.
- FELDMAN, HS, COVINO, BG** (1981). A Chronic Model for Investigation of Experimental Spinal Anesthesia in the Dog. *Anesthesiology*. 1981 Feb;54(2):148-52. (Feb 54(2)), 148–152.
- FIRTH, AM, HALDANE, SL** (1999). Development of a scale to evaluate postoperative pain in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 214 (5), 651–659.
- FLECKNELL, PA** (2008). Analgesia from a veterinary perspective. *British journal of anaesthesia* 101 (1), 121–124.

- FOX, SM** (2009). Pain management. In: Schaer M. (Hg.). *Clinical Medicine of the Dog and the Cat*. London, UK, Manson Publishing Ltd, 722–749.
- FOX, SM** (2011a). *Companion Animal Pain Management. Module 10: Pain Assessment*. The University of Tennessee. Knoxville.
- FOX, SM** (2011b). *Companion Animal Pain Management. Module 14: Pain States*. The University of Tennessee. Knoxville.
- FOX, SM, JOHNSTON, SA** (1997). Use of carprofen for the treatment of pain and inflammation in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 210 (10), 1493–1498.
- FUNCKE, S, SAUERLAENDER, S, PINNSCHMIDT, HO, SAUGEL, B, BREMER, K, REUTER, DA, NITZSCHKE, R** (2017). Validation of Innovative Techniques for Monitoring Nociception during General Anesthesia: A Clinical Study Using Tetanic and Intracutaneous Electrical Stimulation. *Anesthesiology* 127 (2), 272–283.
- GALL, O, CHAMPIGNEULLE, B, SCHWEITZER, B, DERAM, T, MAUPAIN, O, MONTMAYEUR VERCHERE, J, ORLIAGUET, G** (2015). Postoperative pain assessment in children: a pilot study of the usefulness of the analgesia nociception index. *British journal of anaesthesia* 115 (6), 890–895.
- GIANOTTI, G, STEAGALL, P** (2018). Anaesthesia, sedation and analgesia of the critical patient. In: Lesley G. King, Amanda Boag (Hg.). *BSAVA Manual of Canine and Feline Emergency and Critical Care*. 3. Aufl. British Small Animal Veterinary Association, 334–353.
- GRUBB, T, SAGER, J, GAYNOR, JS, MONTGOMERY, E, PARKER, JA, SHAFFORD, HL, TEARNEY, C** (2020). 2020 AAHA Anesthesia and Monitoring Guidelines for Dogs and Cats. *Journal of the American Animal Hospital Association* 56 (2), 59–82.
- GRUENEWALD, M, HERZ, J, SCHOENHERR, T, THEE, C, STEINFATH, M, BEIN, B** (2015). Measurement of the nociceptive balance by Analgesia Nociception Index and Surgical Pleth Index during sevoflurane-remifentanyl anesthesia. *Minerva anesthesiologica* 81 (5), 480–489.
- GRUENEWALD, M, ILIES, C** (2013). Monitoring the nociception-anti-nociception balance. *Best practice & research. Clinical anaesthesiology* 27 (2), 235–247.
- GRUENEWALD, M, ILIES, C, HERZ, J, SCHOENHERR, T, FUDICKAR, A, HÖCKER, J, BEIN, B** (2013). Influence of nociceptive stimulation on analgesia nociception index

- (ANI) during propofol-remifentanyl anaesthesia. *British journal of anaesthesia* 110 (6), 1024–1030.
- GRUENEWALD, M, MEYBOHM, P, ILIES, C, HÖCKER, J, HANSS, R, SCHOLZ, J, BEIN, B** (2009). Influence of different remifentanyl concentrations on the performance of the surgical stress index to detect a standardized painful stimulus during sevoflurane anaesthesia. *British journal of anaesthesia* 103 (4), 586–593.
- GUILLOT, M, RIALLAND, P, NADEAU, M-È, DEL CASTILLO, JRE, GAUVIN, D, TRONCY, E** (2011). Pain induced by a minor medical procedure (bone marrow aspiration) in dogs: comparison of pain scales in a pilot study. *Journal of veterinary internal medicine* 25 (5), 1050–1056.
- GURNEY, MA** (2012). Pharmacological options for intra-operative and early postoperative analgesia: an update. *The Journal of small animal practice* 53 (7), 377–386.
- GUTIERREZ-BLANCO, E, VICTORIA-MORA, JM, IBANCOVICHI-CAMARILLO, JA, SAURI-ARCEO, CH, BOLIO-GONZÁLEZ, ME, ACEVEDO-ARCIQUE, CM, MARIN-CANO, G, STEAGALL, PVM** (2013). Evaluation of the isoflurane-sparing effects of fentanyl, lidocaine, ketamine, dexmedetomidine, or the combination lidocaine-ketamine-dexmedetomidine during ovariohysterectomy in dogs. *Veterinary anaesthesia and analgesia* 40 (6), 599–609.
- HAMMOND, R, CHRISTIE, M, NICHOLSON, A** (2008). Opioid analgesics. In: Jill E. Maddison, Stephen W. Page, David B. Church (Hg.). *Small Animal Clinical Pharmacology*. Saunders Elsevier Limited, 309–329.
- HANSON, PD, MADDISON, JE** (2008). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and chondroprotective agents. In: Jill E. Maddison, Stephen W. Page, David B. Church (Hg.). *Small Animal Clinical Pharmacology*. Saunders Elsevier Limited, 287–308.
- HARMEYER, J** (2009). Herz. Elektrokardiogramm. In: W. von Engelhardt (Hg.). *Physiologie der Haustiere*. 3. Aufl. Stuttgart, Germany, Enke Verlag, 159–164.
- HEINRICHER, MM, TAVARES, I, LEITH, JL, LUMB, BM** (2009). Descending control of nociception: Specificity, recruitment and plasticity. *Brain research reviews* 60 (1), 214–225.
- HENKE, J, TACKE, S, ERHARDT, W** (2012). Analgesie. In: W. Erhardt, P. Kölle, J. Henke et al. (Hg.). *Anästhesie und Analgesie beim Klein- und Heimtier: mit Exoten, Labortieren, Vögeln, Reptilien, Amphibien und Fischen*. 2. Aufl. Schattauer GmbH, 398–406.

- HERNANDEZ-AVALOS, I, MOTA-ROJAS, D, MORA-MEDINA, P, MARTÍNEZ-BURNES, J, CASAS ALVARADO, A, VERDUZCO-MENDOZA, A, LEZAMA-GARCÍA, K, OLMOS-HERNANDEZ, A** (2019). Review of different methods used for clinical recognition and assessment of pain in dogs and cats. *International journal of veterinary science and medicine* 7 (1), 43–54.
- HIROTA, K, LAMBERT, DG** (2011). Ketamine: new uses for an old drug? *British journal of anaesthesia* 107 (2), 123–126.
- HOLTON, LL, SCOTT, EM, NOLAN, AM, REID, J, WELSH, E** (1998). Relationship between physiological factors and clinical pain in dogs scored using a numerical rating scale. *The Journal of small animal practice* 39 (10), 469–474.
- HUIKU, M, UUTELA, K, VAN GILS, M, KORHONEN, I, KYMÄLÄINEN, M, MERILÄINEN, P, PALOHEIMO, M, RANTANEN, M, TAKALA, P, VIERTIÖ-OJA, H, YLI-HANKALA, A** (2007). Assessment of surgical stress during general anaesthesia. *British journal of anaesthesia* 98 (4), 447–455.
- INSTITUTE OF MEDICINE (US) COMMITTEE ON PAIN, DISABILITY, AND CHRONIC ILLNESS BEHAVIOR, OSTERWEIS, M, KLEINMAN, A, MECHANIC, D** (Hg.) (1987). Pain and Disability: Clinical, Behavioral, and Public Policy Perspectives. 7. The Anatomy and Physiology of Pain. Washington (DC), National Academies Press (US).
- INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN (IASP), TAXONOMY WORKING GROUP** (Hg.) (©1994). Classification of Chronic Pain. Part III: Pain Terms, A Current List with Definitions and Notes on Usage. 2. Aufl. Seattle, IASP Press.
- JEANNE, M, CLÉMENT, C, JONCKHEERE, J de, LOGIER, R, TAVERNIER, B** (2012). Variations of the analgesia nociception index during general anaesthesia for laparoscopic abdominal surgery. *Journal of clinical monitoring and computing* 26 (4), 289–294.
- JEANNE, M, DELECROIX, M, JONCKHEERE, J de, KERIBEDJ, A, LOGIER, R, TAVERNIER, B** (2014). Variations of the analgesia nociception index during propofol anesthesia for total knee replacement. *The Clinical journal of pain* 30 (12), 1084–1088.
- JEANNE, M, LOGIER, R, JONCKHEERE, J de, TAVERNIER, B** (2009a). Heart rate variability during total intravenous anesthesia: effects of nociception and analgesia. *Autonomic neuroscience : basic & clinical* 147 (1-2), 91–96.
- JEANNE, M, LOGIER, R, JONCKHEERE, J de, TAVERNIER, B** (2009b). Validation of a graphic measurement of heart rate variability to assess analgesia/nociception balance

