

Carsten Kazmierczak

Anästhesie mit Levomethadon oder Hydromorphon bei Hunden



Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Grades eines **Dr. med. vet.**
beim Fachbereich Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Die rechtliche Verantwortung für den gesamten Inhalt dieses Buches liegt ausschließlich bei den 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 2015

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 2015

© 2015 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

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

www.doktorverlag.de

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

Betreuerin: Prof. Dr. Sabine Tacke

Anästhesie mit Levomethadon oder Hydromorphon bei Hunden

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

eingereicht von

Carsten Kazmierczak
Tierarzt aus Hückeswagen

Gießen 2015

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

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

1. Gutachterin: Prof. Dr. Sabine Tacke

2. Gutachter: Prof. Dr. Joachim Geyer

Beisitzer der Kommission: PD Dr. Christoph Rummel

Tag der Disputation: 15.06.2015

Meinen Eltern

Ich erkläre: Ich habe die vorliegende Dissertation selbstständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen, die ich in der Dissertation angegeben habe, angefertigt. 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.

Giessen, den 30.01.2015

Carsten Kazmierczak

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis.....	III
1 Einleitung	1
2 Literatur.....	3
2.1 Opioide	3
2.1.1 Definition.....	3
2.1.2 Rezeptortypen	4
2.1.3 Rezeptorverteilung	7
2.1.4 Wirkmechanismus	8
2.1.5 Wirkungsmuster.....	10
2.2 L-Methadon	13
2.2.1 Chemische Betrachtung	13
2.2.2 Pharmakologie.....	13
2.2.3 Pharmakokinetik	17
2.2.4 Klinischer Einsatz	20
2.3 Hydromorphon	21
2.3.1 Chemische Betrachtung	21
2.3.2 Pharmakologie.....	21
2.3.3 Pharmakokinetik	27
2.3.4 Klinischer Einsatz	35
2.4 Anticholinergika	37
2.4.1 Atropin	37
2.4.2 Fenpipramid.....	39
2.5 Propofol	40
2.5.1 Pharmakologie.....	40
2.5.2 Pharmakokinetik	42
2.5.3 Klinischer Einsatz	43
2.6 Benzodiazepine	44
2.6.1 Midazolam	45
3 Material und Methoden.....	48
3.1 Patientengut	48
3.2 Gruppeneinteilung	52
3.3 Vorbereitung des Patienten für die Anästhesie	52
3.4 Narkoseeinleitung.....	52
3.5 Arterielle Blutdruckmessung.....	53

Inhaltsverzeichnis

3.6	Diagnostische Untersuchungen mittels Computertomografie und Magnetresonanztomografie.....	53
3.7	Lagerung und Anschluss an das Narkosegerät und den Überwachungs-Monitor.....	54
3.8	Durchführung.....	54
3.9	Statistische Auswertung.....	57
4	Ergebnisse.....	59
4.1	Patientengut.....	59
4.2	Allgemeine Patientendaten.....	60
4.3	Propofol-Verbrauch.....	67
4.4	Atropin-Verbrauch.....	68
4.5	Herz-Kreislauf-System.....	72
4.5.1	Herzfrequenz.....	72
4.5.2	Invasiver Blutdruck.....	78
4.5.3	AV-Block.....	82
5	Diskussion.....	83
5.1	Methodik.....	83
5.1.1	Ablauf.....	83
5.1.2	Herzfrequenzmessung.....	84
5.1.3	Blutdruckmessung.....	85
5.2	Diskussion der eigenen Ergebnisse.....	86
5.2.1	Patientengut.....	86
5.2.2	Allgemeine Patientendaten.....	86
5.2.3	Propofol-Verbrauch.....	88
5.2.4	Atropin-Verbrauch.....	90
5.2.5	Herz-Kreislauf-System.....	91
5.3	Klinische Schlussfolgerung.....	97
6	Zusammenfassung.....	100
7	Summary.....	103
8	Literaturverzeichnis.....	105
9	Abbildungsverzeichnis.....	126
10	Tabellenverzeichnis.....	127
11	Danksagung.....	130

Abkürzungsverzeichnis

ASA	American Society of Anaesthesiology
AV	atrioventrikulär
AV-Block	atrioventrikulärer Block
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
C _{Max}	Maximale Serumkonzentration
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CT	Computertomografie
DPPC-C	Dipalmitoylphosphatidylcholin-Cholesterin
EKG	Elektrokardiogramm
ETCO ₂	endtidales Kohlenstoffdioxid
ggr.	geringgradig
h	Stunde
hgr.	hochgradig
H-Gruppe	Hydromorphon-Gruppe
HWZ	Halbwertszeit
IBD	invasiver Blutdruck
i.m.	intramuskulär
INCO ₂	inspiratorisches Kohlenstoffdioxid
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
KM	Körpermasse
l	Liter
L-Gruppe	Levomethadon-Gruppe
l/kg	Liter pro Kilogramm
mg	Milligramm
mg/kg	Milligramm pro Kilogramm
mg/ml	Milligramm pro Milliliter
mgr.	mittelgradig
mmHG	Millimeter Quecksilbersäule
min	Minute
ml	Milliliter
ml/kg/min	Milliliter pro Kilogramm pro Minute
ml/min	Milliliter pro Minute
MRT	Magnetresonanztomografie
n	Stichprobenumfang

Abkürzungsverzeichnis

ng	Nanogramm
ng/g	Nanogramm pro Gramm
ng/kg	Nanogramm pro Kilogramm
ng/ml	Nanogramm pro Milliliter
nm	Nanometer
NIBD	nicht-invasiver Blutdruck
O ₂	Sauerstoff
ORL1-Rezeptor	Opioid-Receptor-Like1-Rezeptor
p	Signifikanzwert
Pleth	Pulsplethysmogramm
r	Korrelationskoeffizienten
r _s	Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman
s	Standardabweichung
s.c.	subkutan
SD	Standardabweichung
SpO ₂	partielle Sauerstoffsättigung
X _{max}	Maximum
X _{min}	Minimum
\bar{x}	arithmetischer Mittelwert
ZNS	Zentrales Nervensystem
α	Alfa
μm	Mikrometer
%	Prozent
®	Registrierte Warenmarke
™	unregistrierte Warenmarke

1 Einleitung

Hydromorphon ist ein stark wirksames Opioid, welches in Deutschland bereits 1920 synthetisiert wurde und seit 1926 in der Humanmedizin klinische Anwendung findet. Lange Zeit war es als parenterale und enterale, schnell freisetzende Zubereitung erhältlich und wurde weltweit zur Behandlung starker Schmerzen in der Humanmedizin eingesetzt. Wegen dieser Wirksamkeit gegen starke Schmerzen, wird es der Stufe III der World Health Organization-Empfehlungen zur Schmerztherapie zugeordnet (Lindena et al. 1998). Hydromorphon ist ein klassisches Opioid-Analgetikum, das seit 1999 auch als orales Retard-Präparat (Palladon[®], Mundipharma GmbH) mit einer Wirkungsdauer von 12 Stunden auf dem Markt ist. Im Jahre 2006 wurde ein zweites retardiertes Präparat eingeführt (Jurnista[®], Janssen-Cilag GmbH), welches mittels eines oralen osmotischen Systems eine einmal tägliche Gabe ermöglicht (Drover et al. 2002). Anders als in Deutschland wird das Hydromorphon im angloamerikanischen Raum in der Veterinärmedizin häufig und mit gutem analgetischem Erfolg eingesetzt. Guedes et al. (2008) und Kukanich et al. (2008) untersuchten die pharmakokinetischen Eigenschaften der herkömmlichen parenteralen Formulierung des Hydromorphons beim Hund. Eine neue parenterale Darreichungsform erscheint sowohl pharmakokinetisch, als auch pharmakodynamisch erfolgversprechend zu sein. Dabei wird das Hydromorphon in ein Liposom eingekapselt dem Patienten subkutan verabreicht (Smith et al. 2008; Krugner-Higby et al. 2011b).

Das Alkaloid Methadon ist am deutschen Markt ähnlich lang wie das Hydromorphon zu erhalten. Erstmals synthetisiert wurde Methadon 1939 unter der Synthesenummer Va10820 in den pharmazeutischen Labors der zum I.G. Farbenkonzern gehörenden Farbwerken Hoechst (Bockmühl und Ehrhart 1949; Schaumann 1951). Die erste Vermarktung des Racemats Methadon fand 1949 statt. Im Jahre 1965 stellte Hoechst die Produktion von Methadon auf das Enantiomer, die linksdrehende Methadonform, das Levomethadon beziehungsweise l-Methadon um (Gerlach 2004). Heute findet Methadon in der Humanmedizin Anwendung als Substitutionstherapeutikum bei Heroinabhängigkeit (Gerlach 2004).

In der Tiermedizin ist das l-Methadon (L-Polamivet[®], Intervet Deutschland GmbH, Unterschleißheim - Deutschland) in Kombination mit dem Parasympatholytikum Fempipramid erhältlich und ein etabliertes Opioidanalgetikum mit der Zulassung für Hund und Pferd (Löscher et al. 2010).

Die vorliegende Untersuchung möchte nun zeigen, dass Hydromorphon dem in der Veterinärmedizin etablierten Levomethadon in der perioperativen Anwendung bei

Einleitung

Gelenkarthroskopien nicht unterlegen ist. Hierbei werden besonders Herz-Kreislauf-Parameter untersucht.

Folgende Fragestellungen sollen beantwortet werden:

1. Gibt es im Verlauf der Anästhesie zwischen den beiden Gruppen Unterschiede bei den Herz-Kreislauf-Parametern, wie Herzfrequenz und Blutdruck?
2. Sind weitere therapeutische Maßnahmen in der perioperativen Phase notwendig?

2 Literatur

2.1 Opioide

2.1.1 Definition

Alle natürlichen und synthetischen Substanzen, welche den gleichen Wirkmechanismus wie die Bestandteile des Opiums aufweisen, werden unter dem Begriff Opioide zusammengefasst. Das Opium ist der getrocknete Milchsaft aus den unreifen Kapseln des Schlafmohns (*Papaver somniferum*, Papaveraceae). Opiate sind natürliche Substanzen, die chemisch vom Opium abstammen. Unter den 30 im Opium bekannten Alkaloiden sind die Phenanthrenderivate Morphin und Codein, sowie die Isochinolinderivate Papaverin und Noscapin die bedeutendsten Vertreter. Opioid ist ein Sammelbegriff für natürliche und synthetische, aber auch körpereigene Substanzen (Endorphine) mit morphinartigen Eigenschaften. Endogene Opioide wurden zwischen 1975 – 1981 als Met-enkephalin, Leu-enkephalin, β -Endorphin und Dynorphin isoliert und dienen der körpereigenen Schmerzadaptation (Zöllner und Schäfer 2008). Zu den wichtigsten synthetischen Vertretern der Stoffgruppe in der Veterinärmedizin, gehören Levomethadon, Methadon, Hydromorphon, Butorphanol, Buprenorphin und das Fentanyl. Oftmals wird der Begriff „Opioid“ übergreifend für Opiate und Opioide verwendet (Brownstein 1993; Flecknell 2000; Maddison et al. 2008; Pschyrembel 2013).

Opioide lassen sich nach ihrer Struktur in drei Gruppen einteilen (Buschmann et al. 2002).

- Substanzen natürlichen Ursprungs, die durch Isolierung aus dem Schlafmohn gewonnen werden und deren synthetische Derivate.
- Substanzen, die vollsynthetisch hergestellt werden und sich in ihrer Struktur gänzlich von den Naturstoffen und deren Derivaten unterscheiden, dabei aber die gleiche Wirkung besitzen.
- Natürliche und synthetische peptidische Substanzen mit gleichen oder ähnlichen Wirkungen wie die nicht-peptidischen Substanzen.

2.1.2 Rezeptortypen

Die Erfahrungen über die Anwendung von Opioiden reichen weit zurück. Jedoch wurde erst in den siebziger Jahren des vorigen Jahrhunderts bekannt, dass deren verschiedenartige Wirkungen darauf beruhen, dass verschiedene Opioid-Rezeptoren existieren (Sabatowski et al. 1999). Auf der Basis pharmakologischer Untersuchungen und in Abhängigkeit von den verwendeten Leitsubstanzen wurden die Opioid-Rezeptoren in die Gruppe der μ -, δ -, κ - und σ -Rezeptoren eingeteilt und entsprechende Wirkprofile erstellt (Tabelle 1) (Pert und Snyder 1973; Martin et al. 1976).

Tabelle 1: Ursprüngliche Einteilung der Rezeptortypen nach ihren Leitsubstanzen und ihre Wirkprofile (nach Martin et al. 1976 und Friderichs et al. 2002).

Leitsubstanz	Wirkprofil	Rezeptortyp
Morphin	Analgesie, Miosis, Atemdepression, Bradykardie, Hypothermie	μ -Rezeptor (μ -Opioid Peptide Receptor / MOP-Rezeptor)
Ketazocin	Miosis, starke Sedierung, Hemmung des Flexorreflexes	κ -Rezeptor (κ -Opioid Peptide Receptor / KOP-Rezeptor)
N-Allylnormetazocin (SKF 10 047)	Mydriasis, Atemstimulation, Tachykardie, Delirium	σ -Rezeptor
Enkephaline	Schwache Analgesie	δ -Rezeptor (δ -Opioid Peptide Receptor / DOP-Rezeptor)

Mittlerweile gilt es allerdings als gesichert, dass der σ -Rezeptor nicht zu den Opioid-Rezeptoren gehört. Seine Wirkungen, von denen man ursprünglich annahm, dass sie über diesen Rezeptor vermittelt wurden, beruhen auf der Blockade von NMDA-Rezeptoren. Ebenso wenig konnte eine Zugehörigkeit zu den Opioid-Rezeptoren durch Klonierungsexperimente nachgewiesen werden (Snyder und Pasternak 2003).

Anfang der siebziger Jahre konnten zwei endogene Opioid-Rezeptorliganden (Enkephaline und Endorphine) identifiziert werden. Der Rezeptor für das Enkephalin wurde δ -Rezeptor und der für das Endorphin ϵ -Rezeptor genannt. Es gelang jedoch nicht den ϵ -Rezeptor mit spezifischen peptidischen und niedermolekularen Liganden weiter zu charakterisieren, weshalb er heute auf Grund seines Bindungsprofils für eine Variante des μ -Rezeptors gehalten wird (Friderichs und Straßburger 2002). Die Existenz der restlichen Rezeptoren konnte später durch Klonierung der komplementären DNA bestätigt werden (Zöllner und Schäfer 2008).

In den neunziger Jahren wurde ein weiterer Opioid-Rezeptor identifiziert. Dieser weist zwar eine große Ähnlichkeit mit den bis dahin bekannten Opioid-Rezeptoren auf, zeigt jedoch ein anderes Bindungsverhalten gegenüber den endogenen Peptidprototypen Enkephalin,

β -Endorphin und Dynorphin. Aufgrund der Ähnlichkeit zu den Opioid-Rezeptoren wurde dieser Rezeptor ORL1-Rezeptor (Opioid-Rezeptor-Like) bezeichnet (Mollereau et al. 1994).

Es wurden zahlreiche Bindungsstudien mit neuen, Tritium-markierten, selektiven, peptidischen und nicht-peptidischen Liganden durchgeführt, in denen gezeigt wurde, dass mehrere Bindungsstellen für μ -, δ -, κ -Rezeptoren vorliegen. Deren Existenz wurde damit erklärt, dass es Subtypen der einzelnen Opioid-Rezeptoren gibt. Für den μ -Rezeptor wurden drei Subtypen (μ_1 – μ_3), für den κ -Rezeptor vier Subtypen (κ_{1a} , κ_{1b} , κ_2 , κ_3) und für den δ -Rezeptor zwei Subtypen (δ_1 und δ_2) postuliert. Es bleibt jedoch fraglich, ob diese unterschiedlichen Bindungsstellen tatsächlich auf der Existenz von unabhängigen Rezeptoren beruhen (Clark et al. 1989; Fowler und Fraser 1994; Stefano et al. 1995; Friderichs und Straßburger 2002; Rusovici et al. 2004; Dietis et al. 2011).

Ebenso bleibt die Funktion der einzelnen Subklassen ungeklärt. Die Subklassifikationen werden kontrovers diskutiert. So wird beispielsweise die Existenz des κ -Rezeptors bestritten (Maddison et al. 2008).

Die Ursache für die Entstehung der einzelnen Subtypen ist nicht eindeutig geklärt und unterliegt unterschiedlichen Hypothesen.

Jüngere Thesen gehen von der Möglichkeit aus, dass das Vorhandensein der einzelnen Subtypen der unterschiedlichen Opioid-Rezeptoren auf Splice-Varianten beruht, dass sie also beim Ablesen desselben DNA-Abschnittes durch Überspringen eines Exons entstehen. Posttranslationale Modifikationen wie Glykosylierung, Phosphorylierung und Proteolysen rufen Veränderungen in der dreidimensionalen Struktur hervor und können Änderungen der Konformation bewirken. Es verdichten sich Hinweise zu der Annahme, dass Heterodimere der Opioid-Rezeptoren existieren und dass beispielsweise δ - κ -Rezeptordimere identisch mit etwaigen postulierten Subtypen der δ - oder κ -Rezeptoren sind (Buschmann et al. 2002; Bhushan et al. 2004; Kojda 2007; Dietis et al. 2011).

Zusammenfassend können also gesichert vier verschiedene Opioid-Rezeptoren unterschieden werden, der μ -, κ -, δ -Rezeptor und der ORL1-Rezeptor (Friderichs und Straßburger 2002).

Nach Bindung der Liganden an einen Rezeptor werden unterschiedliche Effekte hervorgerufen. Durch die strukturelle Verwandtschaft der Rezeptoren ist es nicht erstaunlich, dass die meisten Liganden Affinität zu mehreren Rezeptortypen aufweisen. Meist wird jedoch ein Rezeptortyp bevorzugt. So sind die einzelnen Effekte, die durch die unterschiedlichen Rezeptoren vermittelt werden, oftmals überschneidend. Durch die Entwicklung selektiver Liganden für jeden Subtyp, können die einzelnen Wirkungen bestimmten Opioid-Rezeptoren zugeordnet und Wirkprofile erstellt werden (Friderichs und Straßburger 2002).

μ -Rezeptor

Die Analgesie wird hauptsächlich über den μ -Rezeptor mit seinen Subtypen vermittelt. Er vermittelt eine spinale und eine supraspinale Analgesie. Über den μ -Rezeptor werden auch die wesentlichen unerwünschten Wirkungen wie Atemdepression, Euphorie, Veränderungen der Pupillenweite und Körpertemperatur sowie die Hemmung der Motilität des Magen-Darm-Traktes am stärksten vermittelt (Matthes et al. 1996; Friderichs und Straßburger 2002; Erhardt et al. 2011).

κ -Rezeptor

Die Aktivierung des κ -Rezeptors ruft ebenfalls auf spinaler und supraspinaler Ebene eine klinisch wahrnehmbare Analgesie hervor, die allerdings nicht sehr ausgeprägt ist. Jedoch halten sich auch die unerwünschten Wirkungen in Grenzen. Insbesondere werden Sedierung, Dysphorie und Diurese hervorgerufen. Die schwerste Nebenwirkung ist die Provokation psychischer Störungen wie Halluzinationen und räumliche Wahrnehmungsstörungen durch Aktivierung der κ -Rezeptoren im limbischen System. Die κ -Rezeptoren sind auch in peripheren Geweben vorhanden und scheinen dort vermehrt exprimiert zu sein und periphere, antihyperalgetische und antiinflammatorische Wirkungen zu haben (Barber und Gottschlich 1997; Friderichs und Straßburger 2002; Erhardt et al. 2011).

δ -Rezeptor

Der δ -Rezeptor ist in seiner Bedeutung für die Analgesie sehr umstritten. Selektive δ -Rezeptor-Agonisten haben oft auch eine agonistische μ -Komponente über welche der analgetische Effekt vermittelt wird. So wird eine Kooperation von μ - und δ -Rezeptoren für eine analgetische Wirksamkeit von δ -Agonisten vorausgesetzt (Friderichs und Straßburger 2002).

ORL1-Rezeptor

Dieser Rezeptor interagiert mit dem opioidartigen Peptid Nozizeptin beziehungsweise Orphanin FQ, weshalb er in der Literatur auch als Nozizeptin Opioid Peptide Receptor (NOP-Rezeptor) beziehungsweise Orphanin FQ-Rezeptor bezeichnet wird. Seine genaue Funktionsweise ist noch nicht geklärt. Durch den Liganden Nozizeptin wird auf supraspinaler Ebene ein pronozizeptiver Effekt hervorgerufen. Auf spinaler Ebene wurden analgetische Wirkungen beobachtet. Ebenfalls wurde eine Vielzahl weiterer zentraler und peripherer Effekte wie Sedation, Anxiolyse, Bradykardie und Hypotension nachgewiesen (Mogil und Pasternak 2001; Friderichs und Straßburger 2002).

2.1.3 Rezeptorverteilung

Mittels radioaktiv markierter Liganden gelang die Identifizierung von Opioid-Rezeptoren in bestimmten Strukturen des zentralen Nervensystems. Sie befinden sich dort vor allem im Kortex, Thalamus, Hypothalamus, in Strukturen des limbischen Systems und des Hirnstamms.

Die Rezeptoren wurden des Weiteren im Dorsalhorn des Rückenmarks nachgewiesen. Hier werden die Nervenendigungen sensorischer Neurone auf zentrale Neurone synaptisch umgeschaltet. Sie befinden sich hierbei sowohl auf prä- als auch auf postsynaptischen Neuronen. Die klinische Anwendung von Opioiden im Spinal- bzw. Epiduralraum zur Analgesie basiert auf dem Wissen um die Existenz dieser Rezeptoren (Abbadie und Pasternak 2002; Tranquilli et al. 2007; Zöllner und Schäfer 2008; Erhardt et al. 2011).

Opioid-Rezeptoren sind auch außerhalb des ZNS zu finden, beispielsweise im Herzen, den Nieren, den Nebennieren, intraartikulär und im Bereich des Plexus myentericus (Meiser und Laubenthal 1997; Tranquilli et al. 2007; Erhardt et al. 2011).

Synaptische Neurone und Immunzellen exprimieren Opioid-Rezeptoren bei peripheren Verletzungen oder Entzündungen und rufen analgetische Effekte hervor.

Bei einem Entzündungsprozess kommt es zu einer Erhöhung der κ -Rezeptoren (Friderichs und Straßburger 2002), beziehungsweise aller Rezeptorpopulationen in den Spinalganglien (Pol und Puig 2004; Stein und Lang 2009).

In den Spinalganglien werden Opioid-Rezeptoren synthetisiert und sukzessiv entlang des Axons zum zentralen und peripheren Nervenende transportiert. Unter pathologischen Bedingungen, z. B. einer lokalen Entzündung oder Verletzung, nimmt der peripher gerichtete axonale Transport von Opioid-Rezeptoren zu und erklärt die verbesserte Wirksamkeit lokal applizierter Opioide (Stein und Lang 2009; Sehgal et al. 2011). Die ausschließlich unter pathologischen Bedingungen stattfindende Aktivierung der Opioid-Rezeptoren, wird durch einen Anstieg des pH-Wertes und durch die Verletzung der perineuralen Barriere erklärt (Selley et al. 1993; Antonijevic et al. 1995).

Im Gehirn, im Rückenmark und in der Peripherie sind die Rezeptortypen und ihre Subtypen in unterschiedlichen Mengen vertreten. So ist die Rezeptorverteilung beim Hund zum Beispiel in der Kortex $\kappa > \delta > \mu$ und im Thalamus und Rückenmark $\mu > \delta > \kappa$ (Lester und Traynor 2006). Generell zeigt sich, dass die Verteilung der μ - und κ -Rezeptoren meist gegensätzlich erfolgt. Es gibt auch Unterschiede im Molekulargewicht der zentralen und peripheren μ -Rezeptoren. Auch die unterschiedliche Konzentration und die Verteilung der Opioid-Rezeptoren bei verschiedenen Spezies sind auffällig. So enthält das menschliche Gehirn 29 % μ -Rezeptoren, 34 % δ -Rezeptoren und 37 % κ -Rezeptoren. Im Gegensatz dazu

enthält das Kaninchengehirn 41 % μ -Rezeptoren, 50 % δ -Rezeptoren und nur 9 % κ -Rezeptoren (Pleuvry 1991; Arvidsson et al. 1995; Abbadie und Pasternak 2002). Eine jüngere Untersuchung hat gezeigt, dass die Rezeptor-Verteilung nicht nur zwischen verschiedenen Geweben, Organen oder Spezies differiert, sondern, dass bezüglich der Rezeptor-Verteilung auch innerhalb einer Spezies ein erheblicher Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Individuen besteht. Möglicherweise ist dies auch ein Ansatz zur Erklärung der unterschiedlichen Schmerztoleranz männlicher und weiblicher Individuen (Craft 2003).

2.1.4 Wirkmechanismus

Bei allen vier Opioid-Rezeptoren handelt es sich um Pertussis-Toxin-sensitive, G-Protein-gekoppelte Rezeptoren vom Rhodopsintyp. Sie besitzen sieben hydrophobe transmembranäre Domänen, welche vermutlich als α -Helices vorliegen. Der N-Terminus befindet sich extrazellulär und ist an der Selektionierung und Bindung der Liganden beteiligt. Der C-Terminus ist intrazellulär lokalisiert und an der Signaltransduktion beteiligt. Die transmembranären Domänen werden durch jeweils drei extra- und intrazelluläre Loops miteinander verbunden.

Vergleicht man die Aminosäuresequenzen aller Opioid-Rezeptoren untereinander, so besteht die größte Homologie innerhalb der intrazellulären Loops und der transmembranären Domänen. Der Hauptunterschied der Rezeptoren besteht in der Sequenz der extrazellulären Loops und der terminalen Sequenzen. Geht man davon aus, dass die Bindung der Liganden in einer aus sieben transmembranären Helices aufgebauten Tasche erfolgt, sind Unterschiede in diesen Regionen wahrscheinlich für die Erkennung spezifischer Liganden verantwortlich (Buschmann 2002; Friderichs und Straßburger 2002; Zöllner und Schäfer 2008; Aktories 2009).

Mit der Bindung eines Agonisten (first messenger) an einem Opioidrezeptor kommt es zu einer komplexen Signaltransduktion innerhalb der Zelle. Bindet nun ein Agonist an einen Rezeptor, kommt es zur Zusammenlagerung des G-Proteins mit diesem Rezeptor. Das G-Protein besteht aus einer α - und einer β/γ -Untereinheit. Nach der Phosphorylierung von Guanosyldiphosphat (GDP) zu Guanosyltriphosphat (GTP) an der α -Einheit des G-Proteins, kommt es zur Dissoziation der α -Einheit vom G-Protein-Rezeptor-Komplex. Diese aktivierte α -Einheit tritt in Wechselwirkung mit einem Ionenkanal oder mit einem Zielprotein bzw. einem Enzym zur Bildung eines weiteren Botenstoffs (second messenger).

Nach erfolgter Dephosphorylierung von GTP zu GDP an der α -Einheit kommt es zur Rekonstitution des G-Proteins mit seinen Untereinheiten (Buschmann 2002; Aktories 2009).

In der Regel sind es inhibitorische Gi/Go-Proteine, welche für die Hemmung der Adenylatcyclase, für die Aktivierung von einwärts gerichteten K^+ -Ionenkanälen und die Inhibierung spannungsabhängiger Ca^{2+} -Ionenkanäle verantwortlich sind.

Durch die Aktivierung präsynaptischer Opioid-Rezeptoren kommt es infolge der Hemmung der Adenylatcyclase zur Abnahme der intrazellulären cAMP-Konzentration und damit zu einem verminderten Kalziumeinstrom in die Zelle und zu einer Hemmung der Freisetzung exzitatorischer Neurotransmitter (Glutamat, Substanz P). Die Weiterleitung der nozizeptiven Information wird unterbunden. Postsynaptisch wird durch Öffnung der Kaliumkanäle und dem resultierenden erhöhten Kaliumeinstrom eine Hyperpolarisation hervorgerufen (Buschmann 2002; Friderichs und Straßburger 2002).

Die Hemmung der Adenylatcyclase hat zudem weitere Konsequenzen auf die Transkription von Genen und die Aktivität von Phosphatasen und Kinasen. Neuere Untersuchungen belegen eine Aktivierung von Phospholipase C, Proteinkinase C, G-Protein-Rezeptor-Kinasen, Dynamin 1 und der Mitogen-aktivierten Proteinkinase (Tranquilli et al. 2007). Bei der Agonist-induzierten Phosphorylierung der Opioid-Rezeptoren spielen diese Effektorsysteme eine Rolle. Dies scheint der erste Schritt der Desensibilisierung der Rezeptoren zu sein.

Durch anhaltend hohe Konzentrationen stimulierender Agonisten kann eine Internalisierung ausgelöst werden, was dazu führt, dass sich die Rezeptordichte auf der Zellmembran verringert und die abgezogenen Rezeptoren der Signalübertragung nicht mehr zur Verfügung stehen.

Ein Rückzug von μ - und δ -Rezeptoren in das Zellinnere durch Endozytose kann sogar notwendig für deren Resensibilisierung sein. Ebenso führt eine chronische Stimulation von Opioid-Rezeptoren durch ihre Agonisten zu deren "Down"-Regulation und zu einer Mitogen-aktivierten Proteinkinase vermittelten "Up"-Regulation der intrazellulären Adenylatcyclase-Aktivität, welche ein Zeichen von Abhängigkeit auf zellulärer Ebene darstellt. Ebenso spielt anscheinend die Selektivität des Agonisten eine wichtige Rolle im Zusammenhang mit der Auslösung der verschiedenen Mechanismen. Chronische Morphingabe führt in jedem Fall zu einer Desensibilisierung und "Down"-Regulation von μ -Rezeptoren, induziert jedoch keine Internalisierung. Dies könnte eine Erklärung für das enorm hohe Toleranzphänomen dieser Alkaloide sein (Pangalos und Davies 2002; Tranquilli et al. 2007).

2.1.5 Wirkmuster

Opioide kann man nach ihrer klinischen Wirksamkeit oder nach ihrer intrinsischen Aktivität am Opioid-Rezeptor einteilen.

Je nach ihren Bindungseigenschaften am Opioid-Rezeptor können Opioide in Agonisten, partielle Agonisten, Agonisten-Antagonisten und Antagonisten eingeteilt werden (Tabelle 2).

Tabelle 2: Einteilung ausgewählter Opioide nach ihrer Wirksamkeit und ihrer intrinsischen Aktivität an Opioid-Rezeptoren (nach Jage et al.1999, Erhardt et al. 2011).

klinische Wirksamkeit	intrinsische Aktivität auf Opioidrezeptor
<p>mäßige bis mittelstarke Schmerzen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dihydrocodein • Buprenorphin <p>starke Schmerzen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Morphin • Fentanyl • Levomethadon • Methadon • Oxymorphon • Hydromorphon 	<p>reine μ-Opioidrezeptor-Agonisten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Morphin • Fentanyl • Levomethadon • Methadon • Oxymorphon • Hydromorphon <p>partielle Agonisten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Buprenorphin <p>Agonisten-Antagonisten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Butorphanol <p>Antagonisten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Naloxon

Neben dem Morphin zählen auch Fentanyl (Al-, Remi-, Sufentanil), Levomethadon, Methadon, Pethidin, Etorphin, Oxymorphon, Hydromorphon und Codein zu den **reinen Agonisten**. Diese Opioide besitzen eine hohe Rezeptor-Bindung bei sehr starker intrinsischer Aktivität und analgetischer Potenz. Dabei aktivieren sie sowohl den μ - als auch den κ -Rezeptor. Die reinen Agonisten lassen sich durch kompetitive Hemmung am Rezeptor durch eine höhere Menge eines Antagonisten, partiellen Agonisten oder Agonist-Antagonisten vom Rezeptor verdrängen. Die analgetische Wirkung nimmt in Abhängigkeit von der verwendeten Dosis zu (Jage 1999; Kojda und Behne 2002; Kojda 2007; Tranquilli et al. 2007; Maddison et al. 2008).

In tierexperimentellen Studien besitzen reine κ -Agonisten potente antinozizeptive Effekte, konnten sich aber aufgrund ihrer dysphorischen und halluzinogenen Nebenwirkungen in der klinischen Anwendung nicht durchsetzen. Substanzen, die zusätzlich zur κ -agonistischen

noch eine partielle μ -agonistische oder eine eigene μ -antagonistische Wirkung tragen, haben dagegen ausreichende analgetische Eigenschaften bei vertretbaren Nebenwirkungen (Christoph und Buschmann 2002).

Ein **partieller Agonist** ist eine Substanz, die einen bestimmten Rezeptor besetzt und dabei einen Transmitter in seiner Wirkung teilweise imitiert, beziehungsweise ersetzt. Ein Beispiel hierfür ist das Buprenorphin. Es weist eine sehr starke μ -Rezeptor-Bindung bei gleichzeitig mäßiger intrinsischer Aktivität auf. Buprenorphin ist im Gegensatz zu einem reinen Agonisten nur unvollständig in der Lage, einen Rezeptor zu aktivieren und einen analgetischen Effekt auszulösen. Es wird daher klinisch bei moderaten bis mittelstarken Schmerzen eingesetzt (Erhardt et al. 1987).

Ein partieller Agonist kann aufgrund seiner hohen Rezeptor-Affinität nicht durch einen Agonisten oder Agonist-Antagonisten vom Rezeptor verdrängt werden. Nur mit sehr viel Erfahrung ist es möglich einen partiellen Agonisten durch einen Antagonisten vom Rezeptor zu verdrängen. Er ist aber in der Lage all diese durch kompetitive Hemmung vom Rezeptor zu verdrängen. Das bedeutet, dass durch die zusätzliche Verabreichung eines Agonisten keine stärkere Analgesie erreicht werden kann. Darüber hinaus kommt es bei steigenden Dosen zum Ceiling-Effekt. Der Ceiling-Effekt ist ein Sättigungseffekt, bei dem es trotz Dosissteigerung zu keiner Zunahme der Wirkungen kommt. Das heißt, die Dosis-Wirkungs-Kurve erreicht ein Maximum, bevor der Maximaleffekt eines Wirkstoffs erreicht wird. Beim Buprenorphin kommt es trotz Dosissteigerung zu keiner Zunahme der analgetischen Wirkung. Die Analgesie nimmt sogar ab. Demgegenüber können die unerwünschten Wirkungen zunehmen und es ergibt sich demnach eine glockenförmigen Dosis-Wirkungs-Kurve (bell-shaped curve). Allerdings liegen solche Dosierungen weit über den klinischen relevanten Dosen (Kojda 2007; Tranquilli et al. 2007; Maddison et al. 2008). Für Buprenorphin wurde darüber hinaus noch eine agonistische Wirkung am ORL-1-Rezeptor nachgewiesen (Bloms-Funke et al. 2000).

Die **Agonist-Antagonisten** wirken am μ -Rezeptor nur sehr schwach oder sogar antagonistisch und sind Agonisten am κ -Rezeptor. Butorphanol, Nalbuphin, Tramadol, Nalorphin, und Pentazocin gehören zu dieser Gruppe (Engert und Tacke 2008; Aktories 2009).

Agonist-Antagonisten rufen eine nur mittelgradige Analgesie hervor. Sie wirken vornehmlich bei viszeralem und nur mäßig bei somatischen Schmerzen. Auch hier kommt es durch Dosiserhöhung zum Auftreten eines Sättigungseffektes.

Jedoch ist die Rezeptor-Bindung im Gegensatz zu den partiellen Agonisten geringer. Damit können Sie durch einen reinen Agonisten kompetitiv vom Rezeptor verdrängt werden und

durch eine höhere Dosis eines Opioid-Agonisten kann eine stärkere Analgesie erzielt werden. Ebenso ist die Anwendung eines Antagonisten möglich (Engert und Tacke 2008; Aktories 2009).

Die **Antagonisten** verdrängen kompetitiv die am μ - und κ -Rezeptor sitzenden Agonisten ohne selbst eine pharmazeutisch bedeutsame Wirkung hervorzurufen. Neben Naloxon sind Nalorphin, Nalbuphin, Nalmefen und Diprenorphin weitere Opioid-Rezeptor-Antagonisten. Letzteres wird nur in der Veterinärmedizin zur Antagonisierung von Etorphin beim Tier verwendet und kann beim Menschen sogar tödlich sein. Die Rezeptor-Bindung ist nur mäßig, so dass sie leicht durch Agonisten, partielle Agonisten und Agonisten-Antagonisten verdrängt werden können. Buprenorphin als partieller Agonist mit seiner ausgesprochen hohen Rezeptor-Affinität lässt sich nur schwer mit einem Antagonisten antagonisieren.

Zu beachten ist, dass bei der Antagonisierung von Opioiden nicht nur die unerwünschten Wirkungen aufgehoben werden, sondern dass auch der analgetische Effekt entfällt, sodass ein nicht-opioides Schmerzmittel eingesetzt werden muss. Zudem ist die Halbwertszeit der Antagonisten oft kürzer als die der Agonisten, partiellen Agonisten und Agonisten-Antagonisten und es wird eine wiederholte Gabe notwendig (Erhardt et al. 1987; Tranquilli et al. 2007; Maddison et al. 2008; Aktories 2009; Erhardt et al. 2011).

2.2 L-Methadon

2.2.1 Chemische Betrachtung

Bei Methadon handelt es sich stereochemisch betrachtet um ein chirales Molekül. Chirale Moleküle sind Moleküle, die sich zueinander verhalten wie Bild und Spiegelbild, sich aber nicht zur Deckung bringen lassen, also keine Drehspiegelachse besitzen. Die beiden Formen werden als Enantiomere bezeichnet und haben unterschiedliche pharmakodynamische und pharmakokinetische Eigenschaften. Verantwortlich dafür ist ein quartäres, asymmetrisches Kohlenstoffatom, das ein Chiralitätszentrum darstellt und damit für die Chiralität des Moleküls verantwortlich ist. Ein Gemisch der Enantiomeren einer Verbindung bezeichnet man als Racemat. Das Methadon-Racemat (d,l-Methadon) ist ein 1:1 Gemisch aus Levomethadon (l(R)-Methadon) und Dextromethadon (d(S)-Methadon) (Mortimer 2003; Kluschke 2011). Im L-Polamivet[®] liegt Levomethadon als Levomethadon-Hydrochlorid vor.

2.2.2 Pharmakologie

Levomethadon ist ein vollsynthetischer Morphin-Abkömmling und ist somit ein μ -Rezeptor Agonist. Außerdem wird dem Levomethadon eine moderate Affinität zum δ - und κ -Rezeptor zugesprochen. Im Fall des Methadons kann der μ -Rezeptor in zwei weitere Untergruppen unterteilt werden. Einen μ_1 -Rezeptor mit einer hohen Bindungsaffinität, aber einem kleinen Verteilungsmuster und einen μ_2 -Rezeptor mit einer geringeren Bindungsaffinität, aber einem hohen Verteilungsmuster. Der μ_1 -Rezeptor ist für die supraspinale Analgesie und der μ_2 -Rezeptor für die spinale Analgesie, die Atemdepression, die physische Abhängigkeit und die gastrointestinalen Effekte verantwortlich. (Kristensen et al. 1995; Frey et al. 2009; Aktories 2009; Erhardt et al. 2011; Plumb 2011).

Die Wirkung des Levomethadons auf den μ -Rezeptor ist um das 10-fache stärker, als die des Morphins, zeigt eine opioidtypische Wirkung und ähnelt der Wirkung des Morphins (Erhardt et al. 2011). Die Affinität des Levo- und des Dextromethadons unterscheidet sich erheblich. So ist die Affinität des Levomethadons zum μ -Rezeptor 25 – 50mal stärker, als die des Dextromethadons (Kristensen et al. 1995). Dem Levomethadon wird eine ausgeprägte Analgesie zugesprochen, die zwischen 2 und 6 (8) Stunden anhalten kann. Demgegenüber ist der sedative Effekt nur mäßig und es führt erst bei hohen Dosen zu einem narkoseähnlichen Zustand. Während dies beim Hund der Fall ist, treten bei der Katze in Abhängigkeit von der Dosis Unruhe, Laufdrang und sogar Exzitationen auf. Als Ursache für

diese Reaktionen wird ein vom Hund abweichendes Expressionsprofil der Opioid-Rezeptoren im limbischen System diskutiert. Ebenso wird, abhängig von der Dosis, eine Bradykardie, eine anhaltende Atemdepression und beim Hund eine Miosis hervorgerufen (Booth und McDonald 1992; Aktories 2009; Frey et al. 2009; Plumb 2011). Bei der Katze hingegen entstehen eine Mydriasis und eine Hyperthermie. Verantwortlich ist auch hierfür eine unterschiedliche, speziesspezifische Verteilung der Opioid-Rezeptoren in der parasympathischen Versorgung des Auges bei Hunden und Katzen. Eine speziesspezifische, rezeptorvermittelte Reaktion in der Medulla oblongata ist für die unterschiedliche Temperaturregulation verantwortlich (Booth und McDonald 1992; Bley et al. 2004; Frey et al. 2009).

Methadon besitzt in Gegensatz zu Morphin keine euphorisierenden Effekte und ein wesentlich geringeres Suchtpotential, so dass es in der Humanmedizin zur Therapie von Drogenabhängigkeit Einsatz findet (Gerlach 2004; Aktories 2009).

Durch die Anhebung der Reizschwelle des Atemzentrums in der Formatio reticularis gegenüber der Kohlendioxid-Spannung, kommt es zur atemdepressiven Wirkung. Diese kann so ausgeprägt sein, dass es bei einer massiven Überdosierung von Levomethadon zum Tod durch zentrale Atemlähmung ohne Symptome der Atemnot kommen kann. Ein solches Problem tritt aber in erster Linie bei Missbrauch oder bei Langzeittherapie ohne Berücksichtigung der Pharmakokinetik auf. Hierbei kann es zur Akkumulation von Levomethadon aufgrund seiner ausgeprägten Fettlöslichkeit kommen (Oldendorf et al. 1972; Jage 1989, 1990; Aktories 2009; Löscher et al. 2010). Olsen et al. (1977) beschreiben nach der intramuskulären Gabe von 7,5 mg Levomethadon, 15 mg Methadon und 10 mg Morphin pro Hund eine vergleichbare Atemdepression, die bei Methadon-Gabe noch 48 Stunden und bei Levomethadon-Gabe noch bis zu 72 Stunden nach der Einzelinjektion nachweisbar ist. Allerdings hat dies keine klinische Relevanz.

Methadon in einer Dosis von 0,5 mg/kg KM bzw. 1 mg/kg KM intravenös verabreicht reduziert bei Hunden die minimale alveoläre Konzentration (MAC) von Isofluran für mindestens 5 Stunden. Der sparende Effekt der minimalen alveolären Konzentration (MAC) von Isofluran macht 2,5 Stunden nach der Injektion von 0,5 mg/kg KM bzw. 1 mg/kg KM Methadon 30 – 35 % bzw. 48 % und nach 5 Stunden immer noch 15 – 16 % bzw. 30 % aus. Der sparende Effekt ist also dosis-abhängig (Credie et al. 2010; Campagnol et al. 2012). Nach epiduraler Applikation von Methadon ist der sparende Effekt der minimalen alveolären Konzentration (MAC) von Isofluran zwar vergleichbar niedrig, er zeigt aber eine länger anhaltende Wirkung (nach 2,5 Stunden 30 % und nach 5 Stunden 19 %) (Campagnol et al. 2012). In der Literatur liegen für Levomethadon diesbezüglich keine Daten vor.

Levomethadon durchdringt die Plazentaschranke und löst beim Neugeborenen unter der Geburt eine Atemdepression aus, so dass es unter Umständen nach der Geburt antagonisiert werden muss oder besser nicht eingesetzt wird (Plumb 2011; Alef M 2014; Tacke 2014).

Peripher kommt es zur Vagus-Stimulation infolge einer Hemmung der sympathischen Zentren mit Speicheln, Kotabsatz und Bronchospasmus, die sich proportional zur Dosis verhält (Booth und McDonald 1992). Die glatte Muskulatur des Gastrointestinal-Traktes zeigt eine Tonus-Steigerung und eine segmentale rezeptorvermittelte Einschnürung des Darmes. Es kommt zur Konstriktion der Sphinkteren, die dann ihrerseits zur Abnahme der Darmmotilität führt. In der Folge können eine spastische Obstipation und Harnverhalten entstehen (Hilderrandt und Matthay 1954; Aktories 2009; Löscher et al. 2010).

Die beiden Methadon-Enantiomere zeigen pharmakodynamische Unterschiede und können auch Effekte betreffen, die durch Nicht-Opioid-Mechanismen vermittelt werden.

Zum Beispiel sind beide Methadon-Enantiomere nicht-kompetitive N-methyl-D-aspartat (NMDA)-Rezeptor-Inhibitoren und haben eine moderate Bindungsaffinität als Agonisten. So können sie zur Entwicklung einer Morphin-Toleranz und N-methyl-D-aspartat induzierten Hyperalgesie beitragen (Callahan et al. 2004; Inturrisi 2005; Kreek et al. 2010; Kluschke 2011).