- during general anesthesia. *Conference proceedings : ... Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual Conference 2009*, 1840–1843.
- JONES, RS** (2016). The practice of veterinary anaesthesia and analgesia: legal and ethical aspects. In: Tanya *Duke-Novakovski*, Marieke de *Vries*, Chris *Seymour* (Hg.). *BSAVA Manual of Canine and Feline Anaesthesia and Analgesia*. Gloucester England, British Small Animal Veterinary Association (BSAVA), 1–5.
- KANAYA, N, HIRATA, N, KUROSAWA, S, NAKAYAMA, M, NAMIKI, A** (2003). Differential effects of propofol and sevoflurane on heart rate variability. *Anesthesiology* 98 (1), 34–40.
- KEATING, SCJ, THOMAS, AA, FLECKNELL, PA, LEACH, MC** (2012). Evaluation of EMLA cream for preventing pain during tattooing of rabbits: changes in physiological, behavioural and facial expression responses. *PloS one* 7 (9), e44437.
- KEHLET, H, JENSEN, TS, WOOLF, CJ** (2006). Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet (London, England)* 367 (9522), 1618–1625.
- KELLY, DJ, AHMAD, M, BRULL, SJ** (2001). Preemptive analgesia II: recent advances and current trends. *Canadian Journal of Anesthesia* 48 (11), 1091.
- KERR, CL** (2016). Pain management I: systemic analgesics. In: Tanya *Duke-Novakovski*, Marieke de *Vries*, Chris *Seymour* (Hg.). *BSAVA Manual of Canine and Feline Anaesthesia and Analgesia*. Gloucester England, British Small Animal Veterinary Association (BSAVA), 124–141.
- KIETZMANN, M, BÄUMER, W** (2016). Pharmakologie der Entzündung und der Allergie. NSAID. In: Wolfgang *Löscher*, A. *Richter* (Hg.). *Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin*. Begründet von H.H. Frey und W. Löscher. 4. Aufl. Stuttgart, Germany, Enke Verlag, 379–390.
- KING, AS** (1987). *Physiological and Clinical Anatomy of the Domestic Mammals Volume 1 Central Nervous System*. Oxford University Press.
- KLEINZ, MJ, SPENCE, I** (2008). The pharmacology of the autonomic nervous system. In: Jill E. *Maddison*, Stephen W. *Page*, David B. *Church* (Hg.). *Small Animal Clinical Pharmacology*. Saunders Elsevier Limited, 59–82.
- KLINCK, MP, TRONCY, E** (2016). The physiology and pathophysiology of pain. In: Tanya *Duke-Novakovski*, Marieke de *Vries*, Chris *Seymour* (Hg.). *BSAVA Manual of Canine*

and Feline Anaesthesia and Analgesia. Gloucester England, British Small Animal Veterinary Association (BSAVA), 97–112.

KORHONEN, I, YLI-HANKALA, A (2009). Photoplethysmography and nociception. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 53 (8), 975–985.

KRESKEN, J-G, WENDT, RT, MODLER, P (Hg.) (2017). Praxis der Kardiologie Hund und Katze (kleintier.konkret). Stuttgart, Germany, Enke Verlag.

KUKANICH, B, WIESE, AJ (2015). Opioids. In: Kurt Grimm, L. A. Lamont, W. J. Tranquilli et al. (Hg.). Veterinary Anesthesia and Analgesia: The Fifth Edition of Lumb and Jones. 5. Aufl. Wiley-Blackwell, 207–226.

KUMAR, R (2018). Therapeutic use of botulinom toxin in pain treatment. *Neuronal Signal* 28 2 (3), NS20180058.

LAMONT, LA, TRANQUILLI, WJ, GRIMM, K (2000). Physiology of pain. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice* 30 (4), 703-28, v.

LANGFORD, DJ, BAILEY, AL, CHANDA, ML, CLARKE, SE, DRUMMOND, TE, ECHOLS, S, GLICK, S, INGRAO, J, KLASSEN-ROSS, T, LACROIX-FRALISH, ML, MATSUMIYA, L, SORGE, RE, SOTOCINAL, SG, TABAKA, JM, WONG, D, VAN DEN MAAGDENBERG, AMJM, FERRARI, MD, CRAIG, KD, MOGIL, JS (2010). Coding of facial expressions of pain in the laboratory mouse. *Nature methods* 7 (6), 447–449.

LAUSCHER, P, KERTSCHO, H, ENSELMANN, P, LAUSCHER, S, HABLER, O, MEIER, J (2012). Effects of alterations of inspiratory oxygen fractions on heart rate variability. *British journal of anaesthesia* 108 (3), 402–408.

LAVAND'HOMME, P, KOCK, M de, WATERLOOS, H (2005). Intraoperative epidural analgesia combined with ketamine provides effective preventive analgesia in patients undergoing major digestive surgery. *Anesthesiology* 103 (4), 813–820.

LEDOWSKI, T, ALBUS, S, STEIN, J, MACDONALD, B (2011a). Skin conductance for monitoring of acute pain in adult postoperative patients: influence of electrode surface area and sampling time. *Journal of clinical monitoring and computing* 25 (6), 371–376.

LEDOWSKI, T, ANG, B, SCHMARBECK, T, RHODES, J (2009). Monitoring of sympathetic tone to assess postoperative pain: skin conductance vs surgical stress index. *Anaesthesia* 64 (7), 727–731.

- LEDOWSKI, T, BEIN, B, HANSS, R, PARIS, A, FUDICKAR, W, SCHOLZ, J, TONNER, PH** (2005). Neuroendocrine stress response and heart rate variability: a comparison of total intravenous versus balanced anesthesia. *Anesthesia and analgesia* 101 (6), 1700–1705.
- LEDOWSKI, T, BROMILOW, J, PAECH, MJ, STORM, H, HACKING, R, SCHUG, SA** (2006). Monitoring of skin conductance to assess postoperative pain intensity. *British journal of anaesthesia* 97 (6), 862–865.
- LEDOWSKI, T, STEIN, J, ALBUS, S, MACDONALD, B** (2011b). The influence of age and sex on the relationship between heart rate variability, haemodynamic variables and subjective measures of acute post-operative pain. *European journal of anaesthesiology* 28 (6), 433–437.
- LEDOWSKI, T, TIONG, WS, LEE, C, WONG, B, FIORI, T, PARKER, N** (2013). Analgesia nociception index: evaluation as a new parameter for acute postoperative pain. *British journal of anaesthesia* 111 (4), 627–629.
- LEITÃO, CJ, LIMA-RODRÍGUEZ, JR, FERREIRA, F, AVELINO, C, SÁNCHEZ-MARGALLO, FM, ANTUNES, L** (2019). Parasympathetic Tone Activity Evaluation to Discriminate Ketorolac and Ketorolac/Tramadol Analgesia Level in Swine. *Anesthesia and analgesia* 129 (3), 882–889.
- LENA, P, BALARAC, N, LENA, D, LA CHAPELLE, A de, ARNULF, J-J, MIHOUBI, A, TAPIA, M, BONNET, F** (2008). Fast-track anesthesia with remifentanyl and spinal analgesia for cardiac surgery: the effect on pain control and quality of recovery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 22 (4), 536–542.
- LOESER, JD, TREEDE, R-D** (2008). The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain* 137 (3), 473–477.
- LOEWENFELD, IE, LOWENSTEIN, O** (1999). The Pupil: Anatomy, Physiology, and Clinical Applications, Band 1. 2. Aufl. Butterworth-Heinemann.
- LOGIER, R, JEANNE, M, JONCKHEERE, J de, DASSONNEVILLE, A, DELECROIX, M, TAVERNIER, B** (2010). PhysioDoloris: a monitoring device for analgesia / nociception balance evaluation using heart rate variability analysis. *Conference proceedings : ... Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual Conference 2010*, 1194–1197.

- LOGIER, R, JEANNE, M, TAVERNIER, B, JONCKHEERE, J de** (2006). Pain/analgesia evaluation using heart rate variability analysis. *Conference proceedings : ... Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual Conference 1*, 4303–4306.
- LÖSCHER, W** (2006). Pharmaka mit Wirkung auf das Zentrale Nervensystem. Narkotika. Ketamin. In: Wolfgang Löscher, F. R. Ungemach, Kroker R. (Hg.). Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren. 7. Aufl. Parey in MVS Medizinverlage Stuttgart GmbH und Co. KG, 81–82.
- LÖSCHER, W, BANKSTAHL, M** (2016). Pharmakologie des vegetativen (autonomen) Nervensystems. Antagonisten von Acetylcholin. In: Wolfgang Löscher, A. Richter (Hg.). Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin. Begründet von H.H. Frey und W. Löscher. 4. Aufl. Stuttgart, Germany, Enke Verlag, 71–81.
- MANSOUR, C, EL HACHEM, N, JAMOUS, P, SAADE, G, BOSELLI, E, ALLAOUCHICHE, B, BONNET, J-M, JUNOT, S, CHAAYA, R** (2020a). Performance of the Parasympathetic Tone Activity (PTA) index to assess the intraoperative nociception using different premedication drugs in anaesthetised dogs. *International journal of veterinary science and medicine* 8 (1), 49–55.
- MANSOUR, C, MERLIN, T, BONNET-GARIN, J-M, CHAAYA, R, MOCCI, R, RUIZ, CC, ALLAOUCHICHE, B, BOSELLI, E, JUNOT, S** (2017). Evaluation of the Parasympathetic Tone Activity (PTA) index to assess the analgesia/nociception balance in anaesthetised dogs. *Research in veterinary science* 115, 271–277.
- MANSOUR, C, MOCCI, R, SANTANGELO, B, CHAAYA, R, ALLAOUCHICHE, B, BONNET-GARIN, J-M, BOSELLI, E, JUNOT, SA** (2020b). Performance of the Parasympathetic Tone activity (PTA) index to predict mean arterial pressure variations in anaesthetized horses with different health conditions. *BMC veterinary research* under review.
- MARTINEZ, V, BAUDIC, S, FLETCHER, DJ** (2013). Douleurs chroniques postchirurgicales. *Annales francaises d’anesthesie et de reanimation* 32 (6), 422–435.
- MATHEWS, K, KRONEN, PW, LASCELLES, D, NOLAN, AM, ROBERTSON, SA, STEAGALL, PVM, WRIGHT, B, YAMASHITA, K** (2014). Guidelines for recognition, assessment and treatment of pain: WSAVA Global Pain Council members and co-authors of this document. *The Journal of small animal practice* 55 (6), E10-68.
- MCCORRY, LK** (2007). Physiology of the autonomic nervous system. *American journal of pharmaceutical education* 71 (4), 78.