Außerdem hemmt das Methadon auch die neuronale Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin, wobei das Dextromethadon ein deutlich weniger starker Inhibitor der Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme zu sein scheint als das Levomethadon. Vermutlich haben Serotonin und Noradrenalin, als Neurotransmitter im ZNS, Einfluss auf die Schmerzempfindung und Schmerzverarbeitung (Codd et al. 1995; Mitchell et al. 2004).

Ein lebensbedrohlicher Nebeneffekt des Dextromethadons ist seine Kardiotoxizität, welche erst in jüngerer Zeit häufiger untersucht wurde und die in der Humanmedizin klinisch relevant ist. Das Dextromethadon blockiert die hERG (human ether-a-gogo related gen)-Kanäle des Myocards 3,5-mal stärker als Levomethadon (Eap et al. 2007; Wedekind et al. 2010). Die hERG-Kanäle sind schnelle, spannungsgesteuerte Kaliumkanäle und haben einen entscheidenden Einfluss auf die Repolarisierung und damit auf die Dauer des Aktionspotenzials des Herzens. Eine Störung an diesen Kanälen manifestiert sich im EKG als eine verlängerte QT-Zeit und kann beim Patienten zu ventrikulären Arrhythmien und unter Umständen zum Tode führen (Ansermot 2010).

Nicht rezeptorvermittelt und unspezifisch führt Methadon, zur Bradykardie bei erhöhtem bzw. gleichbleibendem mittlerem arteriellem Blutdruck (Mantelli et al. 1986; Hellebrekers et al. 1987; Löscher et al. 2010). Wahrscheinlich wird dies durch die Vagus-Stimulation, die Interaktion von Methadon mit Kalziumkanälen am Myokard als Agonist und durch die stimulierende Sekretion von Arginin-Vasopressin vermittelt

(Mantelli et al. 1986; Hellebrekers et al. 1987). Die auftretenden Nebenwirkungen der Vagus-Stimulation durch das Methadon können mit einem Parasympatholytikum antagonisiert werden. Das Levomethadon im L-Polamivet® ist aus diesem Grunde mit dem Anticholinergikum Fenpipramid versetzt, wodurch die Notwendigkeit einer dagegen gerichteten Prämedikation entfällt.

Allen et al. (2006) untersuchten die intrathekale Applikation mittels Intrathekal-Katheter von Opioiden bei Hunden als Dauerapplikation. Im ersten Schritt wurde über einen Katheter 6 Stunden das zu untersuchende Opioid verabreicht, um die analgetische und die maximal verträgliche Dosis zu ermitteln. Im zweiten Schritt erfolgte die Applikation über 28 Tage um die toxische Wirkung des Opioids zu ermitteln. Unter anderem werden Methadon, Levomethadon und Dextromethadon miteinander verglichen. Die Konzentrationen, für die volle analgetische Dosis bzw. die maximal verträgliche Dosis waren in diese Studie für das Methadon 2,8 – 3,0 mg/ml, für Levomethadon 1,0 – >1,0 mg/ml und für das Dextromethadon >1,0 – 1,0 mg/ml. 28 Tage nach der Applikation erfolgte eine pathohistologische Untersuchung. Morphin, Hydromorphon, Levomethadon und Naloxon weisen eine 100% intradurale Granulom-Bildung auf. Methadon und Dextromethadon zeigen ebenfalls eine intradurale Granulom-Bildung mit einer zusätzlichen spinalen Nekrose um den Katheter. Als Auslöser hierfür wird ein Einfluss der N-Methyl-D-Aspartat Interaktion auf das D-Isomer diskutiert.

Vermutet wird, dass Levomethadon eine geringgradig längere Plasmahalbwertszeit als Dextromethadon besitzt, was sich durch Unterschiede der Affinität in der Plasmaproteinbindung erklärt. Eine Untersuchung von Schmidt et al. (1994) lässt vermuten, dass es bei intravenöser Verabreichung an Beagles zu einer Interaktion zwischen den beiden Enantiomeren des Razemats Methadon zu kommen scheint. Zu beobachten ist eine langsamere Elimination des Levomethadons im Vergleich zum Dextromethadon. Die langsame Elimination von Levomethadon wird, durch eine erhöhte Clearance von Dextromethadon erklärt, welches ein, aufgrund der Affinität, unterschiedliches Plasmaproteinbindungsverhalten aufweist. Aus humanmedizinischen Untersuchung ist bekannt, dass Levomethadon, als Razemat appliziert, eine längere Plasmahalbwertszeit aufweist (Kreek et al. 1979; Nakamura et al. 1982). Hier wird ein unterschiedliches Plasmaproteinbindungsverhältnis diskutiert (Romach et al. 1981; Eap et al. 1990).

2.2.3 Pharmakokinetik

Pharmakokinetische Daten liegen, im Gegensatz zum Methadon, für Levomethadon in der veterinärmedizinischen Literatur nur wenige vor.

Nach oraler, subkutaner bzw. intramuskulärer Applikation wird Levomethadon beim Hund gut resorbiert. Es ist im Plasma zu 85 – 90 % an Protein gebunden. In der Literatur wird die orale Bioverfügbarkeit mit 70 – 100 % angegeben (Misra et al. 1974; Jage 1989; Lehmann et al. 1990; Frey et al. 2009). Levomethadon wird nach der oraler Aufnahme nicht in der Leber biotransformiert und kann so zunächst in den systemischen Kreislauf gelangen (Misra et al. 1974). Der maximale Plasma- und Gewebespiegel wird 2 Stunden nach subkutaner Injektion von 2 mg/kg KM erreicht. Die Konzentration im Plasma nach 2 Stunden beträgt 143 ng/ml, in der Lunge 7,770 ng/g, im Fett 119 ng/g und in der Galle 11,057 ng/g. Dabei war die maximale Konzentration im Fett nach 4 Stunden mit 688 ng/g und in der Galle sogar nach 8 Stunden mit 24,617 ng/g zu messen. Im ZNS liegt sie, je nach Untersuchungsregion, nach 2 Stunden zwischen 1,270 ng/g und 2,029 ng/g. Im Rückenmark ist die niedrigste und im Thalamus die höchste Konzentrationen gemessen worden (Misra et al. 1974).

Die analgetische Wirkung nach intravenöser Injektion tritt nach 2 – 5 Minuten ein. Nach intramuskulärer Applikation verlängert sich der Wirkungseintritt auf 10 – 20 Minuten und bei oraler Einnahme auf ca. 1 Stunde. Levomethadon ist ausgesprochen lipophil und zeigt ein sehr großes Verteilungsvolumen. Damit erklärt sich auch der rasche Wirkungseintritt. Auf der anderen Seite kommt es gerade deswegen bei Menschen und Tier zu einer Persistenz von Levomethadon in verschiedenen Geweben über Tage bis Wochen (Misra et al. 1974; Aktories 2009; Frey et al. 2009). In der Literatur sind Eliminationshalbwertszeiten von bis zu 75 Stunden beschrieben (Aktories 2009). Misra et al. 1974 beschreiben beim Beagle eine Halbwertszeit von 6 – 7 Stunden nach subkutaner Applikation von 2 mg/kg KM Levomethadon. Aufgrund der guten Lipidlöslichkeit passiert es schnell die Blut-Hirn-Schranke. Bei gleicher Applikation und Dosierung (Morphin und Levomethadon bzw. Methadon) werden hier Konzentrationen erreicht, die 6 – 8-mal höher liegen als die von Morphin (Oldendorf et al. 1972; Misra et al. 1974; Jage 1989; Lehmann et al. 1990).

Pharmakokinetische Daten liefern Schmidt et al. (1994) in ihren Untersuchungen für den Beagle. Es werden pharmakologische Daten von Methadon, Levomethadon und Dextromethadon erhoben (Tabelle 3). Diese Daten deuten auf eine Interaktion der beiden Enantiomeren des Razemats Methadon hin.

Tabelle 3: Pharmakokinetische Daten für den Hund nach i.v. Applikation von Levomethadon, Dextromethadon und Methadon (Mittelwert \pm SD) (nach Schmidt et al. 1994).

	Halbwertszeit [h]		Clearance [ml/min]	
	Levomethadon	Dextromethadon	Levomethadon	Dextromethadon
Enantiomer				
0,25 mg/kg	3,3 \pm 1,0		357 \pm 85	
Enantiomer				
0,25 mg/kg		4,5 \pm 1,1		316 \pm 81
Razemat				
Methadon				
0,5 mg/kg	4,3 \pm 0,6	3,8 \pm 0,4	318 \pm 92	487 \pm 128

KuKanich et al. (2005a) und KuKanich et al. (2008) untersuchen Beagle und Greyhounds und erheben pharmakologische Daten für Methadon.

Das Verteilungsvolumen ist beim Greyhound größer und die Plasmakonzentrationen niedriger (Tabelle 4). Der Autor empfiehlt eine höhere Dosis Methadon von 1 – 1,5 mg/kg KM alle 3 – 4 Stunden bei Windhunden (KuKanich und Borum 2008b).

Ingvast-Larsson et al. (2010) beschreiben in ihrer Studie beim Hund nach intravenöser und subkutaner Applikation von 0,4 mg/kg KM Methadon die Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration, die maximale Plasmakonzentration, die terminale Halbwertszeit, das Verteilungsvolumen, die Plasma-Clearance und die Bioverfügbarkeit (Tabelle 4).

Tabelle 4: Pharmakokinetische Daten für den Hund nach i.v. bzw. s.c. Applikation von Methadon (Mittelwert \pm SD) (nach KuKanich et al. 2005a, 2008 und Ingvast-Larsson et al. 2010).

	C_{Max} [ng/kg]	Erreichen von C_{Max} [h]	Halbwertszeit [h]	Clearance [ml/kg/min]	Verteilungs- volumen [l/kg]
KuKanich 2005					
i.v. 1,0 mg/kg	389,0 \pm 149,3		1,75 \pm 0,25	25,1 \pm 9,8	3,5 \pm 1,1
KuKanich 2008					
i.v. 0,5 mg/kg	97,5 \pm 22,8		1,53 \pm 0,18	56,0 \pm 9,4	7,3 \pm 1,8
Ingvast-Larsson 2010					
	Plasmawerte nach 10 Minuten				
i.v. 0,4 mg/kg	82,1 \pm 9,2		3,9 \pm 1,0	27,9 \pm 7,6	9,2 \pm 3,3
s.c. 0,4 mg/kg	23,9 \pm 14,4	1,26 \pm 1,04	10,7 \pm 4,3	Bioverfügbarkeit 79 \pm 22%	

Levomethadon bzw. Methadon finden auch Einsatz in der Epiduralanästhesie. Eine Studie von Leibetseder et al. (2006) konnte beim Hund zeigen, dass durch die epidurale Applikation von Methadon in der Dosis von 0,3 mg/kg KM die Isofluran-Konzentration in der Anästhesie bei operativen Eingriffen zur chirurgischen Versorgung von Kreuzbandrissen signifikant gesenkt werden kann. Die Isofluran-Konzentration wurde von 1,0 % bei intravenöser Verabreichung von 0,3 mg/kg KM Methadon auf 0,8 % reduziert.

In der Leber wird der größte Teil des Methadons durch Demethylierung am Stickstoff sowie Ringbildung zu Pyrrolidin und Pyrrolinderivaten über das Cytochrom P450-Enzyme-System, sowie beim Menschen mit den Koenzymen CYP3A4 (CYP2D6, CYP2B6 und CYP1A2) abgebaut. Beim Hund wären dies die Koenzyme CYP3A12, CYP2D15 und CYP2B11. Der Hauptmetabolit EDDP (2-Ethyliden-1,5-dimethyl-3,3-diphenyl-pyrrolidin) wird über die Niere ausgeschieden (Ferrara et al. 1994; KuKanich et al. 2005a; Kreek et al. 2010; Kluschke 2011).

Eine Sekretion findet nicht nur über die Niere statt, sondern erfolgt auch über die Galle. Etwa 20 % – 30 % des Methadons werden unverstoffwechselt über die Niere ausgeschieden (Misra et al. 1974; Jage 1990; Lehmann et al. 1990). Die renale Ausscheidung ist vom pH-Wert abhängig. Die Elimination von Methadon soll durch chronische Leber- und Nierenerkrankungen nicht gravierend beeinflusst werden (Jage 1989). Bei bestehender Niereninsuffizienz, auch bei Oligurie oder sogar Anurie, wird Methadon nahezu vollständig biliär sezerniert (Chan und Matzke 1987).

2.2.4 Klinischer Einsatz

L-Polamivet[®] wird zur Analgesie bei Hund und Pferd eingesetzt und kommt hauptsächlich im perioperativen Zeitraum zum Einsatz. L-Polamivet[®] kann subkutan, intramuskulär und intravenös verabreicht werden. Beim Hund werden Dosierungen von 0,25 – 1 mg/kg KM empfohlen. In der Regel reicht eine mittlere Dosis aus (Frey et al. 2009; Intervet Deutschland GmbH 2010; Erhardt et al. 2011). In Deutschland ist Levomethadon ohne Zusatz von Fenpipramid nicht erhältlich, daher findet L-Polamivet[®] selten als alleiniges postoperatives Analgetikum Einsatz. Besser eignet sich hier das Comfortan[®] (das Racemat von Methadon), dem kein parasympholytisches Fenpipramid zugesetzt ist. Die anticholinerge Substanz Fenpipramid kann im postoperativen Einsatz möglicherweise zu massiver Steigerung der Herzfrequenz bis hin zur Exzess-Tachykardie führen. Diese Exzess-Tachykardie kann auch durch Nachdosierung von L-Polamivet[®] oder durch eine frühzeitige Antagonisierung mit Naloxon (0,003 – 0,01 mg/kg KM) hervorgerufen werden. Dies sollte also nur im Notfall erfolgen (Erhardt et al. 2011). Die anästhetische Wirkung des L-Polamivet[®] besteht über etwa 45 Minuten, hingegen hält die analgetische Wirkung über mindestens 2 – 6 Stunden an (Erhardt et al. 2011). Bei Hunden sollte die Gesamtmenge inklusive eventueller Nachdosierungen 25 ml pro Hund nicht überschreiten (Intervet Deutschland GmbH 2010).

Nach Applikation von Levomethadon im oberen Dosisbereich (0,75 – 1,0 mg/kg KM) können Patienten sehr geräuschempfindlich sein. Bei einigen Rassen wie zum Beispiel Golden und Labrador Retriever sind Exzitationen wie Heulen und Winseln beschrieben. Auch in der Aufwachphase ist ein häufiges Auftreten von Jaulen und Heulen beschrieben (Engert und Tacke 2008; Frey et al. 2009; Ingvast-Larsson et al. 2010; Intervet Deutschland GmbH 2010).

L-Polamivet[®] findet in Kombination mit α_2 -Adrenorezeptoragonisten wie Xylazin, Medetomedin oder Dexmedetomedin klinischen Einsatz zur Prämedikation. Zur Neuroleptanalgesie kann L-Polamivet[®] mit einem Phenothiazinderivat, dem Azepromazin kombiniert werden. Kombinationen mit Benzodiazepinen wie Diazepam und Midazolam oder mit einem Phenolderivat, dem Propofol finden sichere Anwendung in der Kleintiermedizin. Vom Hersteller sind zur Prämedikation von L-Polamivet[®] mit 2 mg/kg KM Xylazin Dosierungen von 0,25 – 1,0 mg/kg KM i.m. oder i.v. und zur Neuroleptanalgesie mit 0,02 - 0,3 mg/kg KM Azepromazin Dosierungen von 0,375 – 0,5 mg/kg KM i.m. angegeben. Ähnliche Dosierungen findet man in der Literatur. Beim Racemat Comfortan[®] sind die Dosierungen entsprechend höher (Bert et al. 2008; Engert und Tacke 2008; Frey et al. 2009; Raekallio et al. 2009; Erhardt et al. 2011; Murrell 2011; Althaus 2013).

2.3 Hydromorphon

2.3.1 Chemische Betrachtung

In Arzneimitteln liegt Hydromorphon als Hydromorphon-Hydrochlorid vor. Seine Summenformel lautet $C_{17}H_{19}NO_3$. Es ist ein halbsynthetischer μ -Opioid-Rezeptor-Agonist und ein Derivat des natürlich vorkommenden Opioids Morphin (Murray und Hagen 2005). Strukturell unterscheidet sich das Hydromorphon vom Morphin durch die Substitution der 6-Hydroxylgruppe durch Sauerstoff und eine Hydrogenierung der 7-8-Doppelbindung (Lindena et al. 1998). Es handelt sich somit chemisch um ein hydriertes Morphinketon. Physiologisch kann es auch ein Metabolit von Morphin, Codein, Dihydrocodein oder Hydrocodon sein (Tomkins et al. 1997; Pettifer und Dyson 2000; Murray und Hagen 2005; KuKanich und Spade 2013).

2.3.2 Pharmakologie

Hydromorphon gehört zu der Gruppe der Opiode. Im Gegensatz zum Morphin ist Hydromorphon halbsynthetisch. Es besteht nur eine geringe Affinität zum δ -Rezeptor und damit nur eine partielle δ -agonistische Aktivität (Lindena et al. 1998; Murray und Hagen 2005; Plumb 2011). Hydromorphon hat keine Auswirkungen auf die κ -, ϵ - oder σ -Rezeptoren (Murray und Hagen 2005).

Die schmerzlindernden Eigenschaften von Hydromorphon und auch die unerwünschten Effekte, wie z.B. Übelkeit, Erbrechen, Defäkation oder Verstopfung, Harnverhaltung und Atemdepression werden durch die μ -Rezeptoren vermittelt (Inturrisi 2002; Murray und Hagen 2005).

Hydromorphon wirkt auf den μ -Rezeptor 5 – 10 mal potenter als Morphin und zeigt ähnliche opioidtypische Wirkungen wie das Morphin (Pettifer und Dyson 2000; Guedes et al. 2008; KuKanich et al. 2008c; Plumb 2011).

Hydromorphon wird in der Literatur oft mit Morphin oder Oxymorphon verglichen. Es gibt aber nur wenige Untersuchungen zu Hydromorphon im veterinärmedizinischen Bereich. In der Regel sind viele Angaben vom untersuchten Morphin oder Oxymorphon abgeleitet.

Dem Hydromorphon wird in einer Dosis von 0,05 mg/kg – 0,2 mg/kg KM als μ -Rezeptor-Agonist eine ausgeprägte intra- und postoperative Analgesie zugesprochen, die 2 – 4 Stunden anhalten soll. In der Regel reicht eine mittlere Dosis aus (Pettifer und Dyson 2000; Riviere und Papich 2009). Studien von Wegner et al. (2004), (2008) und

Machado et al. (2006) zeigen eine bedeutende antinozizeptive Wirkung von mindestens 6 – 7 Stunden.

Ein neuartiger Ansatz in der Schmerztherapie, welche die rasche Elimination und die kurze Halbwertszeit von konventionellen Hydromorphon-Formulierungen überwindet, ist ein Liposomal-eingekapseltes Hydromorphon (LEH). Dieses Liposomal-eingekapselte Hydromorphon gibt den Wirkstoff über einen längeren Zeitraum kontinuierlich frei, sodass seine schmerzstillende Wirkung bis zu 96 Stunden anhält (Smith et al. 2008; Krugner-Higby et al. 2011b).

In Dosen von 0,2 mg/kg KM und höher führt Hydromorphon beim Hund zu einer ausgeprägten Sedation und zu einer Depression des ZNS (Pettifer und Dyson 2000; Plumb 2011). In einer Untersuchung von Smith et al. (2001) konnte ebenfalls eine gute Sedation nachgewiesen werden. In Kombination mit Acepromazin war die Sedation sogar noch ausgeprägter. In Kombination mit Diazepam ist die Sedation so stark ausgeprägt, dass eine Narkoseeinleitung mit Intubation möglich ist (Pettifer und Dyson 2000; Machado et al. 2005). In der Untersuchung von Hofmeister et al. (2010) wurden Hydromorphon (0,1 mg/kg KM) und Acepromazin/Hydromorphon (0,5/0,1 mg/kg KM) intramuskulär bei Hunden appliziert. Hunde, die mit der Kombination von Acepromazin/Hydromorphon versorgt wurden, zeigten nach zwei Sedationsklassifizierungssystemen (Numeric Rating Scale, Subjective Scoring System) eine Sedation. Die Tiere, die nur Hydromorphon erhielten, wiesen in dieser Untersuchung keine Sedation auf. Mögliche Erklärungen dafür sind, dass Hydromorphon nach intramuskulärer Applikation langsamer resorbiert wird als nach intravenöser Applikation und dass die Dosis relativ niedrig gewählt wurde. Hydromorphon (0,1 mg/kg KM) in Kombination mit Medetomidin (20 µg/kg KM) intravenös appliziert ruft eine gute Sedation hervor. Allerdings kann in dieser Kombination eine Herz-Kreislauf- und Atemdepression auftreten (Kuo und Keegan 2004; Enouri et al. 2008).

Unerwünschte Wirkungen, wie Atemdepression und Bradykardie treten bei Opioiden, welche eine ausgeprägte Sedierung und Analgesie hervorrufen, dosisabhängig auf. Vor allem in der Anästhesie, bei der Kombination von Hydromorphon mit α_2 -Adrenorezeptoragonisten, Benzodiazepinen, Hypnotika oder Acepromazin, ist eine zentral vermittelte Atemdepression durch Anhebung der Reizschwelle des Atemzentrums in der *Formatio reticularis* beschrieben (Pettifer und Dyson 2000; Machado et al. 2005; Plumb 2011). Die aus der Atemdepression resultierende Kohlendioxid-Speicherung und deren Auswirkungen auf die Sauerstoffversorgung des Patienten, machen unter Umständen ein Zuführen von Sauerstoff über Maske oder Tubus am sedierten Patienten zwingend nötig. Ist eine Atemdepression während der Vollnarkose stark ausgeprägt, muss aktiv beatmet werden (Pettifer und

Dyson 2000; Machado et al. 2005). Kuo et al. (2004) konnten in ihrer Studie durch die Hypoventilation eine beträchtliche Steigerung des Kohlendioxid-Partialdruckes (PaCO_2), eine Verringerung des Sauerstoff-Partialdruckes (PaO_2) und des pH-Wertes verzeichnen. Der Kohlendioxid-Partialdruck im Blut kann schnell auf 10 mmHg oder höher ansteigen (Plumb 2011). In Vollnarkose wird die Zufuhr von zusätzlichem Sauerstoff empfohlen und die Patienten sollen per Pulsoximetrie und Kapnografie überwacht werden (Pettifer und Dyson 2000; Kuo und Keegan 2004; Enouri et al. 2008). Die atemdepressive Wirkung und die analgetische Wirkung von Hydromorphon erlaubt eine Reduzierung der Inhalationsgase in der Anästhesie und führt damit zur Reduktion der unerwünschten kardiovaskulären Depression (Pettifer und Dyson 2000).

Hydromorphon in einer Dosis von 0,1 mg/kg KM intravenös verabreicht reduziert bei Hunden die minimale alveoläre Konzentration (MAC) von Isofluran für mindestens 4,5 Stunden. Der sparende Effekt der minimalen alveolären Konzentration (MAC) von Isofluran macht 2 Stunden nach der Injektion von Hydromorphon $48,0 \pm 5,45\%$ und nach 4,5 Stunden immer noch $34,4 \pm 7,06\%$ aus (Machado et al. 2006).

Campbell et al. (2003) untersuchten die postoperative Hypoxämie und Hyperkapnie bei Hunden bis zu 4 Stunden nach Extubation. In dieser Studie wiesen Patienten, denen bei der Kastration Hydromorphon verabreicht wurde, über den gesamten Zeitraum einen deutlich höheren Kohlendioxid-Partialdruck (PaCO_2) gegenüber den präoperativen Werten auf. Ebenso wurde ein vorübergehender Rückgang des Sauerstoff-Partialdruckes (PaO_2) und des pH-Wertes nachgewiesen. Jedoch waren die PaCO_2 -Erhöhungen und die PaO_2 -Verringerungen gering und die mittleren PaCO_2 - und PaO_2 -Werte blieben ebenso wie der pH-Wert innerhalb des Referenzbereiches.

Eine jüngere Studie beschäftigt sich mit der arteriellen Blutgasuntersuchung bis zu 6 Stunden nach Applikation von herkömmlichem Hydromorphon-Hydrochlorid und Liposomal-eingekapseltem Hydromorphon (LEH), bei wachen und gesunden Hunden. Hier nehmen ebenso im Vergleich zum Ursprungwert und zur Placebo-Gruppe der Kohlendioxid-Partialdruck zu und der Sauerstoff-Partialdruck und der pH-Wert ab. Zwischen den beiden Opioid-Gruppen wird kein signifikanter Unterschied festgestellt und die Veränderungen bleiben zu jedem Zeitpunkt in akzeptablen Bereichen. Hunde mit Lungenerkrankungen, Hunde im postoperativen Zustand oder Hunde mit extrathorakalen Läsionen, deren Ventilation gehemmt sein kann, können nach Applikation der beiden Hydromorphon-Formulierungen höhere und dramatischere PaCO_2 - bzw. niedrigere PaO_2 -Veränderungen in den arteriellen Blutgaswerte zeigen (Wunsch et al. 2010).

Eine weitere Wirkung von Hydromorphon auf die Atemwege ist die Unterdrückung des Hustenreizes. Hydromorphon ist ein effektives Antitussivum und eignet sich demzufolge zum

Einsatz bei brachycephalen Rassen, welche einer längeren endotrachealen Intubation während der Anästhesie unterliegen (Pettifer und Dyson 2000).

Hydromorphon ruft, ähnlich wie Morphin oder Oxymorphon, eine Bradykardie hervor. Der Grund hierfür ist die parasymphatikomimetische Wirkung und der dadurch erhöhte Vagotonus (Pettifer und Dyson 2000; Machado et al. 2005; Plumb 2011). Machado et al. (2005) verzeichnen in einer Untersuchung mit Hydromorphon und Hydromorphon-Diazepam, in einer jeweiligen Gesamtdosis von 0,2 mg/kg KM, einen Rückgang der Herzfrequenz auf unter 60 Schläge/Minute bei der Hälfte der Patienten. Bei Smith et al. (2001) waren es sogar 60 % der Hunde die nach 20 – 25 Minuten bei einer Dosis von 0,22 mg/kg KM Hydromorphon alleine oder in Kombination mit Acepromazin eine Bradykardie zeigten. Die Abnahme der Herzfrequenz kann mit einem Anticholinergikum behandelt werden (Pettifer und Dyson 2000; Smith et al. 2001; Machado et al. 2005). Pettifer und Dyson 2000 empfehlen bei einer Bradykardie 0,01 – 0,02 mg/kg KM Glycopyrrolat oder 0,02 – 0,04 mg/kg KM Atropin intravenös zu verabreichen.

In der veterinärmedizinischen Literatur gibt es keine Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen der Anwendung von Hydromorphon und dem EKG-kontrollierten Auftreten einer Bradykardie, sodass nicht bekannt ist, ob infolge einer Bradykardie auch ein AV-Block zweiten Grades auftreten kann (Smith et al. 2001). Für Oxymorphon ist beim Hund beschrieben, dass 4 Stunden nach der letzten Applikation, bei einer Anfangsdosis von 0,4 mg/kg KM und 3 weiteren Applikationen von 0,2 mg/kg KM im Abstand von 20 Minuten dieser AV-Block zweiten Grades auftreten kann (Copland et al. 1992).

Im Allgemeinen haben Opiode bei gesunden Hunden wenig Auswirkung auf den Blutdruck. Smith et al. (2001) beobachten einen geringgradigen, aber signifikanten Rückgang des Blutdruckes bei Hunden, die Hydromorphon (0,22 mg/kg KM) in Kombination mit Acepromazin (0,05 mg/kg KM) verabreicht bekamen. In dieser Kombination blieb der systolische Blutdruck aber bei allen Hunden in physiologischen Grenzen.

Hydromorphon produziert keine histamin-vermittelte Vasodilatation und keine daraus resultierende Hypotonie, wie sie bei der schnellen intravenösen Applikation von Morphin beobachtet wird. Beim Menschen wird eine Histamin-Konzentration von über 1 ng/ml für anaphylaktische Reaktionen verantwortlich gemacht (Lorenz et al. 1982). Basale Histamin-Plasmaspiegel und die Wirksamkeit von Histamin in der Senkung des Blutdruckes sind bei Menschen und Hunden vergleichbar (Owen et al. 1982). Guedes et al. (2007) beobachten einen geringgradigen Anstieg von Histamin nach intravenöser Injektion bei gesunden Hunden um ca. 10 ng/ml, die keine offensichtlichen hämodynamischen Veränderungen hervorrufen. Bei instabilen hämodynamischen und / oder bei eingeschränkten sympathischen Funktionen kann diese geringgradige Abweichung jedoch erhebliche Veränderungen, wie Vasodilatation und Hypotonie hervorrufen.

Ebenso wie Morphin kann auch Hydromorphon Erbrechen auslösen (Pettifer und Dyson 2000; Riviere und Papich 2009). Die in der Literatur beschriebenen Untersuchungsergebnisse weisen eine große Varianz auf. Bateman et al. (2008) verglichen Oxymorphon und Hydromorphon bei wachen, intensivmedizinisch betreuten Hunden. In deren Patientengut erbrachen mehr Hunde der Hydromorphon-Gruppe. Es wurden aber keine signifikanten Komplikationen festgestellt und der Grund des Erbrechens wurde nicht weiter evaluiert. Machado et al. (2005) beobachteten kein Erbrechen bei Narkoseeinleitung mit Hydromorphon. In dieser Arbeit wird die Hypothese aufgestellt, dass die rasch eintretende sedierende Wirkung von ca. 1 Minute nach intravenöser Injektion offensichtlich dazu führt, dass eine Antwort aus dem Brechzentrum im Hirnstamm ausbleibt. Stern und Palmisano (2012) untersuchen die Häufigkeit von Erbrechen bei 58 Hunden mit Kreuzbandoperationen nach intramuskulärer und intravenöser Applikation von Hydromorphon (0,1 mg/kg KM). Nach der Operation wird die Behandlung mit Hydromorphon als postoperativem Analgetikum fortgesetzt. Bei einem Hund wird postoperatives Erbrechen beobachtet. Alle anderen Patienten hingegen zeigen zu keinem Beobachtungszeitpunkt Erbrechen. Die Schlussfolgerung daraus ist, dass die Art der Verabreichung des Hydromorphons offensichtlich keine Auswirkungen auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Erbrechen bei Hunden hat und dass es ohne klinisch relevantes Risiko bei orthopädischen Eingriffen verwendet werden kann. In einer weiteren Studie zeigen alle Hunde, die mit Hydromorphon (0,1 mg/kg KM) intramuskulär für einen elektiven orthopädischen Eingriff narkotisiert wurden Erbrechen, Würgen oder Anzeichen von Übelkeit. Hier wird untersucht, ob der präoperative intravenöse oder orale Einsatz von Maropitant Erbrechen, Würgen oder Übelkeit verhindern kann. Keiner der solchermaßen vorbehandelten Patienten zeigte Erbrechen, Würgen oder Anzeichen von Übelkeit. Die Ergebnisse sind hochsignifikant und der Autor empfiehlt eine präoperative Anwendung von Maropitant, um das Risiko möglicher Aspirationspneumonien zu minimieren (Kraus 2013). Weil die Untersuchungen über das Auftreten von Vomitus im Zusammenhang mit dem Einsatz von Hydromorphon zu differierenden Ergebnissen kommen, sollte bei Patienten mit Magendilatation, Volvulus oder Darmverschlüssen anderer Genese auf die Verwendung von Hydromorphon verzichtet werden (Pettifer und Dyson 2000; Plumb 2011; Egger et al. 2013). Bei Hunden kann es während der Anästhesie zur Hypothermie kommen (Campbell et al. 2003). Unmittelbar nach Verabreichung von Hydromorphon kann eine Defäkation einsetzen. Obstipationen werden bei längerem Einsatz von Hydromorphon beschrieben (Pettifer und Dyson 2000; Plumb 2011). Urinretention beobachteten Pettifer und Dyson (2000) in der klinischen Anwendung beim Hund nur nach epiduraler Injektion und auch nur während der Wirkdauer.

Literatur

Hunde entwickeln eine Miosis und es liegen Hinweise auf eine Reduktion des Augeninnendruckes unter Hydromorphon-Wirkung vor (Stephan et al. 2003; Plumb 2011).

In einer Untersuchung von Allen et al. (2006) wird die intrathekale Dauerapplikation von Opioiden mittels Intrathekal-Katheter bei Hunden untersucht. Im ersten Schritt wird zur Ermittlung der analgetischen und der maximal verträglichen Dosis das zu untersuchende Opioid über einen Katheter über 6 Stunden verabreicht. Im zweiten Schritt erfolgt zur Ermittlung der toxischen Wirkung des Opioids eine Applikation über 28 Tage. Unter anderem werden Morphin und Hydromorphon miteinander verglichen. Die Konzentrationen, für die volle analgetische Dosis bzw. die maximal verträgliche Dosis sind für die Opioide Morphin 0,9 – 12,0 mg/ml und für Hydromorphon 1,0 – 3,0 mg/ml. 28 Tage nach der Applikation erfolgt eine pathohistologische Untersuchung. Alle untersuchten Hunde weisen unabhängig davon, ob Morphin oder Hydromorphon eingesetzt wurden, intradurale Granulome auf, jedoch treten bei keinem Hund der beiden Gruppen zusätzliche spinale Nekrose um den Katheter auf.

Hydromorphon ist auch bei der Katze ein effektives Analgetikum, obwohl einige Nebenwirkungen, wie Dysphorie, Salivation, Vomitus, Hyperthermie und Mydriasis beschrieben sind (Riviere und Papich 2009; Plumb 2011; Egger et al. 2013).

Die Analgesie hält je nach Literaturquelle für 3,5 – 7,5 – (9) Stunden an. Der Applikationsweg und die Dosis haben einen Einfluss auf die Intensität und die Dauer der Analgesie (Lascelles und Robertson 2004; Wegner et al. 2004; Wegner und Robertson 2007; Robertson et al. 2009). Die Dauer der Analgesie nach subkutaner Verabreichung ist deutlich kürzer als diejenige nach intramuskulärer bzw. intravenöser Applikation und erscheint insofern am wenigsten sinnvoll (Robertson et al. 2009).

Lascelles und Robertson (2004) untersuchen die antinozizeptiven Effekte von Hydromorphon (0,1 mg/kg KM) und der Kombination von Hydromorphon und Butorphanol (0,4 mg/kg KM) nach intramuskulärer Applikation bei der Katze. Zwar verringert der Zusatz von Butorphanol zum Hydromorphon die Intensität der Analgesie während der ersten beiden Stunden signifikant, allerdings verlängert sich die Dauer der beobachteten Analgesie auf ca. 9 Stunden. Die Kombination erzeugt keine stärkere Analgesie. Mögliche Erklärungen für die Verlängerung der antinozizeptiven Aktivität sind eine Wechselwirkung der aktivierten μ - und κ -Rezeptoren durch den Antagonist-Agonisten Butorphanol oder durch die veränderte Pharmakokinetik jedes Medikamentes bei gleichzeitiger Verabreichung (Lascelles und Robertson 2004).

Ebenfalls Einfluss auf das Auftreten von Hyperthermie, Erbrechen und/oder Dysphorie haben die Dosis und der Applikationsweg von Hydromorphon bei Hunden (Lascelles und Robertson 2004; Robertson et al. 2009). Eine durch Opioide ausgelöste Hyperthermie bei der Katze ist bekannt (Löscher et al. 2010; Posner et al. 2010). Hydromorphon

(0,1 mg/kg KM, intravenös) führt bei der Katze zur Hyperthermie von bis zu 43 °C Körpertemperatur (Wegner et al. 2004). Dabei scheint es jedoch ohne Bedeutung zu sein, ob Hydromorphon schon perioperativ oder erst postoperativ appliziert wird (Niedfeldt und Robertson 2006) und welcher Applikationsweg gewählt wird (Robertson et al. 2009). Aus den Ergebnissen dieser Untersuchungen ergibt sich die Notwendigkeit die Körpertemperatur über mehrere Stunden zu kontrollieren. Diese und andere Untersuchungen zeigen, dass ca. 5 Stunden nach der Verabreichung von Hydromorphon, unabhängig davon, ob es im Rahmen eines chirurgischen Eingriffs oder zur Analgesie verabreicht wird, keine signifikante Erhöhung der Körpertemperatur mehr vorliegt (Niedfeldt und Robertson 2006; Posner et al. 2007). Wird Hydromorphon in einer Dosis von weniger als 0,1 mg/kg KM eingesetzt, reduzieren sich auch die Inzidenz der klinischen Hyperthermie bei Katzen und die Intensität und die Dauer der Analgesie, was eine höhere Applikationsfrequenz notwendig macht (Wegner und Robertson 2007). Die epidurale Anwendung von Hydromorphon bei der Katze führt zu keiner signifikanten Hyperthermie, induziert aber eine ausreichende Analgesie über 5 Stunden (Ambros et al. 2009).

Im Zusammenhang mit der klinischen Anwendung von intramuskulär oder subkutan verabreichtem Hydromorphon werden bei der Katze häufig erhebliche Übelkeit und Erbrechen beobachtet (Lascelles und Robertson 2004). Nach intravenöser Anwendung zeigen Katzen deutlich seltener Erbrechen und/oder Speicheln (Robertson et al. 2009).

Im Gegensatz zum Hund führt die Gabe von Hydromorphon bei der Katze zur Mydriasis. Die Mydriasis setzt eine Minute nach intravenöser Verabreichung ein (Wegner et al. 2004; Plumb 2011).

2.3.3 Pharmakokinetik

Über die Pharmakokinetik von Hydromorphon bei Hunden und Katzen ist wenig bekannt, sie wird häufig von Morphin und Oxymorphon abgeleitet oder ist aus der Humanmedizin übernommen (Murray und Hagen 2005; Guedes et al. 2008; KuKanich et al. 2008a).

So scheint es große Ähnlichkeiten bezüglich der systemischen Clearance von Hydromorphon zwischen Katze und Mensch zu geben. Unterschiede gibt es allerdings im Verteilungsvolumen und in der Halbwertszeit (Coda et al. 1997; Wegner et al. 2004; Wegner und Robertson 2007). Für Morphin sind bei Hunden die hohe Clearance und die kurze Halbwertszeit bekannt (Barnhart et al. 2000; KuKanich et al. 2005b). Die systemische Clearance von Hydromorphon bei der Katze ist der vom Morphin recht ähnlich. Für Morphin ist sie aber bei der Katze 2,5-mal langsamer, als beim Hund (Wegner et al. 2004;

KuKanich et al. 2005b; Guedes et al. 2007). Das legt den Schluss nahe, dass die Clearance wahrscheinlich auch für Hydromorphon zwischen Hund und Katze verschieden ist (Guedes et al. 2008).

Hydromorphon hat bei Hunden eine kurze Halbwertszeit, ein hohes Verteilungsvolumen und eine hohe Clearance (Guedes et al. 2008). Dagegen ist bei der Katze die Halbwertszeit etwas länger und das Verteilungsvolumen, sowie die Clearance etwas niedriger als beim Hund (Tabelle 6) (Taylor et al. 2001; Wegner et al. 2004). Die sehr hohe Clearance bei Hunden nach intravenöser Verabreichung ist nicht nur auf einen höheren hepatischen Blutfluss zurückzuführen, sondern lässt auf einen extrahepatischen Metabolismus schließen (KuKanich et al. 2008c). Die Clearance überschreitet beim Hund den hepatischen Blutfluss (32 ml/kg/min) deutlich (Davies und Morris 1993). Für Morphin ist ein extrahepatischer Metabolismus beschrieben, der bis zu 50 % des gesamten Morphinstoffwechsels ausmacht (Jacqz et al. 1986). Mehr als 50 % des Hydromorphons werden im Urin als Konjugate, 10 % als unverändertes Molekül und weniger als 3 % als Hydroxymetabolit ausgeschieden. Demnach ist der Phase II Metabolismus der wichtigste Stoffwechselweg für Hydromorphon (Cone et al. 1977). In der Studie von KuKanich et al. (2008) ist die Clearance bei einer höheren Dosis niedriger als bei einer geringeren Dosis. Opiode haben nur einen geringen Einfluss auf das Herzzeitvolumen, aber infolge eines verringerten Herzzeitvolumens und eines, dadurch bedingten, verminderten hepatischen Blutflusses kann bei einer höheren Dosis die Clearance vermindert werden. Eine andere Erklärung für die reduzierte Clearance ist der gesättigte Stoffwechsel. Überschreitet die Hydromorphon-Konzentration die maximale metabolisierende Fähigkeit des Organismus, verringert sich die Clearance. Allerdings ist dieses Phänomen in der Literatur für Hydromorphon nicht beschrieben (KuKanich et al. 2008c). Bei gleichzeitiger Gabe verschiedener Pharmaka oder bei einer bestehenden Lebererkrankung (z.B. Portosystemischer Shunt) ist der hepatische Blutfluss ebenfalls verringert und die Clearance von Hydromorphon kann proportional abnehmen. Dies kann dann wiederum einen Einfluss auf die Dauer der klinischen Wirkung haben (Guedes et al. 2008).

Das große Verteilungsvolumen ist typisch für Opiode. Als eine lipophile Verbindung und schwache Base durchdringt Hydromorphon die Lipidzellmembran und reichert sich im eher sauren intrazellulären Flüssigkeitsraum (pH 7,0) an (KuKanich et al. 2005b; KuKanich et al. 2005c; KuKanich et al. 2008c).

In oralen Formulierungen liegt Hydromorphon als Hydromorphon-Hydrochlorid vor und ist in Tablettenform oder als Retard-Kapsel erhältlich. Obwohl die Pharmakokinetik der oralen Formulierung für Hunde nicht genau bekannt ist, wird die orale Bioverfügbarkeit durch den hohen First-Pass-Effekt voraussichtlich eher klein sein (Riviere und Papich 2009). Beim Kaninchen wird die maximale Plasmakonzentration ca. 30 Minuten nach oraler Aufnahme

Literatur

erreicht. Die Eliminationsrate liegt bei $0,24 \pm 0,09$ % und unterscheidet sich nicht von der nach intravenöser Verabreichung. Die orale Bioverfügbarkeit ist sehr niedrig und liegt bei $20,41 \pm 9,59$ % bei einer oralen Dosis von 20 mg/kg KM (Chang et al. 1988).

Nach oraler Gabe von Hydromorphon ist die Bioverfügbarkeit bei Hunden gering und durch eine große individuelle Variabilität gekennzeichnet. Bei wiederholter täglicher Verabreichung ist eine Akkumulation zu beobachten. Die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) liegt bei einer oralen Dosis von 1,75 mg/kg/Tag zwischen 3,4 und 12,9 ng/ml bzw. bei einer Dosis von 4 mg/kg/Tag zwischen 6 und 20 ng/ml. Zum Verteilungsvolumen, zur Halbwertszeit und zur Clearance liegen keine Daten für den Hund vor (Houda Ibrahim, Personal communication 2010).

Die orale Bioverfügbarkeit von Hydromorphon liegt beim Menschen zwischen 51 % und 62 % und ist somit wesentlich höher als beim Kaninchen (Lindena et al. 1998).

Hydromorphon wird nach subkutaner, intramuskulärer und intravenöser Applikation gut vertragen und schnell resorbiert (Guedes et al. 2008; KuKanich et al. 2008c; Plumb 2011). Nach subkutaner Applikation von 0,1 und 0,5 mg/kg KM wird Hydromorphon beim Hund rasch resorbiert und hat bereits nach 0,19 und 0,3 Stunden bzw. in einem Bereich von 5 – 30 Minuten seine maximale Serumkonzentration erreicht. Die mittlere Serumkonzentration der beiden Dosierungen erreicht oder überschreitet schon nach 10 Minuten die mittlere Serumkonzentration der intravenös verabreichten Dosen. Die schnelle subkutane Absorption und der schnelle Anstieg der Serumkonzentration lassen ein schnelles Einsetzen der klinischen Wirkung erwarten (KuKanich et al. 2008c). Die Pharmakokinetik von Hydromorphon nach subkutaner Verabreichung scheint beim Hund dosisabhängig zu sein. Vergleicht man die Halbwertszeit nach subkutaner Applikation, so werden erhebliche Unterschiede zwischen den 0,1 und 0,5 mg/kg KM Dose beschrieben. Die Halbwertszeit erhöht sich signifikant mit steigender Dosis.

Bei intramuskulärer Applikation von 0,22 mg/kg KM Hydromorphon setzt die Sedation nach $5,44 \pm 0,86$ Minuten ein. Ein schneller Wirkungseintritt deutet auf eine hohe Resorption hin. Pharmakokinetische Untersuchungen zur intramuskulären Applikation wurden jedoch beim Hund nicht vorgenommen (Smith et al. 2001).