- MCKUNE, CM, MURRELL, JC, NOLAN A. M., WHITE K. L., WRIGHT, BD** (2015). Nociception and Pain. In: Kurt *Grimm*, L. A. *Lamont*, W. J. *Tranquilli* et al. (Hg.). *Veterinary Anesthesia and Analgesia: The Fifth Edition of Lumb and Jones*. 5. Aufl. Wiley-Blackwell, 584–623.
- MCMAHON, SB, DMITRIEVA, N, KOLTZENBURG, M** (1995). Visceral pain. *BJA: British Journal of Anaesthesia* 75 (2), 132–144.
- MDOLORIS MEDICAL SYSTEMS** (2018). The Analgesia Nociception Index Monitor V2 Product Brochure.
- MDOLORIS MEDICAL SYSTEMS** (2020a). Parasympathetic Tone Activity Product Brochure.
- MDOLORIS MEDICAL SYSTEMS** (2020b). User manual PTA monitor.
- MELZACK, R, DENNIS, SG** (1980). Phylogenetic evolution of pain-expression in animals. In: *Kosterlitz HW, Terenius LY Pain and Society*, Verlag Chemie Berlin, 1980, 13–26.
- MELZACK, R, WALL, PD** (1965). Pain Mechanisms: A New Theory. *Science* 150 (3699), 971.
- MERKEL, SI, VOEPEL-LEWIS, T, SHAYEVITZ, JR, MALVIYA, S** (1997). The FLACC: a behavioral scale for scoring postoperative pain in young children. *Pediatric nursing* 23 (3), 293–297.
- MERKER, B** (2007). Consciousness without a cerebral cortex: a challenge for neuroscience and medicine. *The Behavioral and brain sciences* 30 (1), 63-81; discussion 81-134.
- MEßLINGER, K** (2002). Physiologie und Pathophysiologie der Schmerzentstehung. *Manuelle Medizin* 40 (1), 13–21.
- MICROSOFT CORPORATION** (2016). Microsoft Office Home and Student 2016. Version Win P2 EuroZone. Redmond, USA, Medialess German (DE).
- MIGEON, A, DESGRANGES, F-P, CHASSARD, D, BLAISE, BJ, QUEIROZ, M de, STEWART, A, CEJKA, J-C, COMBET, S, RHONDALI, O** (2013). Pupillary reflex dilatation and analgesia nociception index monitoring to assess the effectiveness of regional anesthesia in children anesthetised with sevoflurane. *Paediatric anaesthesia* 23 (12), 1160–1165.

- MIU, AC, HEILMAN, RM, MICLEA, M** (2009). Reduced heart rate variability and vagal tone in anxiety: trait versus state, and the effects of autogenic training. *Autonomic neuroscience : basic & clinical* 145 (1-2), 99–103.
- NATIONAL RESEARCH COUNCIL (US) COMMITTEE ON RECOGNITION AND ALLEVIATION OF PAIN IN LABORATORY ANIMALS** (Hg.) (2009). Recognition and Alleviation of Pain in Laboratory Animals. 2, Mechanisms of Pain. Washington (DC), National Academies Press (US).
- OSSIPOV, MH, MORIMURA, K, PORRECA, F** (2014). Descending pain modulation and chronification of pain. *Current opinion in supportive and palliative care* 8 (2), 143–151.
- OTTO, KA** (2015). Physiology, Pathophysiology and Anesthetic Management of Patients with Neurologic Disease. In: Kurt Grimm, L. A. Lamont, W. J. Tranquilli et al. (Hg.). *Veterinary Anesthesia and Analgesia: The Fifth Edition of Lumb and Jones*. 5. Aufl. Wiley-Blackwell, 559–583.
- PAPICH, MG, MESSENGER, K** (2015). Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. In: Kurt Grimm, L. A. Lamont, W. J. Tranquilli et al. (Hg.). *Veterinary Anesthesia and Analgesia: The Fifth Edition of Lumb and Jones*. 5. Aufl. Wiley-Blackwell, 227–243.
- PARATI, G, MANCIA, G, DIRIENZO, M, CASTIGLIONI, P** (2006). Point: cardiovascular variability is/is not an index of autonomic control of circulation. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)* 101 (2), 676-8; discussion 681-2.
- PAYEN, J-F, GÉLINAS, C** (2014). Measuring pain in non-verbal critically ill patients: which pain instrument? *Critical care (London, England)* 18 (5), 554.
- PELLIGAND, L, MORA, SS** (2016). Pain assessment methods. In: Tanya Duke-Novakovski, Marieke de Vries, Chris Seymour (Hg.). *BSAVA Manual of Canine and Feline Anaesthesia and Analgesia*. Gloucester England, British Small Animal Veterinary Association (BSAVA), 113–123.
- PÖPPING, DM, ELIA, N, VAN AKEN, HK, MARRET, E, SCHUG, SA, KRANKE, P, WENK, M, TRAMÈR, MR** (2014). Impact of epidural analgesia on mortality and morbidity after surgery: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Annals of surgery* 259 (6), 1056–1067.
- PRICE, J, NOLAN, A** (2007). The physiology and pathophysiology of pain. In: Chris Seymour, Tanya Duke-Novakovski (Hg.). *BSAVA Manual of Canine and Feline Anaesthesia and Analgesia*. Gloucester England, British Small Animal Veterinary Association (BSAVA), 79–88.

- REDDI, D, CURRAN, N** (2014). Chronic pain after surgery: pathophysiology, risk factors and prevention. *Postgraduate medical journal* 90 (1062), 222-7; quiz 226.
- RICHEBÉ, P, RIVAT, C, RIVALAN, B, MAURETTE, P, SIMONNET, G** (2005). Kétamine à faibles doses: antihyperalgésique, non analgésique. *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation* 24 (11-12), 1349–1359.
- RODGERS, A, WALKER, N, SCHUG, SA, MCKEE, A, KEHLET, H, VAN ZUNDERT, A, SAGE, D, FUTTER, M, SAVILLE, G, CLARK, T, MACMAHON, S** (2000). Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *BMJ (Clinical research ed.)* 321 (7275), 1493.
- SABOURDIN, N, ARNAOUT, M, LOUVET, N, GUYE, M-L, PIANA, F, CONSTANT, I** (2013). Pain monitoring in anesthetized children: first assessment of skin conductance and analgesia-nociception index at different infusion rates of remifentanyl. *Paediatric anaesthesia* 23 (2), 149–155.
- SANN, H** (2009). Nozizeption und Schmerz. In: W. von *Engelhardt* (Hg.). *Physiologie der Haustiere*. 3. Aufl. Stuttgart, Germany, Enke Verlag, 75–79.
- SARITAS, ZK, SARITAS, TB, PAMUK, K, KORKMAZ, M, YAPRAKCI, MV, YILMAZ, O, DEMIRKAN, I** (2015). Evaluation of preemptive dexketoprofen trometamol effect on blood chemistry, vital signs and postoperative pain in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Bratislavske lekarske listy* 116 (3), 191–195.
- SNEDDON, LU** (2018). Comparative Physiology of Nociception and Pain. *Physiology (Bethesda, Md.)* 33 (1), 63–73.
- SOTOCINAL, SG, SORGE, RE, ZALOUM, A, TUTTLE, AH, MARTIN, LJ, WIESKOPF, JS, MAPPLEBECK, JCS, WEI, P, ZHAN, S, ZHANG, S, MCDUGALL, JJ, KING, OD, MOGIL, JS** (2011). The Rat Grimace Scale: a partially automated method for quantifying pain in the laboratory rat via facial expressions. *Molecular pain* 7, 55.
- STARKE, K** (2017). Pharmakologie cholinergere Systeme. Muscarinrezeptor-Antagonisten. In: K. *Aktories*, U. *Förstermann*, F. *Hofmann* et al. (Hg.). *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. Begründet von W. Forth, D. Henschler und W. Rummel. 12. Aufl. Deutschland, Elsevier GmbH, 117–120.
- STORM, H** (2000). Skin conductance and the stress response from heel stick in preterm infants. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition* 83 (2), F143-7.

- STORM, H** (2001). The development of a software program for analyzing skin conductance changes in preterm infants. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 112 (8), 1562–1568.
- STRIGO, IA, BUSHNELL, MC, BOIVIN, M, DUNCAN, GH** (2002). Psychophysical analysis of visceral and cutaneous pain in human subjects. *Pain* 97 (3), 235–246.
- TACKE, S** (1994). Fotoelektrische Pulsplethysmographie zur Kreislaufüberwachung bei Hund und Katze: Aussagekraft und Anwendungsmöglichkeiten. Diss. Med. Vet. Gießen, Justus-Liebig-Universität.
- TACKE, S** (2011). Epidural Anesthesia: A Bright New Star of Small Animal Anesthesia? *NAVC Conference Small Animal - Anaesthesiology*, 172–174.
- UPTON, HD, LUDBROOK, GL, WING, A, SLEIGH, JW** (2017). Intraoperative „Analgesia Nociception Index“-Guided Fentanyl Administration During Sevoflurane Anesthesia in Lumbar Discectomy and Laminectomy: A Randomized Clinical Trial. *Anesthesia and analgesia* 125 (1), 81–90.
- VOEPEL-LEWIS, T, ZANOTTI, J, DAMMEYER, JA, MERKEL, S** (2010). Reliability and validity of the face, legs, activity, cry, consolability behavioral tool in assessing acute pain in critically ill patients. *American journal of critical care : an official publication, American Association of Critical-Care Nurses* 19 (1), 55-61; quiz 62.
- WACHTER, M** (2012). Chronische Schmerzen. Selbsthilfe und Therapiebegleitung - Orientierung für Angehörige - Konkrete Tipps und Fallbeispiele. Mit Online-Material. Entstehung chronischer Schmerzen. Springer-Verlag.
- WAGNER, AE, WALTON, JA, HELLYER, PW, GAYNOR, JS, MAMA, KR** (2002). Use of low doses of ketamine administered by constant rate infusion as an adjunct for postoperative analgesia in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 221 (1), 72–75.
- WHITE, PF, BOYLE, WA** (1989). Relationship between hemodynamic and electroencephalographic changes during general anesthesia. *Anesthesia and analgesia* 68 (2), 177–181.
- WISEMAN-ORR, ML, NOLAN, AM, REID, J, SCOTT, EM** (2004). Development of a questionnaire to measure the effects of chronic pain on health-related quality of life in dogs. *American journal of veterinary research* 65 (8), 1077–1084.

WOODWORTH, RS, SHERRINGTON, CS (1904). A pseudaffective reflex and its spinal path. *The Journal of physiology* 31 (3-4), 234–243.