Der wichtigste Unterschied bei der intravenösen Verabreichung von 0,1 bzw. 0,5 mg/ml KM Hydromorphon ist die Erhöhung der Halbwertszeit bei Dosiserhöhung. Dies könnte sich dadurch erklären, dass die Untersuchungsgruppe sehr klein war (Tabelle 5). Die Halbwertszeiten ähneln sich in den Gruppen nach intravenöser und subkutaner Verabreichung der jeweiligen Dosen (0,2 bzw. 0,5 mg/kg KM). Dies deutet darauf hin, dass die Dosis mehr Auswirkung auf die Halbwertszeit hat als die Art der Applikation (KuKanich et al. 2008c). In der Untersuchung von Guedes et al. (2008) liegt die Halbwertszeit bei $0,96 \pm 0,51$ und $1,33 \pm 0,88$ Stunden für 0,1 bzw. 0,2 mg/kg KM

Hydromorphon. Obwohl die untersuchte Gruppe ebenfalls sehr klein ist, ist die Erhöhung der Halbwertszeit deutlich. Das Verteilungsvolumen und die Clearance sind nach subkutaner und intravenöser Applikation ähnlich.

Untersuchungen aus der Humanmedizin belegen für Hydromorphon, dass eine Serumkonzentration zwischen 0,5 und 4,5 ng/ml mit einer maximalen schmerzstillenden Wirkung korreliert (Reidenberg et al. 1988; Coda et al. 1997). Die minimale effektive Serumkonzentration von Hydromorphon zur Erzielung einer maximalen schmerzstillenden Wirkung ist für den Hund nicht bekannt. Ebenso wenig ist bekannt, ob sie bei Hund und Mensch vergleichbar ist (Smith et al. 2008; Smith et al. 2013). Für Morphin liegt die minimale effektive Serumkonzentration zwischen 20 und 30 ng/ml (Lucas et al. 2001; KuKanich et al. 2005b; KuKanich et al. 2005c). Hydromorphon wirkt 5 – 10-mal stärker als Morphin und ein Plasmaspiegel von 2 – 3 ng/ml kann voraussichtlich eine schmerzstillende Wirkung erzeugen (Guedes et al. 2008). Falls aber bei Hunden eine Beziehung zwischen der Hydromorphon-Serumkonzentration und der analgetischen Wirkung besteht und diese ähnlich wie beim Menschen ist, wird die schmerzlindernde Wirkung nur kurz sein. Die Serumkonzentration sinkt innerhalb einer Stunde nach 0,1 mg/kg KM intravenöser Hydromorphon Applikation und innerhalb zwei Stunden nach subkutaner Verabreichung unter 4 ng/ml (KuKanich et al. 2008c). Die Antinozizeptiven Effekte wurden aber bislang nicht untersucht. Ebenso wenig wurde untersucht, ob die Serumkonzentration von 4 ng/ml damit korreliert. Die Schmerztoleranz und der Schweregrad des Schmerzes sind sehr variabel. Die Autoren empfehlen, solange keine weiteren Untersuchungsergebnisse vorliegen, zur Aufrechterhaltung einer Serumkonzentration von 4 ng/ml bei Hunden die Applikation von 0,1 mg/kg KM alle 2 Stunden bzw. eine Dauertropfinfusion mit 0,03 mg/kg/h (Guedes et al. 2008; KuKanich et al. 2008c).

Hydromorphon kann bei der Katze subkutan, intramuskulär und intravenös verabreicht werden. Nach subkutaner Applikation von Hydromorphon (0,1 mg/kg KM) ist die Analgesie-Dauer verkürzt und die Nebenwirkungen sind deutlicher. Es treten Erbrechen, Würgen, Salivation und Verhaltensänderungen wie Sedierung, Euphorie und Dysphorie auf. Zusätzlich kommt es zum Anstieg der Körperinnentemperatur. Erbrechen, Würgen und Salivation wurden schon nach 3 – 10 Minuten beobachtet. Sedation, Euphorie, Dysphorie und der Anstieg der Körperinnentemperatur setzen bereits nach 15 Minuten ein. Die subkutane Resorption erfolgt demnach zügig (Robertson et al. 2009).

Erbrechen, Würgen und Speicheln setzen nach intramuskulärer Verabreichung von 0,1 mg/kg KM Hydromorphon bereits zwischen 1 und 5 Minuten ein. Dysphorie wird nach intramuskulärer Applikation nicht beobachtet. Antinozizeptive Effekte treten schon 15 Minuten nach Verabreichung auf und sind signifikant. Hydromorphon wird also auch nach intramuskulärer Applikation zügig resorbiert. (Lascelles und Robertson 2004).

Pharmakokinetische Daten bezüglich der Anwendung von Hydromorphon bei der Katze wurden von Wegner et al. (2004) erhoben und beschrieben. Die Katzen erhalten eine einzige Dosis von 0,1 mg/kg KM Hydromorphon intravenös. Anschließend werden thermische Reize gesetzt, eine thermische Reizschwelle bestimmt und die Zeit gemessen, in der die Katzen nicht auf die thermischen Reize reagieren also keinen Schmerz empfinden. Gleichzeitig werden Blutproben entnommen und untersucht.

Nach der Verabreichung von Hydromorphon wird unverzüglich eine hohe Plasmakonzentration erreicht, welche dann aber schnell wieder absinkt. Die Plasmakonzentration von Hydromorphon erreicht einen Maximalwert von $94.25 \pm 8,40$ ng/ml innerhalb einer Minute. 360 Minuten nach der Verabreichung ist die Plasmakonzentration von Hydromorphon unter 1,0 ng/ml abgesunken.

Zu Beginn der Untersuchung liegt die mittlere thermische Reizschwelle bei $40,9 \pm 0,65$ °C. Alle Katzen zeigen nach 15 Minuten eine signifikante Erhöhung der Reizschwelle und reagieren nicht mehr auf die Maximaltemperatur von 55 °C. Die Reizschwelle bleibt über einen Zeitraum von 15 bis 450 min nach der Applikation deutlich erhöht. Die Dauer der erhöhten thermischen Reizschwelle lässt vermuten, dass es bei der Katze keine direkte Korrelation zwischen dem Serumspiegel von Hydromorphon und der antinozizeptiven Wirkung gibt (Wegner et al. 2004). Die, für den Menschen, beschriebene minimale Serumkonzentration von 4 ng/ml zur Erzielung einer analgetische Wirkung scheint nicht derjenigen der Katze zu entsprechen. Dies kann auch für andere Spezies gelten (Wegner et al. 2004).

Das Verteilungsvolumen bei der Katze ist mit $2,96 \pm 0,29$ ml/kg kleiner, als beim Hund. Die Halbwertszeit ist mit $1,65 \pm 0,18$ Stunden deutlich länger, als beim Hund. Die systemische Clearance ist mit $24,6 \pm 2,35$ ml/kg/min von Hydromorphon bei der Katze 2,5-mal langsamer, als beim Hund und gleicht der von Morphin (Tabelle 5 und 6) (Taylor et al. 2001; Wegner et al. 2004; KuKanich et al. 2005b; Guedes et al. 2007).

Beim Menschen (70 kg) ist die Halbwertszeit von Hydromorphon (2 mg/Mensch) bei intravenöser Applikation mit $3,07 \pm 0,25$ Stunden wesentlich höher als bei Hund oder Katze. Die Clearance liegt bei $23,71 \pm 1,86$ ml/kg/min. Sie ist vergleichbar mit derjenigen der Katze. Das Verteilungsvolumen beträgt $4,21 \pm 0,19$ l/kg und ist dem des Hundes sehr ähnlich (Tabelle 7) (Lindena et al. 1998).

Tabelle 5: Pharmakokinetische Daten für den Hund nach i.v. bzw. s.c. Applikation von Morphin, Oxymorphon und Hydromorphon (Mittelwert \pm SD falls vorhanden).

	C_{Max} [ng/kg]	Erreichen von C_{Max} [h]	HWZ [h]	Clearance [ml/kg/min]	Verteilungs- volumen [l/kg]
Morphin KuKanich 2005b i.v. 0,5mg/kg			1,16 \pm 0,15	62,46 \pm 10,40	4,55 \pm 0,17
Oxymorphon KuKanich 2008a i.v. 0,1 mg/kg			0,82	52,34	3,71
Hydromorphon					
Guedes 2008 i.v. 0,1 mg/kg 0,2 mg/kg			0,96 \pm 0,51 1,33 \pm 0,88	68,1 \pm 20,4 74,7 \pm 19,3	4,55 \pm 2,42 7,25 \pm 3,1
KuKanich 2008c i.v. 0,1 mg/kg 0,5 mg/kg s.c. 0,1 mg/kg 0,5 mg/kg			0,57 1,0 0,66 1,11	106,28 60,3 57,4 36,75	4,24 4,41 3,29 3,53
Smith 2008 i.v. 0,5 mg/kg (DPPC-C) s.c. 3,0 mg/kg (DPPC-C)			1,12 24,05	128,97	8,64
	32,77 148,5	0,19 0,30			

Tabelle 6: Pharmakokinetische Daten für die Katze nach i.v. Applikation von Morphin und Hydromorphon (Mittelwert \pm SD) (nach Taylor et al. 2001; Wegner et al. 2004).

	Halbwertszeit [h]	Clearance [ml/kg/min]	Verteilungsvolumen [l/kg]
Morphin 0,2 mg/kg	1,3 \pm 0,3	24,1 \pm 10,3	2,6 \pm 1,3
Hydromorphon 0,1 mg/kg	1,65 \pm 0,18	24,6 \pm 2,35	2,96 \pm 0,29

Tabelle 7: Pharmakokinetische Daten für den Mensch nach i.v. Applikation von Hydromorphon (Mittelwert \pm SD) (nach Lindena et al. 1998).

	Halbwertszeit [h]	Clearance [ml/kg/min]	Verteilungsvolumen [l/kg]
Hydromorphon 2mg/kg	3,07 \pm 0,25	23,71 \pm 1,86	4,21 \pm 0,19

Um die rasche Elimination und die kurze Halbwertszeit von konventionellen Hydromorphon-Formulierungen zu überwinden, ist ein Liposomal-eingekapseltes Hydromorphon entwickelt worden, welches einen neuartigen Ansatz in der Schmerztherapie darstellt (Smith et al. 2008). Liposomen sind kleine, kugelförmige Vesikel aus amphiphilen Lipiden, die einen wässrigen Kern umschließen. Als Lipide kommen hauptsächlich Phospholipide zum Einsatz, die eine oder mehrere Lipiddoppelschichten ausbilden. Die Größe variiert zwischen 20 nm und 10 µm. Diese Formulierung wurde zur subkutanen Verabreichung konzipiert. Im Prinzip handelt es sich um ein in Liposomen eingekapseltes Reservoir von Hydromorphon, welches nach der Injektion aufgrund von passivem Efflux über die Lipiddoppelmembran durch Interaktion mit Lipoproteinen und anderen Serumkomponenten (Wasan und Lopez-Berestein 1996) oder durch Phagozytose von Makrophagen (Ishida et al. 2002) langsam freigegeben wird. Es wird ein Ei-Phosphatidylcholin mit Cholesterin verwendet. Das Dipalmitoylphosphatidylcholin ist ein hochphasenübergangstemperatur Phosphorlipid mit gesättigten Fettsäureacylketten in Konjugation mit Cholesterin (DPPC-C). DPPC-C produziert eine stabile Membran, die wenig durchlässig für Medikamente und sehr stabil im biologischen Milieu ist (Senior und Gregoriadis 1982). Smith et al. (2008) untersuchen die Pharmakokinetik beim Hund von Hydromorphon eingekapselt in Liposomen aus DPPC-C. Nach intravenöser Verabreichung von 0,5 mg/kg KM DPPC-C Hydromorphon-Formulierung ist das Verteilungsvolumen 8,64 l/kg und damit deutlich höher als bei der herkömmlichen Formulierung (Tabelle 5). Dieser Unterschied wird wahrscheinlich durch die schnelle Inbeschlagnahme der Liposomen innerhalb der ersten Stunde durch die Leber hervorgerufen, denn Hydromorphon wird langsamer aus den Liposomen freigesetzt und kann über die Leber in den Körperkreislauf gelangen (Senior und Gregoriadis 1982). Hydromorphon in der DPPC-C Formulierung wird nach intravenöser Applikation schnell eliminiert und hat eine Halbwertszeit von 1,12 Stunden. Die Clearance beträgt 128,97 ml/kg/min (Tabelle 5).

Die Halbwertszeit von 3,0 mg/kg KM subkutan applizierten Hydromorphons in der DPPC-C Formulierung ist mit 24,05 Stunden deutlich höher als bei der herkömmlichen Formulierung (Tabelle 5). Die kontinuierliche Freisetzung führt zu einem Flip-Flop-Phänomen, wobei die Rate der Absorption viel langsamer ist als die Rate der Elimination. Dadurch verlängert sich die Halbwertszeit (Toutain und Bousquet-Melou 2004). In dieser Formulierung wird anfänglich ein sehr hoher Serumspiegel (innerhalb 5 Minuten über 4 ng/kg) gemessen, gefolgt von einer schnellen Abnahme, einem kleinen sekundären Anstieg und schließlich einer langen Auslaufphase. Die maximale Serumkonzentration wurde mit 66,39 ng/kg bereits nach 0,22 Stunden erreicht und ist ähnlich wie bei der herkömmlichen Formulierung (Tabelle 5). Der schnelle Anstieg lässt auf eine schnell einsetzende analgetische Wirkung schließen. Die mittlere Serumkonzentration bleibt für 96 Stunden über dem 4 ng/ml Niveau,

welches für den Menschen als minimale Serumkonzentration mit antinozizeptiver Wirkung gilt. So besteht die antinozizeptive Wirkung von 3,0 mg/kg KM subkutan applizierten Hydromorphons in der DPPC-C Formulierung von 5 Minuten bis zu 96 Stunden (Smith et al. 2008; Krugner-Higby et al. 2011b). Untersuchungen an Rhesusaffen bestätigen diese lange Phase der Antinozizeption (Krugner-Higby et al. 2011a).

Hydromorphon beladene Liposome bewirken mittels eines Ammoniumsulfat-Gradienten (ASG-Hydromorphon) eine Verlangsamung der Freisetzung und dadurch eine Verlängerung der Kinetik. Die Serumkonzentration von Hydromorphon (8,0 mg/kg KM, subkutan) bleibt für 29 Tage oberhalb der Bestimmungsgrenze. Die maximale Serumkonzentration für ASG-Hydromorphon ist 5.7 ng/ml und wird erst nach 11,4 Stunden erreicht. Die langsame Absorption gewährleistet ein relativ konstantes Serumprofil über 480 Stunden (20 Tage), obwohl in diesem Zeitraum Schwankungen auftreten. Das Ausmaß der Nebenwirkungen über den gesamten Zeitraum ist geringer als bei subkutaner Applikation der herkömmlichen Formulierung. Kein Hund zeigt eine Sedierung, Bradykardie, Hypothermie oder Übelkeit. Das steht im Einklang mit der im gesamten Verlauf sehr geringen Serumkonzentration (Smith et al. 2013).

Untersuchungen aus der Humanmedizin zeigen, dass Hydromorphon unabhängig von der Gesamtkonzentration zu etwa 8 % an Serumproteine gebunden ist (Lindena et al. 1998). Für Hund und Katze liegen diesbezüglich keine Daten vor.

Die Metabolisierung von Hydromorphon findet hauptsächlich in der Leber statt, es wird dort zum größten Teil zu Hydromorphon-3-Glucuronid glucuronidiert. Es wird kein Hydromorphon-6-Glucuronid gebildet. Als weitere Metaboliten können auch Dihydromorphin, Dihydroisomorphin und deren Konjugate auftreten. Im Plasma ist vor allem Hydromorphon-3-Glucuronid zu finden. (Lindena et al. 1998; Murray und Hagen 2005). Hydromorphon wird zum größten Teil über den Urin ausgeschieden. Ein kleiner Teil wird zusätzlich über Fäzes und Galle ausgeschieden. Die renale Ausscheidung ist pH-abhängig. Mehr als 50 % des Hydromorphons werden im Urin als Konjugate, 10 % als unverändertes Molekül und weniger als 3 % als Hydroxymetabolit ausgeschieden. Demzufolge ist der Phase II Metabolismus der wichtige Stoffwechselweg für Hydromorphon (Cone et al. 1977). Hydromorphon-3-Glucuronid ist pharmakologisch inaktiv, während den 6-Hydroxymetaboliten eine pharmakologische Aktivität zugeschrieben wird. Allerdings ist deren Konzentration so gering, dass sie klinisch nicht von Bedeutung sind (Lindena et al. 1998). Hydromorphon wird hauptsächlich glucuronidiert. Die Katze zeigt ein Defizit zur Glucuronidierung von phenolischen Verbindungen, so dass die Verstoffwechslung von Hydromorphon bei der Katze ein Problem sein kann (Plumb 2011). Hydromorphon wird nicht von Cytochrom P450 Enzymen verstoffwechselt. Induktion bzw. Hemmung oder genetische Polymorphismen von Cytochrom P450-Enzymen sollten daher

wenig bzw. keine Auswirkung auf den Stoffwechsel haben, so dass die Wechselwirkung von Hydromorphon mit anderen Medikamenten sehr gering ist (Holmquist 2009).

In höheren Konzentrationen ist Morphin-3-Glucuronid ein Neurostimulator. Hydromorphon-3-Glucuronid ist etwa 2,5-mal potenter als Morphin-3-Glucuronid (Murray und Hagen 2005).

In tierexperimentellen Studien werden die Verhaltensveränderungen von Ratten nach intrazerebroventriculär appliziertem Hydromorphon-3-Glucuronid untersucht. Beobachtet werden Verhaltensveränderungen mit neurostimulierenden Effekten, wie myoklonische Zuckungen, tonisch-klonische Krämpfe, durch Berührungen ausgelöste Unruhe und Schütteln (Wright et al. 1998; Wright et al. 2001). Diese Verhaltensänderungen, wie Myoklonie, Allodynie oder Krampfanfälle werden bei hohen Konzentrationen von Hydromorphon-3-Glucuronid beobachtet und sind insofern mit den neurostimulierenden Auswirkungen des weniger potenten Metaboliten Morphin-3-glucuronide vergleichbar (Smith 2000).

Hohe Hydromorphon-Dosen verursachen bei Menschen mit eingeschränkter Nierenfunktion Übelkeit und Delirium. Dies ist auf die Metaboliten des Hydromorphons zurückzuführen. Durch die Metabolisierung steigt die Serumkonzentration von Hydromorphon-3-Glucuronid um das 30-fache an. Hydromorphon-3-Glucuronid wird hauptsächlich über die Nieren eliminiert. Demnach kann dessen Serumkonzentration bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen leicht auf ein 100-faches ansteigen (Murray und Hagen 2005).

Intrazerebroventriculäres Hydromorphon-3-Glucuronid ruft dosisabhängige Verhaltensstörungen hervor. Eine Dosis von 3 µg / Rate ist letal für die Rate (Wright et al. 2001).

2.3.4 Klinischer Einsatz

Hydromorphon wird als µ-Rezeptor Agonist zur Analgesie bei Hunden und Katzen eingesetzt. Es findet Verwendung im perioperativen und postoperativen Zeitraum. Beim Hund werden Dosierungen von 0,05 – 0,2 mg/kg KM subkutan, intramuskulär und intravenös empfohlen, wobei in der Regel eine mittlere Dosis von 0,1 mg/kg KM verwendet wird (Pettifer und Dyson 2000; Riviere und Papich 2009). Je nach Quelle liegt die Analgesiedauer für den Hund zwischen 2 – 4 – (7) Stunden (Pettifer und Dyson 2000; Wegner et al. 2008; Machado et al. 2006). Mittels einer Dauertropfinfusion von 0,03 mg/kg/h kann die Hydromorphon-Konzentration konstant gehalten werden und es lässt sich eine entsprechend lange Analgesie induzieren (Smith et al. 2008).

Literatur

Zur Einleitung der Anästhesie ist eine Dosis von 0,2 mg/kg KM notwendig. Hydromorphon kann mit 0,02 – 0,5 mg/kg KM Acepromazin (Smith et al. 2001; Hofmeister et al. 2010; Plumb 2011), mit 0,02 – 0,5 mg/kg KM Diazepam (Pettifer und Dyson 2000; Machado et al. 2005; Plumb 2011), mit 20 µg/kg KM i.v. Medetomidin (Kuo und Keegan 2004; Enouri et al. 2008) und mit 1 mg/kg KM Propofol 1% (Enouri et al. 2008) kombiniert werden. Die Verwendung von Ketamin in einer Dosis von 1,25 mg/kg KM und Thiopental 2% in einer Dosis von 2 – 4 mg/kg KM werden ebenfalls in Kombination mit Hydromorphon beschrieben (Campbell et al. 2003; Enouri et al. 2008). Die Sedation in Kombination mit Acepromazin, Benzodiazepine und α_2 -Adrenorezeptoragonisten ist so tief, dass der Patient intubationsfähig ist (Pettifer und Dyson 2000; Machado et al. 2005; Enouri et al. 2008; Hofmeister et al. 2010).

Pettifer und Dyson (2000) beschreiben die epidurale Anwendung beim Hund. Die epidurale Injektion von 0,03 – 0,1 mg/kg KM Hydromorphon als alleinige Anwendung oder in Kombination mit Bupivacain ist möglich. Hydromorphon in Kombination mit Bupivacain ist bis zu 72 Stunden stabil.

0,1 mg/kg KM intravenös appliziertes Hydromorphon reduziert den Verbrauch von Isofluran um $48,0 \pm 5,45$ % im Zeitraum von bis zu 2 Stunden nach Injektion. Die Reduktion beträgt nach 4,5 Stunden noch knapp 35 % (Machado et al. 2006).

Für die Katze ist eine Dosierung von 0,05 – 0,1 mg/kg KM beschrieben, mit einer entsprechenden Analgesie über 3,5 – 7,5 (9) Stunden (Wegner et al. 2004; Lascelles und Robertson 2004). 0,1 mg Hydromorphon/kg KM intramuskulär in Kombination mit 0,4 mg/kg KM Butorphanol verlängern die analgetische Wirkung auf 9 Stunden mit fallender Intensität (Lascelles und Robertson 2004). Bei der Katze haben der Applikationsweg und die Dosis einen Einfluss auf Intensität und Dauer der Analgesie. Die intravenöse Applikation ist zu bevorzugen, da sie mit weniger unerwünschten Effekten behaftet ist (Robertson et al. 2009). Nach Verabreichung muss die auftretende Hyperthermie über mindestens 5 Stunden beobachtet und kontrolliert werden (Niedfeldt und Robertson 2006; Posner et al. 2007). Auch bei der Katze sind Kombinationen mit Medetomidin (0,01 mg/kg KM i.m.) (Ambros et al. 2009), Diazepam (0,02 – 0,1 mg/kg KM), Ketamin (5 mg/kg KM) und Propofol (6 mg/kg KM) beschrieben (Posner et al. 2007). Ebenso wurde die epidurale Injektion von 0,05 mg/kg KM Hydromorphon bei der Katze beschrieben (Ambros et al. 2009).

Im Falle einer Bradykardie, kann mit 0,01 – 0,02 mg/kg KM Glycopyrrolat oder mit 0,02 – 0,04 mg/kg KM Atropin gegengesteuert werden (Pettifer und Dyson 2000; Plumb 2011).

Hydromorphon kann mit 0,04 mg/kg KM Naloxon antagonisiert werden (Pettifer und Dyson 2000).

2.4 Anticholinergika

Als Anticholinergika werden Pharmaka bezeichnet, die cholinerge Rezeptoren blockieren. Diese Substanzen blockieren die Rezeptoren in der Weise, dass sie nicht mehr oder nur noch schwach auf den an den vagalen postganglionären Nervenendigungen freigesetzten Neurotransmitter Acetylcholin reagieren (Pschyrembel 2013). Ein Anticholinergikum ist also ein Wirkstoff der die Wirkung von Acetylcholin im parasympathischen Nervensystem kompetitiv hemmt. Damit werden die Nervenreize, die zu einer Kontraktion der glatten Muskulatur und zur Sekretion-Steigerung der Drüsen führen, unterbrochen (Erhardt et al. 2011).

Im Organismus sind diese cholinergen Rezeptoren weit verbreitet. Man kann sie in zwei Typen unterteilen, den Nikotin-cholinergen Rezeptor und den muskarin-cholinergen Rezeptor (weil in einem Fall Nikotin, im anderen Fall Muskarin die Acetylcholin Wirkung ersetzen kann). Blocker der nikotineren Rezeptoren werden nach dem neuronalen Typ (Hexamethonium) und Muskeltyp (Curare) differenziert (Aktories 2009).

Atropin und Scopolamin sind die Prototypen eines muskarinergen Blockers. Atropin ist im strengen Sinne eigentlich kein Anticholinergikum (weil es die nikotinischen Wirkungen des Acetylcholins nur in sehr hohen Dosen blockieren kann), sondern ein Antimuskarinikum bzw. ein Muskarin-Rezeptor-Antagonist. Weil Muskarin-Rezeptor-Antagonisten die Wirkung des Parasympathikus hemmen, werden sie auch Parasympatholytika genannt (Schmidt et al. 2011).

Diese Substanzen können sowohl lokal als auch systemisch eingesetzt werden (Aktories 2009; Löscher et al. 2010).

2.4.1 Atropin

Atropin ist ein natürlich vorkommendes Alkaloid und in zahlreichen Nachtschattengewächs anzutreffen. Sein Name ist zurückzuführen auf die Pflanze *Atropa belladonna*, die unter den Namen Tollkirsche bekannt ist. Atropin ist das Racemat von D- und L-Hyoscyamin, einem Ester des Tropins mit Tropasäure, welcher ein asymmetrisch substituiertes Kohlenstoffatom enthält. Die L-Enantiomere sind für die periphere parasympathische Wirkung verantwortlich, da die D-Enantiomere 10 – 20 mal weniger stark wirken (Aktories 2009; Frey et al. 2009; Plumb 2011).

2.4.1.1 Pharmakologie

Atropin ist in klinisch relevanten Konzentrationen ein kompetitiver Antagonist an muskarinergen Acetylcholin-Rezeptor. Dies bedeutet, dass die Wirkung des Atropins mit einer sehr hohen Dosis eines Parasympathomimetikums aufgehoben werden kann. Im niedrigen Dosierungsbereich betrifft der Antagonismus ausschließlich die muskarin-ähnliche Wirkung des Acetylcholins, nicht die nikotin-ähnliche Wirkung an Ganglien und an der neuromuskulären Endplatte. Erst im höheren Dosisbereich sind ganglionäre Blockaden und eine curare-ähnliche Lähmung der Atemmuskulatur zu beobachten (Löscher et al. 2010). Die pharmakologischen Effekte sind also dosisabhängig. In einer niedrigen Dosis werden die Salivation, die bronchiale Sekretion und die Schweißdrüsenaktivität inhibiert. In moderater Dosis hemmt Atropin die Akkommodationsfähigkeit der Iris, und verursacht eine Erhöhung der Herzfrequenz und eine Verkürzung der AV-Überleitungszeit. Erst in höheren Dosen wird die Motilität von Magen-Darm-Trakt und Harnblase gehemmt und in noch höheren Dosen schließlich auch die Magensekretion (Mirakhur et al. 1979; Burger et al. 2006). Atropin erhöht zwar die Herzfrequenz und dadurch auch das Herzminutenvolumen, hat aber einen nur minimalen Effekt auf den systolischen und diastolischen Blutdruck. Der periphere Widerstand bleibt unverändert (Watney et al. 1987). Nebenwirkungen können Exzess-Tachykardien und Kammerflimmern sein (Paddleford 1999; Aktories 2009; Plumb 2011). Herzfrequenzen um 200 Schläge/Minute werden als Exzess-Tachykardie bezeichnet und können bis zu 30 Minuten anhalten (Rigel et al. 1984; Erhardt et al. 2011). Besonders nach der Gabe sehr kleiner Dosen Atropin, ist eine Bradykardie zu beobachten. Erklärt wird dies dadurch, dass das Atropin auch die freisetzungshemmenden Muscarin-Autorezeptoren der parasympathischen Nervenendungen blockieren und dadurch die Freisetzung von Acetylcholin steigern kann. Gleichzeitig werden die Muskarin-Rezeptoren an den Schrittmacherzellen nur moderat gehemmt, sodass im Ergebnis mehr Schrittmacherzell-Rezeptoren aktiviert werden und es auf diesem Wege zu einer Frequenzsenkung kommt (Tilley 1997; Aktories 2009).

2.4.1.2 Pharmakokinetik

Atropin wird bei oraler, intramuskulärer, inhalativer oder endotrachealer Applikation schnell und fast vollständig resorbiert. Generell wird Atropin auch gut über die Augenbindehäute und andere Schleimhäute aufgenommen. Beim Hund beträgt das Verteilungsvolumen nach endotrachealer Verabreichung von 0,02 mg/kg KM Atropin ca. 3 l/kg (Paret et al. 1999).

Nach intravenöser Injektion von 0,04 mg/kg KM Atropin ist eine Herzschlagfrequenzerhöhung um 100 % nach 3 – 4 Minuten zu beobachten. Die Wirkdauer beim Hund beträgt 30 – 45 Minuten und bei der Katze 15 – 30 Minuten (Erhardt et al. 2011). In ca. 24 Stunden werden 30 – 50 % des Atropins renal ausgeschieden, der Rest in der Leber metabolisiert. Die Plasmahalbwertszeit beträgt etwa 3 Stunden. Die Pupillenerweiterung durch das Atropin hält deutlich länger an (7 – 10 Tage), als die Plasmahalbwertszeit es erwarten lässt. Das an das Melanin der Iris gebundene Atropin wird über Tage kontinuierlich freigesetzt. Atropin kann die Plazentar-Schranke passieren und wird über die Muttermilch ausgeschieden (Proakis und Harris 1978; Aktories 2009; Frey et al. 2009; Plumb 2011).

2.4.1.3 Klinischer Einsatz

Indikationen für den klinischen Einsatz von Atropin sind die Prämedikation vor einer Anästhesie, um einer Sinusbradykardie oder einem atrioventrikulären Block vorzubeugen und um die sekretorische Aktivität der respiratorischen Drüsen in einer Narkose zu hemmen. Ferner dient es zur Prävention einer durch Opiode hervorgerufenen Sinusbradykardie. Atropin bewirkt beim Hund, ca. 10 – 15 Minuten intramuskulär präanästhetisch eingesetzt, eine übliche Herzfrequenzsteigerung um etwa 30 % (Erhardt et al. 1990; Erhardt et al. 2011). Am Auge wird es vor allem lokal als Mydriatikum eingesetzt (Aktories 2009; Martin 2010; Erhardt et al. 2011; Plumb 2011). Die klinische Dosis richtet sich nach der Indikation und liegt zwischen 0,01 - 0,074 mg/kg KM für Hund und Katze (Löscher et al. 2010; Plumb 2011).

2.4.2 Fenpipramid

In der Fachliteratur liegt zum Fenpipramid so gut wie keine Information vor.

Fenpipramid mit der Summenformel $C_{21}H_{26}N_2O$ gehört zur Gruppe der Parasympatholytika und ist somit ein Anticholinergikum. Das Fenpipramid ist in Kombination mit Levomethadon als Injektionslösung im Handel (L-Polamivet[®]). Im Levomethadon liegt es als Fenpipramid-Hydrochloridum vor. Bei intravenöser Applikation von Levomethadon werden Herzfrequenz, Herzzeitvolumen und der arterielle Blutdruck gesenkt. Mit seiner parasympatholytischen Eigenschaft soll Fenpipramid einer levomethadoninduzierten Bradykardie, die durch die Aktivierung des Nucleus dorsalis nervi vagi im Gehirn

hervorgerufen wird, entgegenwirken (Stanley et al. 1980; Monteiro et al. 2008; Aktories 2009; Intervet Deutschland GmbH 2010).

2.5 Propofol

Das Hypnotikum Propofol (2,6-di-isopropylphenol) ist ein Alkylphenol, welches aufgrund seiner starken Lipophilie in Wasser praktisch unlösbar ist. In handelsüblichen Präparaten ist Propofol in einer Öl-in-Wasser-Emulsion erhältlich. Die Lipidemulsion besteht unter anderem aus Sojabohnen-Öl. Daher rührt das milchige Aussehen. In einer solchen Formulierung ist Propofol nach Anbruch nur wenige Stunden zu verwenden, da stets die Gefahr der Verkeimung besteht (Aktories 2009; Frey et al. 2009; Plumb 2011). Der Inhalt einer gesamten Flasche muss unmittelbar nach dem Öffnen unter sterilen Kautelen in eine sterile Spritze aufgezogen und nach Möglichkeit mit einem sterilen Stopfen versehen werden. In der Humanmedizin müssen Propofol-Reste sofort verworfen werden, in der Veterinärmedizin nach 6 Stunden (Short und Bufalari 1999). Heldmann et al. (1999) konnten zeigen, dass es ein signifikant höheres postoperatives Wundinfektionsrisiko nach Einsatz von Propofol in der Anästhesie gibt. Daraus ergibt sich die Forderung nach streng aseptischem Umgang mit Propofol. In der Veterinärmedizin sind unter anderem 20 ml Durchstechflaschen mit 1%igem Propofol erhältlich. Propofol ist mit keinem anderen Anästhetikum, wie Barbituraten, Imidazolen oder Steroiden verwandt (Short und Bufalari 1999).

2.5.1 Pharmakologie

Nach Rezeptorbesetzung durch Propofol kommt es zur Modulation des GABA_A-Rezeptor (γ -Aminobuttersäure-Rezeptor) und somit zu einer neuronal inhibitorischen Wirkung. Die inhibitorische Wirkung entfaltet sich hauptsächlich im Bereich des Thalamus und in der Kortex des ZNS (Concas et al. 1990; Frey et al. 2009). Die dosisabhängige ZNS-Depression führt zur Hypnose und somit auch zur reduzierten Schmerzwahrnehmung. Propofol hat aber keine eigene analgetische Wirkung und muss bei schmerzhaften Eingriffen stets mit einem Analgetikum, zum Beispiel einem Opioid kombiniert werden. Die peripheren und zentralen Sensibilisierungsprozesse laufen unter Propofol-Anwendung im Rahmen der Weiterleitung schmerzhafter Reize weiter (Muir und Gadawski 1998; Short und Bufalari 1999).

Durch Propofol wird der Metabolismus des Gehirns gesenkt, was eine Verminderung der Gehirndurchblutung zur Folge hat. Damit reduzieren sich gleichermaßen der intrakranielle Druck und der zerebrale Sauerstoffbedarf. Somit eignet sich Propofol bei allen neurochirurgischen Eingriffen oder bei Patienten mit einem erhöhten intrakraniellen Druck nach Schädel-Hirn-Trauma (Short und Bufalari 1999; Frey et al. 2009). Propofol senkt ebenfalls den intraokularen Druck und findet deshalb häufige Anwendung bei ophthalmologischen Operationen (Short und Bufalari 1999).

Durch die Effekte an verschiedenen Wirkorten im ZNS ist zu erklären, dass Propofol sowohl konvulsive als auch antikonvulsive Eigenschaften besitzt. Die exzitatorische Aktivität von provozierten und spontanen Entladungen in den Pyramidenbahnen des Hippocampus wird reduziert, sodass Propofol auch im Status epilepticus Einsatz findet (Otoom und Hasan 2004). Smedile et al. (1996) berichten dagegen über Anfallsentstehungen während oder nach Propofol-Anästhesien. Während der Anästhesie mit Propofol können Erregungsphänomene von spontanen Bewegungen bis hin zu ausgeprägten Muskelkrämpfen auftreten. Solche ausgeprägten Muskelkrämpfe dürfen nicht als Zeichen eines zu flachen Anästhesiestadiums gedeutet und mit einer Erhöhung der Propofol-Gabe bekämpft werden. Ebenso sind anaphylaktische Reaktionen durch Histamin-Freisetzung und Traumzustände beschrieben (McHale und Konieczko 1992; Zacny et al. 1992).

Eine dosisabhängige Senkung des arteriellen Blutdrucks resultiert zum einen aus der Minderung des peripheren Widerstandes und zum anderen aus einer Verminderung der Herzauswurfleistung. In diesem Zusammenhang wird eine direkte negative inotrope Wirkung diskutiert. Die Senkung des Sympathikotonus schwächt den Barorezeptor-Reflex und der periphere Widerstand sinkt. Eine direkte Herzfrequenzsenkung durch Propofol ist nicht erkennbar, weil der Blutdruckabfall zu einer reflektorischen Herzfrequenzerhöhung führt. Das Ausmaß der Blutdrucksenkung ist abhängig von der Geschwindigkeit mit der das Propofol injiziert wird, ist also Ergebnis der Plasmakonzentration (Cullen et al. 1987; Brussel et al. 1989; Aktories 2009).

Bei Patienten mit einer fulminanten Linksherzinsuffizienz und bei hypovolämischen Patienten sollte Propofol nur unter strenger Nutzen/Risikoabwägung eingesetzt werden (Short und Bufalari 1999).

Dosisabhängig ist auch die durch Propofol ausgelöste Atemdepression, die sich bis zur Apnoe ausweiten kann. Diese Atemdepression stellt sich nach Applikation innerhalb ca. 1 Minute ein und nimmt mit steigender Dosis zu. Neben der Dosis wird die Atemdepression auch von der Applikationsgeschwindigkeit und von den zur Prämedikation eingesetzten Medikamenten, wie Analgetika und Sedativa beeinflusst. Eine schnelle Applikation führt zur temporären Überdosierung (Smith et al. 1993; Muir und Gadawski 1998; Aktories 2009). Unlugenc et al. (2004) berichten über einen antiemetischen und appetitanregenden Effekt.

2.5.2 Pharmakokinetik

Propofol ist grundsätzlich zur intravenösen Applikation vorgesehen. Eine paravenöse Injektion ruft keine Gewebsnekrosen hervor (Glen et al. 1985). Propofol weist eine Plasmaproteinbindung von über 80 – 98 % auf. (Shafer 1993). Betrachtet man die Pharmakokinetik von Propofol, so lässt sich diese in ein 3-Komponentenmodell unterteilen. In der ersten Phase kommt es nach der Injektion zu einer raschen Umverteilung des Propofols aus dem Blut in gut durchblutete Organe, wie das ZNS. Hier ist eine Halbwertszeit von 2 – 3 Minuten beschrieben. Die schnelle Penetration von Propofol durch die Blut-Hirn-Schranke und der rasche Wirkungseintritt sind durch die ausgeprägte Lipophilie zu erklären. Ein hohes Verteilungsvolumen von 2 – 10 l/kg bedingt eine ebenso schnelle Umverteilung in weniger gut perfundierte Gewebe, wie Fettgewebe und damit einen raschen Verlust der hypnotischen Wirkung (Cockshott et al. 1992; Aktories 2009; Frey et al. 2009). Die zweite Phase ist charakterisiert durch eine metabolische Clearance in der Leber und eine Halbwertszeit von ca. 34 – 56 Minuten. Propofol wird hauptsächlich hepatogen durch Glukuronidierung und Sulfatierung in inaktive Metaboliten biotransformiert und mit einer hohen Clearance von 30 – 80 l/h über die Nieren ausgeschieden. Alle Metaboliten des Propofols sind nicht hypnotisch wirksam. 1 – 2 % des Propofols wird unverändert renal und über den Kot ausgeschieden (Simons et al. 1988; Aktories 2009; Frey et al. 2009). Es ist davon auszugehen, dass nicht nur in der Leber, sondern auch in anderen Geweben (Lunge 14 %) eine Metabolisierung stattfindet, da die Propofol-Clearance die Leberdurchblutung deutlich übersteigt. Zudem sind bei Lebertransplantationen in der Humanmedizin, während der Zeit in der keine Leberperfusion stattgefunden haben kann, Metaboliten nachgewiesen worden (Gray et al. 1992; Dawidowicz et al. 2000). Die dritte Phase ist gekennzeichnet durch eine Halbwertszeit von 5 Stunden und eine verminderte Kinetik aufgrund des verzögerten Rückflusses des Propofols aus dem weniger gut durchbluteten Gewebes (Fett, Muskulatur) ins Blut (Nolan und Reid 1993; Frey et al. 2009). Die im Plasma gemessenen Konzentrationen haben aber keine klinische Relevanz (Short und Bufalari 1999).

Bei Patienten mit Leber- und Nierenerkrankungen kann Propofol ohne Kontraindikation eingesetzt werden. Untersuchungen beim Menschen zeigen, dass es keinen Unterschied zwischen gesunden und leber- oder nierenkranken Menschen gibt (Morcos und Payne 1985; Servin et al. 1990; Short und Bufalari 1999). Bei Katzen ist allerdings aufgrund ihrer tierartspezifischen Glukuronidierungsinsuffizienz mit Nebenwirkungen bei wiederholten Applikationen von Propofol zu rechnen. Eine Dauerperfusion mit Propofol bei der Katze sollte 30 – 45 Minuten nicht überschreiten (Pascoe et al. 2006; Plumb 2011). Bei gesunden Katzen und wiederholter Anwendung von Propofol (täglich während 30 Minuten über 5 – 7 Tage)

kam es zu oxidativen Läsionen am Hämoglobin (Heinz-Körperchen), Übelkeit, Anorexie, Durchfall und einer verlängerten Aufwachphase (Andress et al. 1995). Die Bildung der Heinz-Körperchen hat jedoch nicht immer eine klinische Relevanz und scheint auch dosisabhängig zu sein (Bley et al. 2007). Nach wiederholter Anwendung von niedrigen Dosierungen kommt es zu signifikant weniger hämatologischen Veränderungen (Matthews et al. 2004). Wird Propofol nur einmal täglich verabreicht, zeigt die Katze keine Blutbildveränderungen (Glowaski und Wetmore 1999).

Durch seine ausgeprägte Lipophilie ist das Propofol auch in der Milch nachweisbar und in der Laktation mit Bedacht einzusetzen (Plumb 2011).

2.5.3 Klinischer Einsatz

Beim Kleintier wird Propofol in der Regel zur Einleitung eines intubationsfähigen Narkosestadiums mit und ohne sedativ-analgetische Prämedikation eingesetzt. Für die Katze werden geringfügig höhere Dosen benötigt als für den Hund. Zudem sollte das anzuwendende Propofol-Volumen moderat bis zügig intravenös und nach Wirkung appliziert werden, da es sonst schnell infolge temporärer Überdosierung einen Atemstillstand provozieren kann (Smith et al. 1993; Muir und Gadawski 1998; Morgan und Legge 1989; Plumb 2011). Ist die Applikationsgeschwindigkeit zu gering, verweilt der Patient zunächst im Exzitationsstadium (Erhardt et al. 2011). Die Kombination mit Benzodiazepinen, α_2 -Adrenorezeptoragonisten, Barbituraten und Opioiden ist problemlos möglich und es kann je nach Prämedikation die Propofoldosis um 25 – 75 % reduziert werden (Short und Bufalari 1999; Aktories 2009; Erhardt et al. 2011; Plumb 2011). Darüber hinaus kann die Erhaltung mit Inhalationsanästhetika, mit Bolus-Gaben oder als Dauertropfinfusion (totale intravenöse Anästhesie, TIVA) erfolgen. Bei operativen Eingriffen ist zu bedenken, dass Propofol keine analgetische Wirkung besitzt. Es muss daher stets mit einem Analgetikum (z.B. Opioid) kombiniert werden. Bei längeren Eingriffen muss aufgrund der atemdepressiven Wirkung des Propofols die Möglichkeit der Intubation und der Sauerstoffapplikation gegeben sein (Aktories 2009; Frey et al. 2009; Erhardt et al. 2011). Die Dosierung für Propofol ohne sedative Prämedikation beträgt für den Hund 5 – 7 mg/kg KM i.v. und für die Katze 6 – 10 mg/kg KM i.v., nach sedativer Prämedikation für den Hund 3 – 5 mg/kg KM i.v. und für die Katze 4 – 7 mg/kg KM i.v.. Die Erhaltungsdosis liegt deutlich tiefer bei 1,25 – 2,5 mg/kg KM i.v. Zur Aufrechterhaltung der Anästhesie durch eine Dauertropfinfusion benötigt man 0,4 mg/kg/min i.v., wobei auch hier, je nach Prämedikation, eine deutliche

Reduktion der Dosis erfolgen kann (Glowaski und Wetmore 1999; Short und Bufalari 1999; Frey et al. 2009; Löscher et al. 2010; Erhardt et al. 2011; Plumb 2011).

Propofol wird darüber hinaus auch im Status epilepticus therapeutisch eingesetzt. Hier erfolgt die Applikation als Bolus oder als Dauertropfinfusion in einer Dosierung von 1 - 6 mg/kg KM i.v. bzw. 0,1 – 0,6 mg/kg/min i.v. (Plumb 2011).