A Abbildungsverzeichnis

- ABBILDUNG 1:** DARGESTELLT IST DIE WEITERLEITUNG VON AKUTEM UND CHRONISCHEM SCHMERZ ZWISCHEN SYNAPSE, SYNAPTISCHEN SPALT UND POSTSYNAPTISCHER MEMBRAN AUF ZELLEBENE, MODIFIZIERT NACH (FOX 2009) UND (KUMAR 2018). 11
- ABBILDUNG 2:** DARGESTELLT SIND DIE VERSCHIEDENEN WIRKORTE DER HAUPTKLASSEN DER ANALGETIKA UND DIE WEITERLEITUNG VON SCHMERZEN IM KÖRPER, MODIFIZIERT NACH (LAMONT ET AL. 2000). 33
- ABBILDUNG 3:** DARGESTELLT SIND DIE VERWENDETEN MEDIKAMENTE INKLUSIVER IHRER DOSIERUNGEN, BEZOGEN AUF DAS KÖRPERGEWICHT (KGW) UND DEREN APPLIKATIONSFORMEN. 62
- ABBILDUNG 4:** DARGESTELLT IST DIE LAGERUNG DES PATIENTEN FÜR EINE TIBIAL PLATEAU LEVELING OSTEOTOMY UND DER ANSCHLUSS AN DAS PTA-GERÄT MITTELS KROKODILKLEMMEN. 64
- ABBILDUNG 5:** DARGESTELLT SIND ZWEI VERSCHIEDENE ANALGESIE-ZUSTÄNDE WÄHREND EINER ANÄSTHESIE MITTELS NORMALISIERTEN UND GEFILTERTEN (DURCHGEZOGENE LINIE) RR-REIHEN. DIE BLAU-GRÜNEN OBERFLÄCHEN SIND BEREICHE, DIE DEN ATMUNGSEINFLUSS AUF DIE RR-REIHEN MESSEN UND PROPORTIONAL ZUM RELATIVEN SYMPATHISCHEN TONUS SIND. DAS OBERE FELD ZEIGT DIE DOMINANZ DES PARASYMPATHISCHEN TONUS MIT DEM ZUGEHÖRIGEN SIGNAL HOHER AMPLITUDE AUSREICHENDE ANALGESIE. DAS UNTERE FELD ZEIGT EIN SIGNAL MIT NIEDRIGER AMPLITUDE DER NORMALISIERTEN REIHE, DAS MIT EINER GERINGEREN ANALGESIE UND EINEM NIEDRIGEN RELATIVEN PARASYMPATHISCHEN TONUS ASSOZIIERT IST, MODIFIZIERT NACH (MANSOUR ET AL. 2017). 66
- ABBILDUNG 6:** DARGESTELLT IST EIN SCREENSHOT DES PTA-GERÄTES IN BENUTZUNG. ES LÄUFT IM EXPERT-MODE, WAS BEDEUTET, DASS SOWOHL DIE SEKÜNDLICHE (I=GELB)) ALS AUCH DIE GEMITTELTE (M=ORANGE) KURVE DARGESTELLT WIRD. MAN SIEHT EINEN HOMOGENEN KURVENVERLAUF. MAN KANN DAS EKG DES PATIENTEN NACHVERFOLGEN, SOWIE DIE EINGEGEBENEN „EVENTS“ NACHVOLLZIEHEN. 67
- ABBILDUNG 7:** DARGESTELLT IST EIN SCREENSHOT DES PTA-GERÄTES IN BENUTZUNG. ES LÄUFT IM CLASSIC-MODE, WAS BEDEUTET, DASS NUR DIE GEMITTELTE KURVE (M=ORANGE) DARGESTELLT WIRD. MAN SIEHT EINEN HOMOGENEN KURVENVERLAUF. MAN KANN DAS

EKG DES PATIENTEN NACHVERFOLGEN, SOWIE DIE EINGEGEBENEN „EVENTS“ NACHVOLLZIEHEN.....	68
ABBILDUNG 8: DIE ABBILDUNG ZEIGT DIE KLINISCHE INTERPRETATION DER PTA-WERTE, DAZU WERDEN INFORMATIONEN BENUTZT VON MANSOUR ET AL. (2017) UND HERNANDEZ-AVALOS ET AL. (2019).....	70
ABBILDUNG 9: GRAFISCH WERDEN DIE MITTELWERTE VON ALTER UND GEWICHT DER PATIENTEN, UNTERTEILT IN DIE EINZELNEN STUDIENGRUPPEN (JE GRUPPE N=11) DER KONTROLLGRUPPE (N=12) UND AM ENDE FÜR DAS GESAMTE PATIENTENGUT (N=56) IN FORM EINES BALKENDIAGRAMMES DARGESTELLT.	73
ABBILDUNG 10: DARGESTELLT IST DIE GESCHLECHTERVERTEILUNG IN PROZENT (%), JEWEILS GETRENNT FÜR DIE STUDIENGRUPPEN (JEWEILS MIT N=11), DIE KONTROLLGRUPPE (N=12) UND DAS GESAMTE PATIENTENGUT (N=56) IN FORM GESTAPELTER BALKENDIAGRAMME.	74
ABBILDUNG 11: DARGESTELLT IST DIE RASSEVERTEILUNG IN PROZENT (%) IN FORM EINES KREISDIAGRAMMES DES GESAMTEN PATIENTENGUTS MIT N=56.....	75
ABBILDUNG 12: BOX-PLOT FÜR AUC 45 ÜBER ALLE GRUPPEN HINWEG (N=44 TIERE) FÜR SEKÜNDLICHE GEMESSENE PTA-WERTE BEI ALLEN EVENTS (GABE DES PARASYMPATHOLYTIKUMS (= PARASYMP.), GABE VON METHADON (= METHA), DIE HAUTINZISION (=1.SCHNITT), DAS SÄGEN DER TIBIA (=SÄGE), DAS SETZEN DES PINS UND SCHWENKEN DER TIBIA (=PIN), DAS BOHREN DES SCHRAUBENLOCHS (=LOCH), DAS SETZEN DER SCHRAUBE (=SCHRAUBE) UND DIE GABE DES CARPROFENS (=CARPROFEN)).....	89
ABBILDUNG 13: BOX-PLOT FÜR AUC INDIVIDUELL ÜBER ALLE GRUPPEN (N= 44 TIERE) HINWEG FÜR SEKÜNDLICH GEMESSENE PTA-WERTE BEI ALLEN EVENTS (GABE DES PARASYMPATHOLYTIKUMS (= PARASYMP.), GABE VON METHADON (= METHA), DIE HAUTINZISION (=1.SCHNITT), DAS SÄGEN DER TIBIA (=SÄGE), DAS SETZEN DES PINS UND SCHWENKEN DER TIBIA (=PIN), DAS BOHREN DES SCHRAUBENLOCHS (=LOCH), DAS SETZEN DER SCHRAUBE (=SCHRAUBE) UND DIE GABE DES CARPROFENS (=CARPROFEN)).....	90
ABBILDUNG 14: BOX-PLOT FÜR DIE GRUPPE ATROPIN MIT EPIDURALER ANÄSTHESIE (N=11 TIERE) BEI SEKÜNDLICH GEMESSENEN WERTEN FÜR AUC45 BEI ALLEN EVENTS (GABE DES PARASYMPATHOLYTIKUMS (= PARASYMP.), GABE VON METHADON (= METHA), DIE HAUTINZISION (=1.SCHNITT), DAS SÄGEN DER TIBIA (=SÄGE), DAS SETZEN DES PINS UND SCHWENKEN DER TIBIA (=PIN), DAS BOHREN DES SCHRAUBENLOCHS (=LOCH), DAS SETZEN DER SCHRAUBE (=SCHRAUBE) UND DIE GABE DES CARPROFENS (=CARPROFEN)).....	91

ABBILDUNG 15: BOX-PLOT FÜR DIE GRUPPE GLYCOPYRROLAT MIT EPIDURALER ANÄSTHESIE (N=11 TIERE) BEI SEKÜNDLICH GEMESSENEN WERTEN FÜR DIE AUC45 BEI ALLEN EVENTS (GABE DES PARASYMPATHOLYTIKUMS (= PARASYMP.), GABE VON METHADON (= METHA), DIE HAUTINZISION (=1.SCHNITT), DAS SÄGEN DER TIBIA (=SÄGE), DAS SETZEN DES PINS UND SCHWENKEN DER TIBIA (=PIN), DAS BOHREN DES SCHRAUBENLOCHS (=LOCH), DAS SETZEN DER SCHRAUBE (=SCHRAUBE) UND DIE GABE DES CARPROFENS (=CARPROFEN)). 92

ABBILDUNG 16: BOX-PLOT FÜR DIE GRUPPE ATROPIN OHNE PRÄOPERATIVE EPIDURALER ANÄSTHESIE (N=11 TIERE) BEI SEKÜNDLICH GEMESSENEN WERTEN FÜR DIE AUC45 BEI ALLEN EVENTS (GABE DES PARASYMPATHOLYTIKUMS (= PARASYMP.), GABE VON METHADON (= METHA), DIE HAUTINZISION (=1.SCHNITT), DAS SÄGEN DER TIBIA (=SÄGE), DAS SETZEN DES PINS UND SCHWENKEN DER TIBIA (=PIN), DAS BOHREN DES SCHRAUBENLOCHS (=LOCH), DAS SETZEN DER SCHRAUBE (=SCHRAUBE) UND DIE GABE DES CARPROFENS (=CARPROFEN)). 93

ABBILDUNG 17: BOX-PLOT FÜR DIE GRUPPE GLYCOPYRROLAT OHNE PRÄOPERATIVE EPIDURALER ANÄSTHESIE (N=11 TIERE) BEI SEKÜNDLICH GEMESSENEN WERTEN FÜR DIE AUC45 BEI ALLEN EVENTS (GABE DES PARASYMPATHOLYTIKUMS (= PARASYMP.), GABE VON METHADON (= METHA), DIE HAUTINZISION (=1.SCHNITT), DAS SÄGEN DER TIBIA (=SÄGE), DAS SETZEN DES PINS UND SCHWENKEN DER TIBIA (=PIN), DAS BOHREN DES SCHRAUBENLOCHS (=LOCH), DAS SETZEN DER SCHRAUBE (=SCHRAUBE) UND DIE GABE DES CARPROFENS (=CARPROFEN)). 94