2.6 Benzodiazepine

Benzodiazepine sind die wichtigsten Vertreter der Ataraktika. Ataraktika sind Pharmaka mit vorwiegend dämpfender Wirkung auf die Psyche, die zu Anxiolyse und Verminderung von Spannungs- und Erregungszuständen führen. Dosisabhängig wirken Benzodiazepine anxiolytisch, antiaggressiv, antikonvulsiv, sedierend, hypnotisch und zentral muskelrelaxierend. In der Veterinärmedizin werden sie hauptsächlich ihrer sedierenden und hypnotischen Wirkung wegen, aber auch ihrer antiaggressiven und antiepileptischen Wirkungen wegen eingesetzt. Sie wirken an GABA_{Aα1}-Rezeptoren und sorgen durch vermehrten Chlorid-Einstrom für eine Hyperpolarisation der postsynaptischen Membran. Natürliche Liganden an der Benzodiazepin-Bindungsstelle sind bisher nicht bekannt. In hohen Dosen hemmen Benzodiazepine im Rückenmark polysynaptische Reflexe, was die zentral muskelrelaxierende Wirkung erklärt. Benzodiazepine haben keine periphere Wirkung. Die wichtigsten Vertreter der Benzodiazepine in der Veterinärmedizin sind Diazepam, Midazolam, und Clonazepam. Qualitativ wirken diese Stoffe alle mehr oder weniger gleich. Sie unterscheiden sich aber vor allem in ihrer Wirkungspotenz und Wirkdauer. Benzodiazepine sind zu bis zu 95 % an Plasmaproteine gebunden und weisen daher ein großes Verteilungsvolumen auf. Sie werden in der Leber zu verschiedenen, pharmakologisch wirksamen Metaboliten verstoffwechselt, die die Wirkdauer der Ausgangssubstanz erheblich verlängern können. Benzodiazepine und ihre Metaboliten werden primär über die Nieren ausgeschieden.

Benzodiazepine können kompetitiv antagonisiert werden. Zur Antagonisierung stehen Flumazinil (humanmedizinisch) und Sarmazenil (veterinärmedizinisch, Schweiz) zur Verfügung. Nach intravenöser Applikation kommt es innerhalb von 1 – 2 Minuten zur vollständigen Aufhebung der Benzodiazepin-Wirkung. Die Antagonisten selbst besitzen keine erkennbaren klinisch relevanten Eigenschaften. Unter Umständen ist die Wirkdauer des Antagonisten kürzer als die des verabreichten Benzodiazepins, sodass gegebenenfalls nachdosiert werden muss (Aktories 2009; Frey et al. 2009; Löscher et al. 2010; Erhardt et al. 2011).

2.6.1 Midazolam

2.6.1.1 Chemische Betrachtung

Midazolam ist ein Derivat aus der Reihe der Imidazobenzodiazepine, mit dem chemischen Namen 8-Chloro-6-(2-fluorophenyl)-1-methyl-4H-imidazol(1,5- α)-(1,4)benzodiazepin. Die Summenformel lautet $C_{18}H_{13}ClFN_3$. In Injektionslösungen liegt Midazolam als Midazolam-Hydrochlorid vor. Die Wasserlöslichkeit ist pH-abhängig (Plumb 2011). Die Imidazolringstruktur sorgt dafür, dass im sauren Milieu bei einem pH unter 4 die Ringstruktur geöffnet und gut wasserlöslich ist. Bei einem pH über 4,0, wie dem physiologischen pH, verändert sich die Konfiguration der Imidazolringstruktur so, dass der Wirkstoff lipidlöslich wird und dadurch im Organismus schneller wirken kann. Um die Wasserlöslichkeit zu behalten, werden kommerzielle Injektionslösungen mit einem pH-Wert von 3,5 hergestellt (Smith et al. 1991). Aus diesem Grund kann, im Gegensatz zu Diazepam, Midazolam mit verschiedenen anderen Wirkstoffen gemischt werden. Midazolam ist beispielsweise kompatibel mit NaCl-Lösungen, Ringer-Laktat, Atropin-Sulfat, Fentanyl-Citrat, Glykopyrrolat, Ketamin-Hydrochlorid, Morphinsulfat, Sufentanil-Citrat und Scopolamin-Hydrobromid. In Natrium-Bikarbonat hingegen fällt Midazolam aus (Plumb 2011).

2.6.1.2 Pharmakologie

Midazolam hat dem Diazepam vergleichbare Wirkungen, aber durch seine gute Lipidlöslichkeit einen schnelleren Wirkungseintritt und durch seine rasche metabolische Umwandlung in der Leber eine kürzere Wirkdauer als Diazepam. Es ist stärker wirksam als Diazepam. Seine Wirkung ist dosisabhängig und besteht in sedierenden, hypnotischen, anxiolytischen, antikonvulsiven, zentral muskelrelaxierenden Effekten sowie Verminderung von Spannungs- und Erregungszuständen. Gleichzeitig hat es aber nur geringe kardiopulmonale Nebenwirkungen. Midazolam hat nur geringe Auswirkungen auf den Respirationstrakt, kann aber in hohen Dosen zu einer starken Depression der Atmung führen. Wie alle Benzodiazepine besitzt es keine analgetische Wirkung und muss daher bei operativen Eingriffen in Kombination mit analgetisch wirkenden Substanzen wie zum Beispiel, Opioiden verabreicht werden. Midazolam wird vor allem bei Risikopatienten, neonatalen und geriatrischen Tieren verwendet. Auch bei Tieren mit Herzarrhythmien kann Midazolam

eingesetzt werden. Tiere mit einer kongestiven Herzinsuffizienz eliminieren Midazolam aber langsamer. Deshalb sollte bei diesen Patienten die Dosis angepasst werden (Pieri et al. 1981; Pieri 1983; Skarda et al. 1995; Stegmann 1999; Löscher et al. 2010; Erhardt et al. 2011; Plumb 2011).

2.6.1.3 Pharmakokinetik

Da Midazolam, im Unterschied zu Diazepam, wasserlöslich ist, kann es nicht nur intravenös, sondern auch intramuskulär, subkutan und intraperitoneal verabreicht werden, ohne Injektionsschmerzen zu verursachen. Es hat aufgrund dieser guten Wasserlöslichkeit einen sehr raschen Wirkungseintritt (Pieri et al. 1981; Erhardt et al. 2011; Plumb 2011). Bei der Katze tritt die Wirkung nach intravenöser Injektion nach 0,52 Minuten, nach intramuskulärer Applikation nach 2,38 Minuten ein (Ilkiw et al. 1996).

Nach intramuskulärer Injektion von 0,2 mg/kg KM bei Hunden wird Midazolam rasch absorbiert und schon nach $7,8 \pm 2,4$ Minuten treten maximale Plasmakonzentrationen auf (Schwartz et al. 2012).

Die Bioverfügbarkeit, nach oraler Applikation, liegt wegen eines deutlichen First-Pass-Effekts bei nur 31 – 72 %, obwohl das Midazolam gut absorbiert wird. Schwartz et al. (2012) zeigen, dass die Bioverfügbarkeit nach intramuskulärer Applikation von 0,2 mg/kg KM Midazolam 50 ± 16 % beträgt. Das Verteilungsvolumen bei einem Hund nach intravenöser Applikation von 0,2 mg/kg KM ist $0,68 \pm 0,33$ l/kg (Schwartz et al. 2012). Die Blut-Hirn-Schranke wird schnell penetriert (Plumb 2011).

Midazolam wird in der Leber zum α -Hydroxy-Midazolam abgebaut, ein Metabolit, der nur geringe pharmakologische Aktivität besitzt. Diese Wirkung kann aber wegen der sehr kurzen Wirkungsdauer vernachlässigt werden (Erhardt et al. 2011; Plumb 2011).

Die Eliminationshalbwertszeit beim Hund beträgt für Midazolam nach intramuskulären Applikation von 0,2 mg/kg KM $27,4 \pm 12,1$ Minuten. Midazolam wird primär über den Urin, aber auch zu rund 10 % über die Faeces ausgeschieden. Die Clearance beträgt bei 0,2 mg/kg KM Midazolam nach intravenöser Gabe $10,1 \pm 1,9$ ml/min/kg (Schwartz et al. 2012).

2.6.1.4 Klinischer Einsatz

Midazolam kann zur Prämedikation einer Anästhesie, als Antikonvulsans im Status epilepticus oder bei Tetanus verwendet werden. Mit der alleinigen Anwendung von Midazolam wird keine Analgesie erreicht (Pieri 1983).

Die Tiere reagieren sehr individuell und es können sogar Erregungszustände als adverse Reaktionen auftreten. Midazolam sollte daher für eine gute Sedation immer mit einem Opioid kombiniert werden. Dosierungen für Hunde und Katzen werden mit 0,1 – 0,3 mg/kg KM intravenös angegeben (Carroll 1999; Erhardt et al. 2011; Plumb 2011).

Midazolam potenziert die Wirkungen verschiedener hypnotischer Wirkstoffe (Pieri et al. 1981; Raekallio et al. 1998). Die Kombination von Midazolam mit einem α_2 -Adrenorezeptoragonisten führt zu einer tiefen Sedation mit guter Muskelrelaxation (Hayashi et al. 1994). Zusätzlich kann die Dosis des α_2 -Adrenorezeptoragonisten reduziert werden, was dazu führt, dass weniger Nebenwirkungen des α_2 -Adrenorezeptoragonisten auftreten (Nishimura et al. 1993).

Midazolam eignet sich in Kombination mit verschiedenen Opioiden, Imidazolen, Benzodiazepinen, Propofol, Xylazin oder Ketamin zur Prämedikation vor einer Anästhesie, wodurch sich die Dosis der Anästhetika reduziert und die MAC (Minimale Alveoläre Konzentration) von Inhalationsanästhetika gesenkt werden kann. Hier werden ebenfalls Dosierungen von 0,1 - 0,3 mg/kg KM bei intravenöser Applikation angegeben (Hall et al. 1988; Erhardt et al. 2011).

Benzodiazepine alleine führen zu keinem anästhetischen Zustand. Midazolam kann aber in Kombination mit Ketamin zur Anästhesie oder deren Einleitung verwendet werden. Zu diesem Zwecke kann das wasserlösliche Midazolam mit Ketamin in einer Mischspritze verabreicht werden. Midazolam hemmt die ZNS-Exzitationen des Ketamins und verhindert den Muskelhypertonus. Weiterhin kann Midazolam in der Anästhesie mit Opioiden, α_2 -Adrenorezeptoragonisten oder auch mit Propofol verwendet werden.

In Kombination ist eine deutliche Dosisreduktion möglich. Dosierungen von 0,1 - 0,5 mg/kg KM bei intravenöser und intramuskulärer Applikation sind beschrieben (Erhardt et al. 2011; Plumb 2011).

Im Status epilepticus kann Midazolam intravenös oder intramuskulär verabreicht werden. In der Literatur werden ähnliche Dosierungen von 0,2 – 0,4 mg/kg KM angegeben (Plumb 2011).

3 Material und Methoden

3.1 Patientengut

In die prospektive, randomisierte und geblindete Studie sind 40 Hunde eingeschlossen, die im Klinikum Veterinärmedizin, Klinik für Kleintiere, Chirurgie, der Justus-Liebig-Universität Gießen im Zeitraum Dezember 2010 bis Oktober 2011 zur Arthroskopie des Ellbogens- (n=34), des Schulter- (n=5) oder des Kniegelenkes (n=1) vorstellig werden. Diese 40 Patienten sind Hunde unterschiedlicher Rassen, sowohl männliche als auch weibliche Tiere mit einem Körpergewicht zwischen 16 kg und 51,2 kg (Abbildung 2).

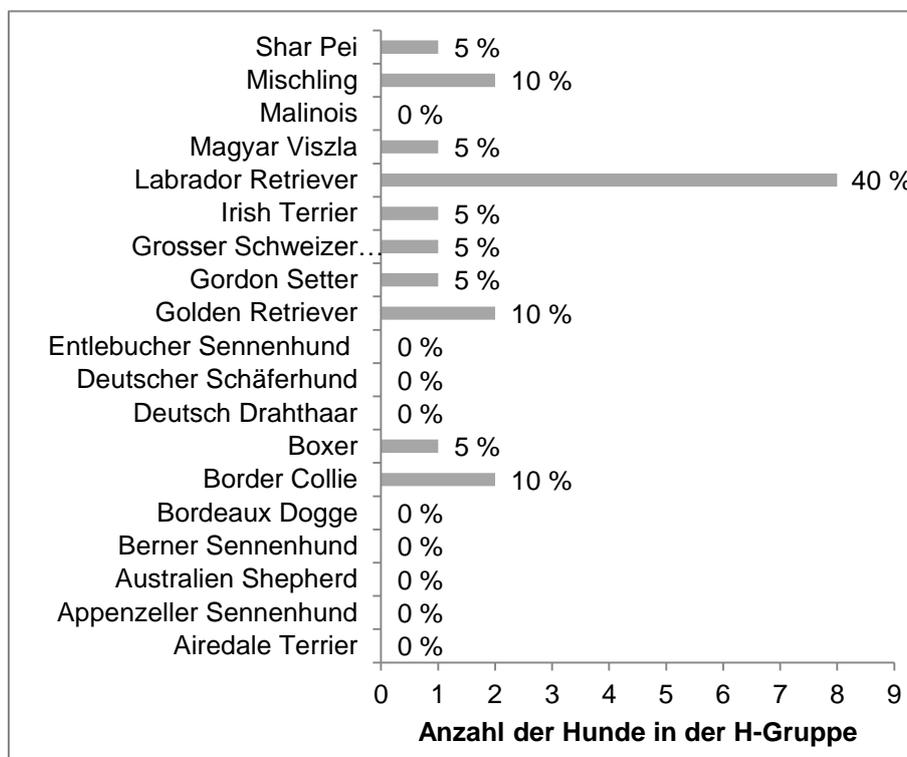
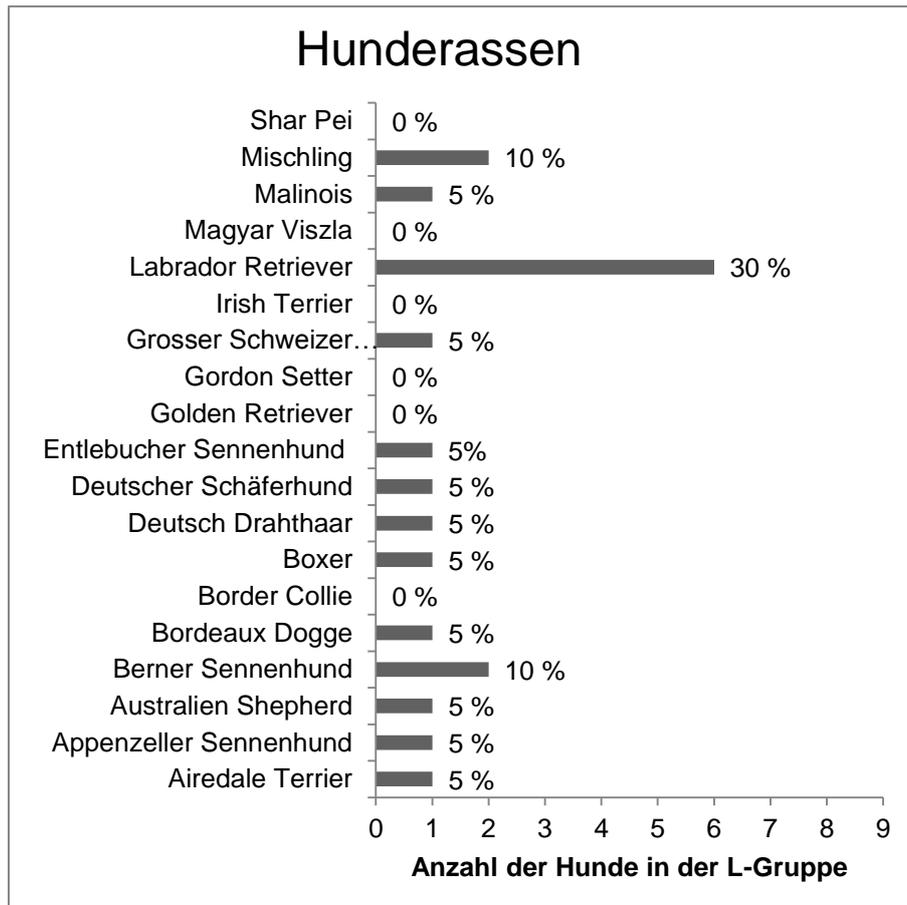


Abbildung 1: Absolute und relative [%] Häufigkeiten der Hunderassen in der L-Gruppe und in der H-Gruppe.

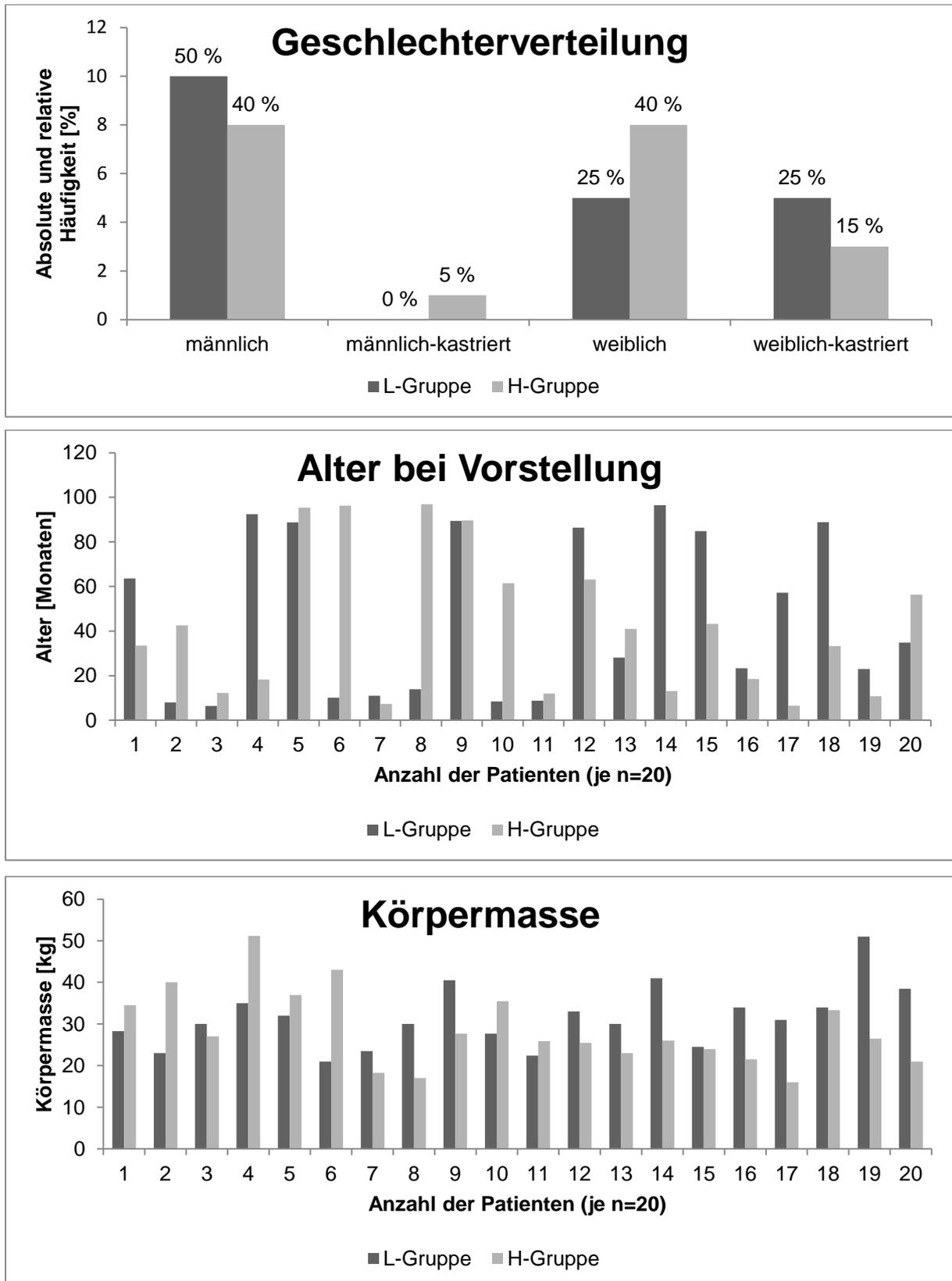


Abbildung 2: Absolute und relative [%] Geschlechterverteilung, absolute Verteilung des Alters [Monaten] und des Körpermasse [kg] der Patienten, die in die Studie einbezogen wurden.

Die Hunde zeigen bei der klinischen Untersuchung keine von der Norm abweichenden Befunde, erfüllen also ein Einschluss-Kriterium der Studie indem sie der ASA-Klassifikation I oder II zugeordnet werden können (Tabelle 8). Die Einteilung in die ASA-Gruppen I oder II erfolgt aufgrund des Alters der Patienten und der routinemäßig in der Klinik für Kleintiere, Chirurgie, der Justus Liebig Universität Gießen durchgeführten präanästhetischen Untersuchung. Dabei werden die Herzfrequenz, Atemfrequenz, Schleimhautfarbe, kapilläre Füllungszeit, Hautturgor, Körpertemperatur, Konstitution und das Verhalten beurteilt und dokumentiert und der Patient anhand dieser Parameter einer der beiden Gruppen zugeordnet. Hunde in der ASA-Klassifikation II sind klinisch unauffällig, aber älter als 5 Jahre. Ausgeschlossen von der Untersuchung werden Hunde, die den Körpergewichtsbereich von 16 – 51,2 kg unter- bzw. überschreiten, ebenso Tiere, die klinisch auffällig oder älter als 8 Jahre sind und somit nicht mehr in die ASA-Klassifikation II fallen.

Tabelle 8: Präanästhetische Risikoeinschätzung (modifiziert nach ASA 1979, Sawyer et al. 1982, Erhardt et al. 1988, Gilroy et al 1992, Erhardt et al. 2002).

ASA-Klasse und Allgemeinzustand	Alter	Klinischer Status	Beispiele
I „sehr gut“	6 Wochen bis 5 Jahre	organisch gesund, klinisch unauffällig	alle kosmetischen Operationen Ovariohysterektomie/ Kastration
II „gut“	< 6 Wochen > 5 Jahre	geringe klinische oder organische Veränderungen	leichte Verletzungen
III „mäßig“	< 3 Wochen > 8 Jahre	deutliche klinische/organische Veränderungen	Trauma, Herz, Atmung, Anämie
IV „schlecht,“	< 3 Tage > 10 Jahre	schwere organische Schäden, schlechte Vitalfunktionen	Pneumothorax, Schock, ständiges Erbrechen
V „moribund,“		akute Lebensgefahr, schwere organische Schäden	Leberzirrhose, Schock-Endstadium, Hyperthermie
VI „zunehmend schlecht, Notfall,“		akute Lebensgefahr! chirurgischer Notfall	innere Blutungen

3.2 Gruppeneinteilung

Es werden aus diesen Hunden zwei Untersuchungsgruppen gebildet. Die Hunde werden randomisiert und geblindet einer der beiden Gruppen zugeordnet.