ABBILDUNG 18: DARGESTELLT IST EIN VERBUND-DIAGRAMM ZUR DARSTELLUNG DER HÄUFIGKEIT DER „FALSCH-HOCH“ GEMESSENEN TIERE (BEI N=44 TIEREN) IM VERHÄLTNIS ZUR ANZAHL DER „FALSCH-HOCH“ GEMESSENEN SEKUNDEN. ZU SEHEN IST BEISPIELSWEISE, DASS 24 TIERE NIEMALS „FALSCH HOCH“ GEMESSEN WERDEN, BEI ZWEI TIEREN WIRD JEWEILS 9 SEKUNDEN LANG „FALSCH HOCH“ GEMESSEN UND DIE LÄNGSTE ZEIT, IN DER DAS PTA-GERÄT „FALSCH HOCH“ GEMESSEN HAT, SIND 223 SEKUNDEN UND DIES TRITT BEI GENAU EINEM TIER AUF. 96

ABBILDUNG 19: DARSTELLUNG IM EXPERT-MODE, SIGNALVERLUST ALS GERADE EIN MONOPOLARES HOCHFREQUENZ (HF) - CHIRURGIEGERÄT WÄHREND DER OPERATION BENUTZT WIRD UND DAMIT EINHERGEHENDER VERMEINTLICHER TACHYKARDIE, ZUSÄTZLICH IST ZUVOR DIE REAKTION AUF GLYCOPYRROLAT ODER METHADON, MIT EINEM DAMIT VERBUNDENEM KURVENABFALL, SICHTBAR..... 97

ABBILDUNG 20: DARGESTELLT IST DAS FALSCH HOHE AUSZÄHLEN DER HERZFREQUENZ, DA DIE T-WELLEN ZUSÄTZLICH ALS QRS-KOMPLEX GEZÄHLT WERDEN IM EXPERT-MODE. DARAUS ERGIBT SICH EINE VERMEINTLICHE TACHYKARDIE.....	97
ABBILDUNG 21: EIN SCREENSHOT DES PTA-GERÄTES WÄHREND EINER TPLO. KEINER DER PTA-WERTE FÄLLT UNTER 60. EIN STÄRKERER ABFALL DER SEKÜNDLICH GEMESSENEN WERTE (GELBE LINIE, VON CIRCA 80 AUF CIRCA 65) IST BEI DER GABE VON CARPROFEN NACHVOLLZIEHBAR.	100
ABBILDUNG 22: DARGESTELLT SIND DIE KURVENVERLÄUFE NACH ATROPIN-GABE IN DER GRUPPE ATROPIN MIT PRÄOPERATIVER EPIDURALANÄSTHESIE (EDA) (N=11) ÜBER EINE ZEIT VON 71 SEKUNDEN [SEC].	107
ABBILDUNG 23: DARGESTELLT SIND DIE KURVENVERLÄUFE NACH ATROPIN-GABE IN DER GRUPPE ATROPIN OHNE PRÄOPERATIVE EPIDURALANÄSTHESIE (EDA) (N=11) ÜBER EINE ZEIT VON 71 SEKUNDEN [SEC].	108
ABBILDUNG 24: DARGESTELLT SIND DIE KURVENVERLÄUFE NACH GLYCOPYRROLAT-GABE IN DER GRUPPE GLYCOPYRROLAT MIT PRÄOPERATIVER EPIDURALANÄSTHESIE (EDA) (N=11) ÜBER EINE ZEIT VON 71 SEKUNDEN [SEC].	109
ABBILDUNG 25: DARGESTELLT SIND DIE KURVENVERLÄUFE NACH GLYCOPYRROLAT-GABE IN DER GRUPPE GLYCOPYRROLAT OHNE PRÄOPERATIVE EPIDURALANÄSTHESIE (EDA) (N=11) ÜBER EINE ZEIT VON 71 SEKUNDEN [SEC].	109
ABBILDUNG 26: DARGESTELLT SIND DIE KURVENVERLÄUFE NACH METHADON-GABE IN DER GRUPPE ATROPIN MIT PRÄOPERATIVER EPIDURALANÄSTHESIE (EDA) (N=11) ÜBER EINE ZEIT VON 191 SEKUNDEN [SEC].	111
ABBILDUNG 27: DARGESTELLT SIND DIE KURVENVERLÄUFE NACH METHADON-GABE IN DER GRUPPE ATROPIN OHNE PRÄOPERATIVE EPIDURALANÄSTHESIE (EDA) (N=11) ÜBER EINE ZEIT VON 191 SEKUNDEN [SEC].	111
ABBILDUNG 28: DARGESTELLT SIND DIE KURVENVERLÄUFE NACH METHADON-GABE IN DER GRUPPE GLYCOPYRROLAT MIT PRÄOPERATIVER EPIDURALANÄSTHESIE (EDA) (N=11) ÜBER EINE ZEIT VON 191 SEKUNDEN [SEC].	112
ABBILDUNG 29: DARGESTELLT SIND DIE KURVENVERLÄUFE NACH METHADON-GABE IN DER GRUPPE GLYCOPYRROLAT OHNE PRÄOPERATIVE EPIDURALANÄSTHESIE (EDA) (N=11) ÜBER EINE ZEIT VON 191 SEKUNDEN [SEC].	112

ABBILDUNG 30: DARGESTELLT SIND DIE KURVENVERLÄUFE NACH CARPROFEN-GABE IN DER GRUPPE ATROPIN MIT PRÄOPERATIVER EPIDURALANÄSTHESIE (EDA) (N=11) ÜBER EINE ZEIT VON 191 SEKUNDEN [SEC]. 114

ABBILDUNG 31: DARGESTELLT SIND DIE KURVENVERLÄUFE NACH CARPROFEN-GABE IN DER GRUPPE ATROPIN OHNE PRÄOPERATIVE EPIDURALANÄSTHESIE (EDA) (N=11) ÜBER EINE ZEIT VON 191 SEKUNDEN [SEC]. 114

ABBILDUNG 32: DARGESTELLT SIND DIE KURVENVERLÄUFE NACH CARPROFEN-GABE IN DER GRUPPE GLYCOPYRROLAT MIT PRÄOPERATIVER EPIDURALANÄSTHESIE (EDA) (N=11) ÜBER EINE ZEIT VON 191 SEKUNDEN [SEC]. 115

ABBILDUNG 33: DARGESTELLT SIND DIE KURVENVERLÄUFE NACH CARPROFEN-GABE IN DER GRUPPE GLYCOPYRROLAT OHNE PRÄOPERATIVE EPIDURALANÄSTHESIE (EDA) (N=11) ÜBER EINE ZEIT VON 191 SEKUNDEN [SEC]. 115

ABBILDUNG 34: DARGESTELLT SIND DIE KURVENVERLÄUFE NACH KETAMIN-GABE IN DER GRUPPE ATROPIN OHNE PRÄOPERATIVE EPIDURALANÄSTHESIE (EDA) (N=11) ÜBER EINE ZEIT VON 131 SEKUNDEN [SEC]. 116

ABBILDUNG 35: DARGESTELLT SIND DIE KURVENVERLÄUFE NACH KETAMIN-GABE IN DER GRUPPE GLYCOPYRROLAT OHNE PRÄOPERATIVE EPIDURALANÄSTHESIE (EDA) (N=11) ÜBER EINE ZEIT VON 131 SEKUNDEN [SEC]. 117

ABBILDUNG 36: DARGESTELLT SIND DIE KURVENVERLÄUFE NACH ATROPIN-GABE IN DER GRUPPE ATROPIN MIT PRÄOPERATIVER EPIDURALANÄSTHESIE (EDA) (N=11) ÜBER EINE ZEIT VON 71 SEKUNDEN [SEC] DER GEMITTELTEN PTA-WERTE. 118

ABBILDUNG 37: DARGESTELLT SIND DIE KURVENVERLÄUFE NACH ATROPIN-GABE IN DER GRUPPE ATROPIN OHNE PRÄOPERATIVE EPIDURALANÄSTHESIE (EDA) (N=11) ÜBER EINE ZEIT VON 71 SEKUNDEN [SEC] DER GEMITTELTEN PTA-WERTE. 118

ABBILDUNG 38: DARGESTELLT SIND DIE KURVENVERLÄUFE NACH GLYCOPYRROLAT-GABE IN DER GRUPPE GLYCOPYRROLAT MIT PRÄOPERATIVER EPIDURALANÄSTHESIE (EDA) (N=11) ÜBER EINE ZEIT VON 71 SEKUNDEN [SEC] DER GEMITTELTEN PTA-WERTE. 119

ABBILDUNG 39: DARGESTELLT SIND DIE KURVENVERLÄUFE NACH GLYCOPYRROLAT-GABE IN DER GRUPPE GLYCOPYRROLAT OHNE PRÄOPERATIVE EPIDURALANÄSTHESIE (EDA) (N=11) ÜBER EINE ZEIT VON 71 SEKUNDEN [SEC] DER GEMITTELTEN PTA-WERTE. 119

ABBILDUNG 40: DARGESTELLT SIND DIE KURVENVERLÄUFE NACH METHADON-GABE IN DER GRUPPE ATROPIN MIT PRÄOPERATIVER EPIDURALANÄSTHESIE (EDA) (N=11) ÜBER EINE ZEIT VON 191 SEKUNDEN [SEC] DER GEMITTELTEN PTA-WERTE. 120

ABBILDUNG 41: DARGESTELLT SIND DIE KURVENVERLÄUFE NACH METHADON-GABE IN DER GRUPPE ATROPIN OHNE PRÄOPERATIVE EPIDURALANÄSTHESIE (EDA) (N=11) ÜBER EINE ZEIT VON 191 SEKUNDEN [SEC] DER GEMITTELTEN PTA-WERTE.....	120
ABBILDUNG 42: DARGESTELLT SIND DIE KURVENVERLÄUFE NACH METHADON-GABE IN DER GRUPPE GLYCOPYRROLAT MIT PRÄOPERATIVER EPIDURALANÄSTHESIE (EDA) (N=11) ÜBER EINE ZEIT VON 191 SEKUNDEN [SEC] DER GEMITTELTEN PTA-WERTE.....	121
ABBILDUNG 43: DARGESTELLT SIND DIE KURVENVERLÄUFE NACH METHADON-GABE IN DER GRUPPE GLYCOPYRROLAT OHNE PRÄOPERATIVE EPIDURALANÄSTHESIE (EDA) (N=11) ÜBER EINE ZEIT VON 191 SEKUNDEN [SEC] DER GEMITTELTEN PTA-WERTE.....	121
ABBILDUNG 44: DARGESTELLT SIND DIE KURVENVERLÄUFE NACH CARPROFEN-GABE IN DER GRUPPE ATROPIN MIT PRÄOPERATIVER EPIDURALANÄSTHESIE (EDA) (N=11) ÜBER EINE ZEIT VON 191 SEKUNDEN [SEC] DER GEMITTELTEN PTA-WERTE.....	122
ABBILDUNG 45: DARGESTELLT SIND DIE KURVENVERLÄUFE NACH CARPROFEN-GABE IN DER GRUPPE ATROPIN OHNE PRÄOPERATIVE EPIDURALANÄSTHESIE (EDA) (N=11) ÜBER EINE ZEIT VON 191 SEKUNDEN [SEC] DER GEMITTELTEN PTA-WERTE.....	122
ABBILDUNG 46: DARGESTELLT SIND DIE KURVENVERLÄUFE NACH CARPROFEN-GABE IN DER GRUPPE GLYCOPYRROLAT MIT PRÄOPERATIVER EPIDURALANÄSTHESIE (EDA) (N=11) ÜBER EINE ZEIT VON 191 SEKUNDEN [SEC] DER GEMITTELTEN PTA-WERTE.....	123
ABBILDUNG 47: DARGESTELLT SIND DIE KURVENVERLÄUFE NACH CARPROFEN-GABE IN DER GRUPPE GLYCOPYRROLAT OHNE PRÄOPERATIVE EPIDURALANÄSTHESIE (EDA) (N=11) ÜBER EINE ZEIT VON 191 SEKUNDEN [SEC] DER GEMITTELTEN PTA-WERTE.....	123
ABBILDUNG 48: DARGESTELLT SIND DIE KURVENVERLÄUFE NACH KETAMIN-GABE IN DER GRUPPE ATROPIN OHNE PRÄOPERATIVE EPIDURALANÄSTHESIE (EDA) (N=11) ÜBER EINE ZEIT VON 131 SEKUNDEN [SEC] DER GEMITTELTEN PTA-WERTE.....	124
ABBILDUNG 49: DARGESTELLT SIND DIE KURVENVERLÄUFE NACH KETAMIN-GABE IN DER GRUPPE GLYCOPYRROLAT OHNE PRÄOPERATIVE EPIDURALANÄSTHESIE (EDA) (N=11) ÜBER EINE ZEIT VON 131 SEKUNDEN [SEC] DER GEMITTELTEN PTA-WERTE.....	124
ABBILDUNG 50: ZU SEHEN IST EIN SCREENSHOT DES PTA-MONITORS WÄHREND EINER ANÄSTHESIE. ABGEBILDET IST EIN KURVENABFALL NACH GABE DES METHADONS VOM WERT 75 AUF 11 (GELBE LINIE, SEKÜNDLICH GEMESSENE PTA-WERTE), BEZIEHUNGSWEISE VOM WERT 60 AUF 39 (ORANGENE LINIE, GEMITTELTE PTA-WERTE).....	125
ABBILDUNG 51: ZU SEHEN IST EIN SCREENSHOT DES PTA-MONITORS WÄHREND EINER ANÄSTHESIE. ABGEBILDET IST EIN KURVENABFALL NACH GABE DES CARPROFENS VOM	

Abbildungsverzeichnis

WERT 75 AUF CIRCA 45 (GELBE LINIE, SEKÜNDLICH GEMESSENE PTA-WERTE), BEZIEHUNGSWEISE VOM WERT 80 AUF CIRCA 60 (ORANGENE LINIE, GEMITTELTE PTA- WERTE).....	126
ABBILDUNG 52: KONTROLLGRUPPE (N=12) - PTA-WERTE ÜBER SECHS MINUTEN (PTA SEKÜNDLICH).....	128
ABBILDUNG 53: KONTROLLGRUPPE (N=12) - PTA-WERTE ÜBER SECHS MINUTEN (PTA GEMITTELT).....	128

B Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: DARGESTELLT SIND DIE EIGENSCHAFTEN (MODALITÄTEN, FUNKTION UND DYSFUNKTION, DIE THERMISCHE SENSITIVITÄT, DIE LEITGESCHWINDIGKEIT, DER DURCHMESSER, OB SIE MYELINISIERT SIND ODER NICHT UND DER FASERTYP) VON PERIPHEREN NERVENFASERN VON SÄUGETIEREN, MODIFIZIERT NACH BLANKENBURG 2017 UND SNEDDON 2018.....	17
TABELLE 2: DARGESTELLT IST DIE GRUPPENEINTEILUNG IN 4 STUDIENGRUPPEN: ATROPIN + EPIDURALANÄSTHESIE (EDA); ATROPIN OHNE EDA; GLYCOPYRROLAT + EDA; GLYCOPYRROLAT OHNE EDA MIT JEWEILS EINER GRUPPENGROÖBE VON N=11, SOWIE DIE KONTROLLGRUPPE MIT DER GRUPPENGROÖBE N=12.....	59
TABELLE 3: DARGESTELLT IST DIE DESKRIPTIVE STATISTIK IN BEZUG AUF DAS ALTER DER PATIENTEN (MITTLERES ALTER DER TIERE UND STANDARDABWEICHUNG IN JAHREN, MAXIMALES UND MINIMALES ALTER), UNTERTEILT IN STUDIENGRUPPEN (JE GRUPPE N=11) UND KONTROLLGRUPPE (N=12). ZUSÄTZLICH IST DAS GESAMTE PATIENTENGUT (N=56) OHNE UNTERTEILUNG IN GRUPPEN, DARGESTELLT.	71
TABELLE 4: DARGESTELLT IST DIE DESKRIPTIVE STATISTIK IN BEZUG AUF DAS GEWICHT DER PATIENTEN (MITTLERES GEWICHT DER TIERE, STANDARDABWEICHUNG, MAXIMALES UND MINIMALES GEWICHT), UNTERTEILT IN STUDIENGRUPPEN (JEWEILS N=11) UND KONTROLLGRUPPE (N=12). ZUSÄTZLICH IST DAS GESAMTE PATIENTENGUT (N=56) OHNE UNTERTEILUNG IN GRUPPEN, DARGESTELLT.....	72
TABELLE 5: RESULTATE DER WURZELTRANSFORMIERTEN ZWEIFAKTORIELLEN VARIANZANALYSE UND DES KRUSKAL-WALLIS-TESTS DER AREA UNDER THE CURVE UNTER DER 45 PUNKTE LINIE (AUC 45) DES SEKÜNDLICHEN PTA WERTES FÜR N=44 TIERE (N=11 JE STUDIENGRUPPE).	78
TABELLE 6: RESULTATE DER WURZELTRANSFORMIERTEN ZWEIFAKTORIELLEN VARIANZANALYSE UND DES KRUSKAL-WALLIS-TESTS DER AREA UNDER THE CURVE UNTER DEM INDIVIDUELLEN AUSGANGSWERT (AUCIND) DES SEKÜNDLICHEN PTA WERTES FÜR N=44 TIERE (N=11 JE STUDIENGRUPPE).	79
TABELLE 7: RESULTATE DER WURZELTRANSFORMIERTEN ZWEIFAKTORIELLEN VARIANZANALYSE UND DES KRUSKAL-WALLIS-TESTS DER AREA UNDER THE CURVE UNTER	

Tabellenverzeichnis

DER 45 PUNKTE LINIE DES GEMITTELTEN PTA WERTES FÜR N=44 TIERE (N=11 JE STUDIENGRUPPE).....	81
TABELLE 8: RESULTATE DER WURZELTRANSFORMIERTEN ZWEIFAKTORIELLEN VARIANZANALYSE UND DES KRUSKAL-WALLIS-TESTS DER AREA UNDER THE CURVE UNTER DEM INDIVIDUELLEN AUSGANGSWERT DES GEMITTELTEN PTA WERTES FÜR N=44 TIERE (N=11 JE STUDIENGRUPPE).....	83
TABELLE 9: DREIFAKTORIELLE ANOVA-MIT MESSWIEDERHOLUNGEN BEZÜGLICH DES EVENTS FÜR WURZELTRANSFORMIERTE DATEN FÜR N=44 TIERE (N=11 JE STUDIENGRUPPE). (AUC45= AREA UNDER THE CURVE <45 (STARTPUNKT IST DER PTA-WERT VON 45 UND ALLES DARUNTER); AUCIND = INDIVIDUELLER AUSGANGSWERT (GEMITTELT AUS 10 SEKUNDEN VORLAUFZEIT); EDA = EPIDURALE ANÄSTHESIE; PARASYMP. = PARASYMPATHOLYTIKUM (ATROPIN ODER GLYCOPYRROLAT); PTA = PARASYMPATHETIC TONE ACTIVITY (-WERT); PTA SEC. = PTA SEKÜNDLICH GEMESSEN)	85
TABELLE 10: FRIEDMAN'S TEST GETRENNT NACH GRUPPEN (N=11 JE STUDIENGRUPPE) FÜR DEN SEKÜNDLICH GEMESSENEN PTA-WERT.	86
TABELLE 11: FRIEDMAN'S-TEST GETRENNT NACH GRUPPEN (N=11 JE STUDIENGRUPPE) FÜR DEN GEMITTELTEN PTA-WERT.	87
TABELLE 12: FRIEDMAN'S TEST FÜR DIE SEKÜNDLICH GEMESSENEN PTA-WERTE, UNABHÄNGIG VON DER STUDIENGRUPPE (N=44).....	88
TABELLE 13: FRIEDMAN'S TEST FÜR DIE GEMITTELTEN PTA-WERTE, UNABHÄNGIG VON DER STUDIENGRUPPE (N=44).	88
TABELLE 14: DARGESTELLT IST DIE MESSUNG DER HERZFREQUENZ ÜBER DIE GESAMTE MESSPERIODE UND DIE DARSTELLUNG DES DURCHSCHNITTS (\emptyset) DER ZU HOCH GEMESSENEN TIERE.	95
TABELLE 15: DARGESTELLT IST DIE MESSUNG DER HERZFREQUENZ DURCH DAS PTA-GERÄT, UNTERTEILT IN DIE ANZAHL DER RICHTIG GEMESSENEN TIERE UND IN DIE ZU HOCH GEMESSENEN TIERE, SOWIE DER DAUER DER ZU HOCH GEMESSENEN WERTE IN SEKUNDEN [SEC], AUFGEGLIEDERT NACH DEN EINZELNEN EVENTS FÜR N=44. (PARASYMP. = PARASYMPATHOLYTIKUM)	98
TABELLE 16: 4-FELDER TAFEL: METHADON-GABE. (SEC. = SEKUNDE; MIND. = MINDESTENS)	102
TABELLE 17: 4-FELDER TAFEL: HAUTINZISION. (SEC. = SEKUNDE; MIND. = MINDESTENS)....	103
TABELLE 18: 4-FELDER TAFEL: SÄGEN DER TIBIA. (SEC. = SEKUNDE; MIND. = MINDESTENS)	103

Tabellenverzeichnis

TABELLE 19: 4-FELDER TAFEL: PIN SETZEN UND SCHWENKUNG TIBIAPLATEAU. (SEC. = SEKUNDE; MIND. = MINDESTENS).....	103
TABELLE 20: 4-FELDER TAFEL: BOHREN DES SCHRAUBENLOCHS IN DEN KNOCHEN. (SEC. = SEKUNDE; MIND. = MINDESTENS).....	104
TABELLE 21: 4-FELDER TAFEL: SCHRAUBE SETZEN. (SEC. = SEKUNDE; MIND. = MINDESTENS).....	104
TABELLE 22: 4-FELDER TAFEL: CARPROFEN-GABE. (SEC. = SEKUNDE; MIND. = MINDESTENS).....	104
TABELLE 23: DARGESTELLT IST DIE AUSWERTUNG DES WILCOXON-MANN-WHITNEY TESTS.	105
TABELLE 24: DATENBESCHREIBUNG FÜR DEN FRIEDMAN'S TEST (KAP. 4.4); AUC45 FÜR DIE SEKÜNDLICH GEMESSENEN PTA-WERTE FÜR N= 44 (N=11 JE STUDIENGRUPPE).	180
TABELLE 25: DATENBESCHREIBUNG FÜR DEN FRIEDMAN'S TEST (KAP. 4.4); AUC45 FÜR DIE GEMITTELTEN PTA-WERTE FÜR N= 44 (N=11 JE STUDIENGRUPPE).	181
TABELLE 26: DATENBESCHREIBUNG FÜR DEN FRIEDMAN'S TEST (KAP. 4.4); AUC UNTER DEM INDIVIDUELLEN AUSGANGSWERT (AUCIND) FÜR DIE SEKÜNDLICH GEMESSENEN PTA-WERTE FÜR N= 44 (N=11 JE STUDIENGRUPPE).	182
TABELLE 27: DATENBESCHREIBUNG FÜR DEN FRIEDMAN'S TEST (KAP. 4.4); AUC UNTER DEM INDIVIDUELLEN AUSGANGSWERT (AUCIND) FÜR DIE GEMITTELTEN PTA-WERTE FÜR N= 44 (N=11 JE STUDIENGRUPPE).....	183
TABELLE 28: DATENBESCHREIBUNG FÜR DEN FRIEDMAN'S TEST (KAP. 4.4); AUC 45 UND AUC UNTER DEM INDIVIDUELLEN AUSGANGSWERT FÜR SEKÜNDLICH GEMESSENE PTA-WERTE, UNABHÄNGIG VON DER GRUPPE MIT N=44.	184
TABELLE 29: DATENBESCHREIBUNG FÜR DEN FRIEDMAN'S TEST (KAP. 4.4); AUC 45 UND AUC UNTER DEM INDIVIDUELLEN AUSGANGSWERT FÜR GEMITTELTE PTA-WERTE, UNABHÄNGIG VON DER GRUPPE MIT N=44.	185

C Anhang

Tabelle 24: Datenbeschreibung für den Friedman's Test (Kap. 4.4); AUC45 für die sekundlich gemessenen PTA-Werte für n= 44 (n=11 je Studiengruppe).

Event	Para-symp.	EDA	Median	Arithm. Mittel	Minimum	1.Quar-til	3.Quar-til	Maximum
Gabe des Parasymp. (1 & 10)	Atropin	Ja	8	346	0,0	0,0	800	1556
		Nein	359	605	0,0	0,0	1230	1906
	Glycopyrrolat	Ja	0,0	159	0,0	0,0	172	1400
		Nein	40	201	0,0	0,0	223	992
Gabe des Methadons	Atropin	Ja	172	412	0,0	0,0	736	1461
		Nein	211	409	0,0	10	1002	1246
	Glycopyrrolat	Ja	316	387	0,0	0,0	941	1176
		Nein	73	260	0,0	0,0	766	884
Hautinzision	Atropin	Ja	0,0	1,27	0,0	0,0	0,0	14
		Nein	0,0	155	0,0	0,0	256	821
	Glycopyrrolat	Ja	0,0	104	0,0	0,0	78	956
		Nein	0,0	27	0,0	0,0	67	155
Sägen der Tibia	Atropin	Ja	0,0	213	0,0	0,0	302	1165
		Nein	0,0	217	0,0	0,0	225	1777
	Glycopyrrolat	Ja	0,0	28	0,0	0,0	0,0	203
		Nein	0,0	461	0,0	0,0	1416	1643
Pin setzen zum Schwenken	Atropin	Ja	0,0	153	0,0	0,0	356	841
		Nein	3	267	0,0	0,0	258	1739
	Glycopyrrolat	Ja	0,0	137	0,0	0,0	3	1049
		Nein	0,0	611	0,0	0,0	1816	1827
Loch bohren	Atropin	Ja	0,0	19,6	0,0	0,0	0,0	216
		Nein	0,0	26	0,0	0,0	0,0	291
	Glycopyrrolat	Ja	0,0	14	0,0	0,0	0,0	85
		Nein	0,0	239	0,0	0,0	246	1542
Schraube setzen	Atropin	Ja	0,0	26	0,0	0,0	0,0	287
		Nein	0,0	126	0,0	0,0	197	821
	Glycopyrrolat	Ja	0,0	26	0,0	0,0	0,0	287
		Nein	0,0	331	0,0	0,0	716	1646
Gabe des Carprofens	Atropin	Ja	0,0	45	0,0	0,0	0,0	348
		Nein	0,0	304	0,0	0,0	136	1881
	Glycopyrrolat	Ja	0,0	28	0,0	0,0	0,0	304
		Nein	0,0	200	0,0	0,0	0,0	1183

Tabelle 25: Datenbeschreibung für den Friedman's Test (Kap. 4.4); AUC45 für die gemittelten PTA-Werte für n= 44 (n=11 je Studiengruppe).

Event	Para-symp.	EDA	Median	Arithm. Mittel	Minimum	1.Quar-til	3.Quar-til	Maximum
Gabe des Parasymp. (1 & 10)	Atropin	Ja	38	211	0,0	0,0	502	780
		Nein	88	379	0,0	0,0	797	1371
	Glyco-pyrrolat	Ja	0,0	67	0,0	0,0	114	323
		Nein	0,0	155	0,0	0,0	197	789
Gabe des Methadon s	Atropin	Ja	2	178	0,0	0,0	323	803
		Nein	94	286	0,0	0,0	809	1062
	Glyco-pyrrolat	Ja	0,0	81	0,0	0,0	39	509
		Nein	5	147	0,0	0,0	291	545
Haut-inzision	Atropin	Ja	0,0	0,72	0,0	0,0	0,0	8
		Nein	0,0	137	0,0	0,0	324	780
	Glyco-pyrrolat	Ja	0,0	29	0,0	0,0	0,0	164
		Nein	0,0	75	0,0	0,0	0,0	700
Sägen der Tibia	Atropin	Ja	0,0	110	0,0	0,0	12	1099
		Nein	0,0	308	0,0	0,0	751	1801
	Glyco-pyrrolat	Ja	0,0	0,6	0,0	0,0	0,0	7
		Nein	0,0	506	0,0	0,0	1169	1876
Pin setzen zum Schwenken	Atropin	Ja	0,0	174	0,0	0,0	449	804
		Nein	0,0	281	0,0	0,0	497	1387
	Glyco-pyrrolat	Ja	0,0	86	0,0	0,0	161	448
		Nein	0,0	578	0,0	0,0	1464	1822
Loch bohren	Atropin	Ja	0,0	9,8	0,0	0,0	0,0	83
		Nein	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Glyco-pyrrolat	Ja	0,0	58	0,0	0,0	36	564
		Nein	0,0	256	0,0	0,0	458	1470
Schraube setzen	Atropin	Ja	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
		Nein	0,0	96	0,0	0,0	205	536
	Glyco-pyrrolat	Ja	0,0	20	0,0	0,0	0,0	121
		Nein	0,0	289	0,0	0,0	287	1450
Gabe des Carprofen s	Atropin	Ja	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
		Nein	0,0	129	0,0	0,0	0,0	1419
	Glyco-pyrrolat	Ja	0,0	14	0,0	0,0	10	132
		Nein	0,0	30	0,0	0,0	0,0	230

Tabelle 26: Datenbeschreibung für den Friedman's Test (Kap. 4.4); AUC unter dem individuellen Ausgangswert (AUCind) für die sekundlich gemessenen PTA-Werte für n= 44 (n=11 je Studiengruppe).

Event	Para-symp.	EDA	Median	Arithm. Mittel	Minimum	1.Quartil	3.Quartil	Maximum
Gabe des Parasymp. (1 & 10)	Atropin	Ja	137	248	0,0	16	415	838
		Nein	232	301	0,0	91	459	1004
	Glycopyrrolat	Ja	35	160	0,0	0,0	382	557
		Nein	36	103	0,0	0,0	243	384
Gabe des Methadons	Atropin	Ja	109	486	0,0	0,3	840	1883
		Nein	314	466	0,0	2,8	697	1768
	Glycopyrrolat	Ja	334	606	4,8	200	969	1646
		Nein	65	197	0,0	0,0	471	774
Hautinzision	Atropin	Ja	40	76	0,0	0,0	86	345
		Nein	68	208	0,0	16	238	1160
	Glycopyrrolat	Ja	111	160	0,0	0,0	221	665
		Nein	12	156	0,0	0,0	55	1133
Sägen der Tibia	Atropin	Ja	18	393	0,0	0,0	935	1763
		Nein	136	248	0,0	2	440	953
	Glycopyrrolat	Ja	115	135	0,0	0,0	267	462
		Nein	0,0	226	0,0	0,0	615	1110
Pin setzen zum Schwenken	Atropin	Ja	38	116	0,0	0,0	214	379
		Nein	31	333	0,0	1,9	361	2022
	Glycopyrrolat	Ja	185	274	0,0	13	579	775
		Nein	106	281	0,0	0,0	720	930
Loch bohren	Atropin	Ja	144	279	0,0	27,6	543	861
		Nein	197	387	16	38	532	1986
	Glycopyrrolat	Ja	1,8	182	0,0	0,0	441	975
		Nein	140	297	0,0	3,4	663	806
Schraube setzen	Atropin	Ja	0,0	153	0,0	0,0	130	1225
		Nein	21	272	0,0	0,0	278	1162
	Glycopyrrolat	Ja	18	131	0,0	0,0	170	812
		Nein	66	250	0,0	0,0	384	1326
Gabe des Carprofens	Atropin	Ja	320	454	0,0	66,4	669	1206
		Nein	307	364	0,0	1,6	660	880
	Glycopyrrolat	Ja	411	462	0,0	99	625	1324
		Nein	171	378	0,0	0,0	682	1354

Tabelle 27: Datenbeschreibung für den Friedman's Test (Kap. 4.4); AUC unter dem individuellen Ausgangswert (AUCind) für die gemittelten PTA-Werte für n= 44 (n=11 je Studiengruppe).

Event	Para-symp.	EDA	Median	Arithm. Mittel	Minimum	1.Quar-til	3.Quar-til	Maximum
Gabe des Parasymp. (1 & 10)	Atropin	Ja	20	56	0,0	0,0	86	225
		Nein	58	57	0,0	0,0	109	131
	Glycopyrrolat	Ja	0,0	19	0,0	0,0	5,2	169
		Nein	0,0	33	0,0	0,0	42	246
Gabe des Methadons	Atropin	Ja	126	132	0,0	0,0	283	340
		Nein	17	113	0,0	0,0	233	466
	Glycopyrrolat	Ja	65	80	0,0	0,0	189	228
		Nein	3,2	174	0,0	0,0	432	638
Hautinzision	Atropin	Ja	49	79	0,0	14	119	212
		Nein	0,0	58	0,0	0,0	154	213
	Glycopyrrolat	Ja	58	89	0,0	0,0	197	266
		Nein	0,0	27	0,0	0,0	50	150
Sägen der Tibia	Atropin	Ja	9	161	0,0	0,0	367	706
		Nein	0,0	75	0,0	0,0	165	383
	Glycopyrrolat	Ja	25	122	0,0	11	180	401
		Nein	0,0	78	0,0	0,0	131	260
Pin setzen zum Schwenken	Atropin	Ja	0,0	69	0,0	0,0	127	437
		Nein	0,0	128	0,0	0,0	79	743
	Glycopyrrolat	Ja	1,4	82	0,0	0,0	120	424
		Nein	8,8	105	0,0	0,0	105	691
Loch bohren	Atropin	Ja	21	84	0,0	0,0	178	334
		Nein	2,5	58	0,0	0,0	55	462
	Glycopyrrolat	Ja	5	89	0,0	0,0	172	331
		Nein	0,0	51	0,0	0,0	50	264
Schraube setzen	Atropin	Ja	5	54	0,0	0,0	16	293
		Nein	105	126	0,0	18	243	345
	Glycopyrrolat	Ja	0,0	37	0,0	0,0	93	139
		Nein	28	67	0,0	0,0	133	255
Gabe des Carprofens	Atropin	Ja	5	75	0,0	0,0	127	304
		Nein	99	155	0,0	26	260	530
	Glycopyrrolat	Ja	59	65	0,0	0,0	84	222
		Nein	54	105	0,0	0,0	192	377

Table 28: Datenbeschreibung für den Friedman's Test (Kap. 4.4); AUC 45 und AUC unter dem individuellen Ausgangswert für sekundlich gemessene PTA-Werte, unabhängig von der Gruppe mit n=44.

Event	Linie	Median	Arithm. Mittel	Minimum	1.Quartil	3.Quartil	Maximum
Gabe des Parasymp. (1 & 10)	AUC45	4,5	328	0,0	0,0	464	1906
	AUCind	138	203	0,0	0,38	306	1004
Methadon	AUC45	183	367	0,0	0,25	758	1461
	AUCind	236	439	0,0	28	754	1883
1. Schnitt	AUC45	0,0	72	0,0	0,0	53	956
	AUCind	32	150	0,0	0,03	198	1160
Säge	AUC45	0,0	230	0,0	0,0	180	1777
	AUCind	33	251	0,0	0,0	366	1763
Pin	AUC45	0,0	292	0,0	0,0	331	1827
	AUCind	79	251	0,0	7,6	356	2022
Loch bohren	AUC45	0,0	75	0,0	0,0	0,0	1542
	AUCind	88	286	0,0	5,7	533	1986
Schraube	AUC45	0,0	127	0,0	0,0	4,5	1646
	AUCind	33	202	0,0	0,0	209	1326
Carprofen	AUC45	0,0	144	0,0	0,0	0,0	1881
	AUCind	326	415	0,0	5,4	656	1354

Tabelle 29: Datenbeschreibung für den Friedman's Test (Kap. 4.4); AUC 45 und AUC unter dem individuellen Ausgangswert für gemittelte PTA-Werte, unabhängig von der Gruppe mit n=44.

Event	Linie	Median	Arithm. Mittel	Minimum	1.Quartil	3.Quartil	Maximum
Gabe des Parasymp. (1 & 10)	AUC45	0,0	203	0,0	0,0	312	1371
	AUCind	4,8	41	0,0	0,0	56	246
Methadon	AUC45	3,5	173	0,0	0,0	279	1062
	AUCind	17	125	0,0	0,0	227	638
1. Schnitt	AUC45	0,0	60	0,0	0,0	0,0	780
	AUCind	29	63	0,0	0,0	101	266
Säge	AUC45	0,0	231	0,0	0,0	11	1876
	AUCind	10	109	0,0	0,0	177	706
Pin	AUC45	0,0	280	0,0	0,0	402	1822
	AUCind	0,0	96	0,0	0,0	102	743
Loch bohren	AUC45	0,0	81	0,0	0,0	0,0	1470
	AUCind	10	70	0,0	0,0	68	462
Schraube	AUC45	0,0	101	0,0	0,0	0,0	1450
	AUCind	17	71	0,0	0,0	131	345
Carprofen	AUC45	0,0	43	0,0	0,0	0,0	1419
	AUCind	56	100	0,0	0,0	164	530

Danksagung

Mein Dank gilt Frau Prof. Dr. Sabine Tacke für die vertrauensvolle Überlassung des Themas, die diversen, konstruktiven Anregungen zu dieser Arbeit und für die stets unkomplizierte Betreuung.

Bei Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Kramer möchte ich mich für die freundliche Aufnahme in die Klinik für Kleintiere – Chirurgie der Justus-Liebig-Universität Gießen und für die Möglichkeit, meine Dissertation dort durchführen zu dürfen, bedanken.

Für die statistische Betreuung und die Aufarbeitung meiner Daten, sowie für die unablässige Geduld bei deren Erklärung gilt mein Dank an Herrn Dr. Failing und Herrn Andreas Schaubmar des Instituts AG Biomathematik und Datenverarbeitung des Fachbereichs Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen.

Mein weiterer Dank gilt allen Freunden, Kollegen und Kolleginnen der Klinik für Kleintiere – Chirurgie der Justus-Liebig-Universität für die Unterstützung, Ratschläge und die tolle Zusammenarbeit. Besonderer Dank gilt den Kolleginnen und Kollegen der Abteilung für Anästhesiologie, perioperativer Intensivmedizin und Schmerztherapie sowie allen Orthopäden, allen voran Herrn PD Dr. Martin Gerwing, den TMFA's und Pflegern für die Geduld und Hilfeleistung bei der Durchführung der Messungen.

Bei Herrn Prof. Dr. Martin Schmidt, Frau Dr. Sylke Enderlein, Frau Dr. Susanne Spoerel und Frau Dr. Daniela Farke möchte ich mich persönlich für ihre Unterstützung, ihren Zuspruch, für die Ratschläge und Korrekturen bedanken. Danke, dass man immer auf euch zählen kann!

Meinen „heißen Schnecken“ aus dem Studium, Maylin, Sandra, und Lisa danke ich für unsere fantastische Freundschaft, die auch nach dem Studium fortbesteht!

Mein größter Dank gilt meiner Familie, allen voran meinen Eltern inklusive Klaus, die mir beigebracht haben, sich niemals unterkriegen zu lassen, Turbulenzen im Leben zu überstehen und stets nach den Sternen zu greifen. Für die grenzenlose Unterstützung und Förderung in allen Lebenslagen kann ich euch nie genug danken! Von Herzen danke ich auch meinem Freund Dr. Norbert Langen für seine nie endende Geduld, Hingabe und dafür, dass ich jeden Tag aufs Neue, Glitzer in sein Leben bringen darf.

Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre: „Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der "Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis" niedergelegt sind, eingehalten.“

Eva Saskia Müller
Tierärztin aus Kaiserslautern



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-6950-6



9 783835 1969506