Die Levomethadon-Gruppe (L-Gruppe) bekommt zur Prämedikation, Midazolam i.v. und zur Einleitung und Erhaltung der Anästhesie Propofol i.v.. Im Operationssaal erfolgt die Gabe von Levomethadon i.v. nach Lagerung für den operativen Eingriff und den Anschluss an einen Anästhesie-Monitor.

Die Hydromorphon-Gruppe (H-Gruppe) bekommt zur Prämedikation, Midazolam i.v. und zur Einleitung und Erhaltung der Anästhesie Propofol i.v.. Im Operationssaal erfolgt die Gabe von Hydromorphon i.v. nach Lagerung für den operativen Eingriff und Anschluss an einen Anästhesie-Monitor.

3.3 Vorbereitung des Patienten für die Anästhesie

Der Patient erhält in einer ruhigen Umgebung, eine 18 G Braunüle¹ in die linke bzw. rechte Vena saphena Hunde die zur Arthroskopie des Kniegelenkes vorgestellt werden, bekommen eine 18 G Braunüle¹ in die rechte bzw. linke Vena cephalica antebrachii eingelegt. Die Braunüle wird mit einer Verlängerung und einem Dreiwegehahn versehen und fixiert.

3.4 Narkoseeinleitung

Die Hunde der L-Gruppe erhalten zur Einleitung der Narkose $0,5 \pm 0,006$ mg/kg KM Midazolam² i.v. und einen Bolus $4 \pm 0,006$ mg/kg KM Propofol 1%³ i.v.. Die Anästhesie wird mit $25 \pm 0,162$ mg/kg/h Propofol 1% i.v. mittels Perfus⁴ bis zur Opioid-Gabe aufrechterhalten. Danach wird die Propofol-Dosis auf 17 mg/kg/h reduziert.

¹ VasoVet[®], B. Braun Vet Care GmbH, Tuttlingen, Deutschland

² Midazolam B. Braun 5mg/ml Injektionslösung, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland

³ PropoFlo Vet 10 mg, Albrecht GmbH, Aulendorf, Deutschland

⁴ Perfusor compact S, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland

Ebenfalls bei Narkoseeinleitung werden $4,4 \pm 0,062$ mg/kg KM Carprofen⁵ zur postoperativen Analgesie und $50 \pm 0,092$ mg/kg KM Ampicillin⁶ zur perioperativen antibiotischen Therapie verabreicht. Die Zeitpunkte der einzelnen Applikationen werden notiert.

Die Hunde der H-Gruppe erhalten zur Einleitung der Narkose $0,5 \pm 0,011$ mg/kg KM Midazolam² i.v. und einen Bolus $4 \pm 0,006$ mg/kg KM Propofol 1%³ i.v.. Die Anästhesie wird mit $25 \pm 0,397$ mg/kg/h Propofol 1% i.v. mittels Perfusor⁴ bis zur Opioid-Gabe aufrechterhalten. Danach wird die Propofol-Dosis auf 17 mg/kg/h reduziert.

Ebenfalls bei Narkoseeinleitung werden $4,4 \pm 0,046$ mg/kg KM Carprofen⁵ zur postoperativen Analgesie und $50 \pm 0,1$ mg/kg KM Ampicillin⁶ zur perioperativen antibiotischen Therapie verabreicht. Die Zeitpunkte der einzelnen Applikationen werden notiert.

Der Patient wird kurze Zeit nach der Narkoseeinleitung orotracheal mittels 10 mm Endotrachealtubus⁷ intubiert.

3.5 Arterielle Blutdruckmessung

Zur routinemäßig, im Hause üblichen, Messung des arteriellen Blutdruckes im Operationssaal wird am narkotisierten Patienten ein 22 G Katheter der Firma Braun¹ in die Arteria pedis dorsalis der rechten bzw. linken Hintergliedmaße gelegt. Auch dieser Katheter wird mit einer Verlängerung und einem Dreiwegehahn versehen und gut fixiert. Die Messung des arteriellen Blutdrucks erfolgt ausschließlich während der Operation.

3.6 Diagnostische Untersuchungen mittels Computertomografie und Magnetresonanztomografie

Anschließend erfolgt eine computertomografische Untersuchung der zu arthroskopierenden Ellbogen- bzw. Schultergelenke. Im Fall einer Arthroskopie des Kniegelenkes wird eine magnetresonanztomografische Untersuchung durchgeführt.

Nach dieser Untersuchung wird der Patient in der OP-Vorbereitung geschoren, desinfiziert und anschließend in den Operationssaal verbracht.

⁵ Rimadyl®, Pfizer GmbH, Berlin, Deutschland

⁶ Ampicillin-ratiopharm® 2,0 g, Ratiopharm GmbH, Ulm, Deutschland

⁷ Endotrachealtubus "Murphy" mit Ballon, Medicoplast International GmbH, Illingen, Deutschland

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

Im Operationssaal wird der Patient, je nach Art des geplanten arthroskopischen Eingriffs, gelagert und an das Narkosegerät⁸ sowie an den Anästhesie-Monitor⁹ angeschlossen. Dem narkotisierten Hund wird während der Messungen Sauerstoff mit einem Flow von 1000 ml/min zugeführt. Ein EKG wird mittels einer Ösophagus-Sonde Vet/ESig™¹⁰, die Körperinnentemperatur mittels einer in die Ösophagus-Sonde integrierten Temperatursonde abgeleitet bzw. gemessen. Desweiteren werden Pulsoximetrie, Kapnografie, und die invasive arterielle und nicht-invasive Blutdruckmessung an den Überwachungs-Monitor Advisor[®] angeschlossen.

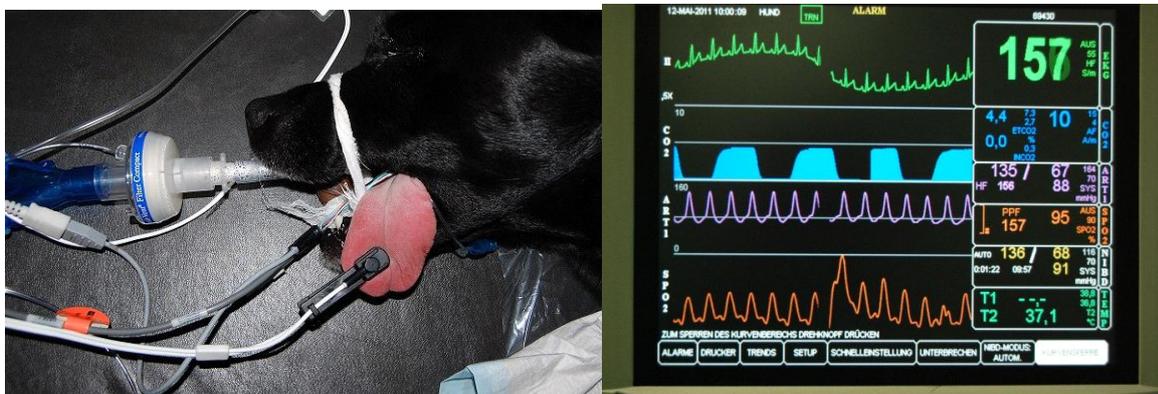


Abbildung 3: Intubierter Patient angeschlossen an das Narkosegerät und den Überwachung-Monitor Advisor[®] mit EKG-, Puls-, Blutdruck- und Atemaufzeichnung

3.8 Durchführung

Unmittelbar nach Anschluss des Patienten an Narkosegerät und Überwachungs-Monitor, werden die Basiswerte zum Zeitpunkt 0 abgelesen und dokumentiert. Herz- und Atemfrequenz, Sp O₂, ET CO₂, invasive Blutdrücke und die Temperatur werden kontinuierlich alle 60 Sekunden ab dem Zeitpunkt 0 vom Überwachungs-Monitor Advisor[®] digital aufgezeichnet. Der nicht-invasive Blutdruck wird ebenfalls vom Überwachungs-Monitor

⁸ Stephan Protec Respirator ABV-U, Stephan GmbH Medizintechnik, Gackenbach, Deutschland

⁹ Advisor[®] Vital Signs Monitor, SurgiVet, Smith Medical, Waukesha, USA

¹⁰ Ösophagus-Sonde Vet/ESig™ 24 long18F3 Electrode Spacing, HESKA™, Loveland, Colorado, USA

Advisor[®] alle 5 Minuten digital aufgezeichnet (Tabelle 9). Als Zeitpunkt 0 wird der Wert unmittelbar vor Injektion eines der beiden Opiode definiert. Nach Dokumentation der Basiswerte erhalten die Patienten der L-Gruppe $0,5 \pm 0,001$ mg/kg KM Levomethadon¹¹ als Bolus i.v. bzw. die Patienten der H-Gruppe $0,2 \pm 0,012$ mg/kg KM Hydromorphon¹² (Abbildung 4) als Bolus i.v. zum Zeitpunkt 1 injiziert. Es wird eine mittlere Levomethadon-Dosis gewählt, die vom Hersteller Intervet empfohlen wird. In der angloamerikanischen Literatur wird für Hydromorphon bei schmerzhaften Eingriffen eine Dosis von 0,2 mg/kg KM empfohlen. Nach ca. 10 Minuten wird das Operationsfeld desinfiziert und daran anschließend der Patient vom Operateur steril abgedeckt. Unmittelbar danach beginnt der arthroskopische Eingriff. Die Spontanatmung bzw. die maschinell-kontrollierte Beatmung über das Narkosegerät, werden als Atemzugvolumen bzw. maximaler Beatmungsdruck ebenfalls dokumentiert.

Tabelle 9: Erfasste Parameter des Überwachungs-Monitors Advisor[®].

Parameter	Größe
Zeit	min
EKG Pulsfrequenz	/min
SpO ₂	%
SpO ₂ Pulsfrequenz	/min
IBP systolisch	mmHg
IBP diastolisch	mmHg
IBP mittlerer	mmHg
IBP Pulsfrequenz	/min
Temperatur	°C
NIBP systolisch	mmHg
NIBP diastolisch	mmHg
NIBP mittlerer	mmHg
NIBP Pulsfrequenz	/min
ETCO ₂	%
INCO ₂	%
CO ₂ Beatmungsfrequenz	/min

¹¹ L-Polamivet[®], Levomethadon-Hydrochlorid 2,500 mg/Fenpipramid-Hydrochlorid 0,125 mg/ml, Intervet Deutschland GmbH, Unterschleißheim, Deutschland

¹² Palladon[®] injekt 10 mg/ml, Mundipharma GmbH, Limburg/Lahn, Deutschland



Abbildung 4: Levomethadon als L-Polamivet® (links) bzw. Hydromorphon als Palladon® (rechts).

Gleichzeitig wird die Propofol-Dosis (1 %ige Lösung) von 25 mg/kg/h auf 17 mg/kg/h, reduziert. Zeigt der Patient im Vorfeld eine Atemdepression, so wird die Propofol-Dosis auf 15 ml/kg/h reduziert. Wird die Spontanatmung nach Gabe des Opioids eingestellt, wird maschinell-kontrolliert beatmet.

Sinkt die Herzfrequenz unter 60 Schläge/Minute oder besteht eine andere Indikation, wird bei beiden Untersuchungsgruppen $0,01 \pm 0,001$ mg/kg KM Atropin¹³, als Anticholinergikum, verabreicht. Ist keine Steigerung der Herzfrequenz zu verzeichnen, erfolgt eine zweite bzw. eine dritte Applikation Atropin in einer Dosis von 0,01 mg/kg KM. Die Verabreichung wird ebenfalls dokumentiert.

Verfällt der Patient während des operativen Eingriffes in einen weniger tiefen hypnotischen Zustand (beginnender Lidreflex, nicht wegrotierte Bulbi, einsetzende Spontanatmung, Erhöhung der Herzfrequenz), wird die Propofol-Dosis erhöht bzw. ein Propofol-Bolus appliziert. Auch dieses wird im Narkoseprotokoll dokumentiert. Der Propofol-Perfusor wird mit Beendigung der Arthroskopie abgestellt und der Zeitpunkt dokumentiert. Die Aufzeichnungen am Überwachungs-Monitor Advisor® werden so lange fortgeführt, bis der Patient eine sichere eigenständige Atmung zeigt.

Die perioperative Flüssigkeitszufuhr beträgt 10 ml/kg/h Vollelektrolytlösung¹⁴ i.v..

¹³ Atropinsulfat B. Braun 0,5 mg/ml, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland

¹⁴ Sterofundin®, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland

Die Zeit bis zur Wiederkehr des Schluckreflexes, die Zeit bis zur Brust-Bauch-/Seitenlage sowie weitere Beobachtungen wie Unruhe, Exzitationen, Erbrechen oder Ähnliches werden nach Verlassen des Operationssaal notiert.

3.9 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Ergebnisse und ein Teil der Erstellung der grafischen Abbildungen im Rahmen der Ergebnisinterpretation erfolgt auf den Rechnern des lokalen Rechnernetzwerk der Arbeitsgruppe für Biomathematik und Datenverarbeitung des Fachbereiches Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Giessen. Die statistischen Auswertungen werden unter Verwendung des Statistikprogrammpakets BMDP/Dynamic, Release 8.1, durchgeführt (Dixon 1993). Die Erstellung der grafischen Abbildungen erfolgt an einem Personal Computer mit den Programmen SigmaPlot 8.0, Statistiksoftware R und Excel 2010 (Statistiksoftware R; SigmaPlot 2002; Microsoft® Excel 2010).

Darüber hinaus werden Liniendiagramme mit der Standardabweichung der einzelnen Messpunkte erstellt.

Die Untersuchung der Zusammenhänge erfolgt mit Hilfe von Korrelations- bzw. Regressionsanalysen mit dem Programm BMDP6D unter Angabe des Korrelationskoeffizienten (r) und des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman (r_s).

Zur Beschreibung der Daten wurden bei quantitativen Merkmalen arithmetische Mittelwerte (\bar{x}), Standardabweichungen (s), Minima (x_{\min}), Maxima (x_{\max}) und Stichprobenumfänge (n) berechnet und tabellarisch wiedergegeben. Aufgrund der Nicht-Normalverteilung der Daten wird hier der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test angewendet. Eine logarithmische Transformation der Daten bringt bei der Art der Datenverteilung keinen weiteren Vorteil. Zur Beschreibung von semiquantitativen, ordinalen Parametern mit einem hohen Anteil an Rangbindungen wird im Zweigruppenvergleich der exakte Wilcoxon-Mann-Whitney-Test angewendet und für die qualitativen, nicht ordinalen Parameter der exakte Fisher-Freeman-Halton-Test mit dem Programm „StatXact“.

Zur statistischen Auswertung der mehrfach erhobenen Merkmale und der Veränderung der Variablen über den Zeitverlauf in Bezug auf die Einflüsse der Gruppe und der Zeit wird eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholungen im Faktor Zeit mit dem Programm BMDP2V durchgeführt.

Material und Methoden

Bei fehlenden Messwerten wird der Wald-Test angewendet. Die Operationsdauer, also der Untersuchungszeitraum je Patient und Gruppe, ist sehr variabel. In die Varianzanalyse werden daher die Zeitpunkte 0 – 89 einbezogen.

Bei signifikantem Resultat werden die Gruppen anschließend paarweise mit dem Tukey-Verfahren verglichen (Sachs 2004).

Das Signifikanzniveau wird für alle Tests mit $\alpha = 0,05$ festgelegt. Daraus ergibt sich, dass signifikante Ergebnisse bei $p \leq 0,05$ vorliegen. Zur Beschreibung der Signifikanzen werden zusätzlich die Begriffe hoch-signifikant für $p \leq 0,001$, signifikant für $0,01 \geq p > 0,001$, schwach-signifikant für $0,05 \geq p > 0,01$ und nicht-signifikant für $p > 0,05$ verwendet.

4 Ergebnisse

4.1 Patientengut

In beide Gruppen der Studie werden je 20 Hunde einbezogen. Diese Patienten sind zwischen 193 (6,4 Monate) und 2907 (96,9 Monate) Tage alt und haben ein Gewicht von 16,0 bis 51,2 kg. Patienten mit der Geburtsangabe „MM und JJ“ wurden grundsätzlich mit dem Geburtsdatum „01.MM.JJ“ in die Studie eingeschlossen, sodass es bei drei der Patienten rechnerisch zum Überschreiten des maximalen Alters von 8 Jahren kommt. Diese Patienten werden trotzdem in die Studie eingeschlossen.

In der L-Gruppe beträgt das mittlere Alter $1385,6 \pm 1081$ Tage ($46,2 \pm 36,0$ Monate) und die Hunde haben ein mittleres Gewicht von $31,5 \pm 7,39$ kg KM.

In der H-Gruppe beträgt das mittlere Alter $1278,2 \pm 960,61$ Tage ($42,6 \pm 32,0$ Monate) und die Hunde haben ein mittleres Gewicht von $28,7 \pm 9,22$ kg KM. Diese Patientendaten sind quantitative Parameter und im Zweigruppenvergleich wird aufgrund der Nicht-Normalverteilung der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test angewendet und zur Berechnung herangezogen (Tabelle 10).

Tabelle 10: Alter und Gewicht der Patienten je Gruppe.

	Gruppe	Anzahl [n]	Mittel- wert $[\bar{x}]$	Standard- abweichung [SD]	Minimum	Maximum	p-Wert
Alter [Tagen]	L-Gruppe	20	1385,55	1081	193	2893	0,94
	H-Gruppe	20	1278,25	960,61	196	2907	
Gewicht [kg KM]	L-Gruppe	20	31,52	7,4	21	51	0,23
	H-Gruppe	20	28,7	9,22	16	51,2	

Es sind Hunde unterschiedlicher Rassen vertreten (Abbildung 1). Der Labrador Retriever dominiert in beiden Gruppen (Levomethadon $n = 6$ / Hydromorphon $n = 8$). Da der Fragmentierte Processus coronoideus medialis ulnae eine rassetypische Erkrankung der Retriever ist, entspricht diese Verteilung der Erwartung. 18 Hunde sind männlich, 1 ist männlich-kastriert, 13 sind weiblich und 8 sind weiblich-kastriert (Abbildung 2).

4.2 Allgemeine Patientendaten

Die Operationsdauer beträgt in der L-Gruppe im Mittel $91,05 \pm 35,77$ Minuten und in der H-Gruppe $72,95 \pm 40,57$ Minuten und variiert je nach Operationsart und Erfahrung des Operateurs. Die Operationsdauer in der H-Gruppe ist zwar im Mittel etwas kürzer, hat aber die höhere Standardabweichung. Im Zweigruppenvergleich gibt es hinsichtlich der Operationsdauer ($p = 0,1197$) keinen statistisch signifikanten Unterschied (Tabelle 11).

Die Anästhesiedauer zwischen den beiden Gruppen unterscheidet sich ebenfalls nicht. Als Anästhesiedauer ist das Zeitintervall vom Intubations- bis zum Extubationszeitpunkt definiert. In der L-Gruppe liegt die Anästhesiedauer im Mittel bei $187,7 \pm 40,55$ Minuten und in der H-Gruppe bei $172,0 \pm 42,47$ Minuten. Auch hier ist die Anästhesiedauer in der H-Gruppe im Durchschnitt kürzer und die Standardabweichung höher. Im Zweigruppenvergleich mit $p = 0,1941$ zeigt sich kein signifikanter Unterschied (Tabelle 11).

Keine signifikanten Unterschiede ergeben die untersuchten Zeitintervalle zwischen der Gabe von Levomethadon bzw. Hydromorphon bis zum Operationsbeginn und zum Operationsende (Tabelle 11).

Dies gilt entsprechend für die Zeitintervalle zwischen der Levomethadon- bzw. Hydromorphon-Gabe bis zum Beginn bzw. Ende der maschinellen Beatmung (Tabelle 11).

Diese Patientendaten sind ebenfalls quantitative Parameter und im Zweigruppenvergleich aufgrund der Nicht-Normalverteilung wird der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test angewendet und zur Berechnung herangezogen.

Ergebnisse

Tabelle 11: Operations- und Anästhesiedauer, Zeitintervalle von Levomethadon- bzw. Hydromorphon-Gabe bis zum Operationsbeginn und Ende, Zeitintervalle Beginn bzw. Ende der maschinellen Beatmung seit Levomethadon- bzw. Hydromorphon-Gabe [Minuten].

	Gruppe	Anzahl [n]	Mittelwert \bar{x}	Standardabweichung [SD]	Minimum	Maximum	p-Wert
OP-Dauer [min]	L-Gruppe	20	91,05	35,77	38,0	171,0	0,12
	H-Gruppe	20	72,95	40,57	21,0	158,0	
Anästhesiedauer [min]	L-Gruppe	20	187,7	40,55	113,0	270,0	0,19
	H-Gruppe	20	172,0	42,47	120,0	295,0	
L/H-Gabe bis OP-Start [min]	L-Gruppe	20	14,0	6,20	5,0	31,0	0,10
	H-Gruppe	20	16,7	5,73	6,0	27,0	
L/H-Gabe bis OP-Ende [min]	L-Gruppe	20	105,05	35,27	51,0	182,0	0,16
	H-Gruppe	20	89,65	42,19	28,0	172,0	
Beginn maschinelle Beatmung [min]	L-Gruppe	20	1,25	0,55	1,0	3,0	0,86
	H-Gruppe	20	1,25	0,64	0,0	3,0	
Ende maschinelle Beatmung [min]	L-Gruppe	20	116,95	35,35	61,0	194,0	0,10
	H-Gruppe	20	99,55	41,89	41,0	185,0	

Ergebnisse

Die untersuchten Zeitintervalle von Narkoseeinleitung bis zur Intubation, Levomethadon- bzw. Hydromorphon-Gabe, Operationsbeginn und Operationsende, sowie Beginn und Ende der maschinellen Beatmung ergaben zwischen den jeweiligen Gruppen keinen signifikanten Unterschied (Tabelle 12).

Hier wird ebenfalls im Zweigruppenvergleich aufgrund der Nicht-Normalverteilung der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test angewendet und zur Berechnung herangezogen.

Tabelle 12: Intubationszeitpunkt, Zeitpunkt von Levomethadon/Hydromorphon-Gabe, Operationsbeginn und Operationsende seit Narkoseeinleitung [Minuten].

	Gruppe	Anzahl [n]	Mittelwert [x̄]	Standardabweichung [SD]	Minimum	Maximum	p-Wert
In-tubationszeitpunkt [min]	L-Gruppe	20	2,8	1,58	1,0	7,0	0,07
	H-Gruppe	20	3,95	2,26	2,0	10,0	
Zeitpunkt L/H-Gabe [min]	L-Gruppe	20	60,05	14,72	41,0	98,0	0,70
	H-Gruppe	20	61,05	17,57	27,0	93,0	
OP-Start [min]	L-Gruppe	20	74,05	16,33	48,0	111,0	0,26
	H-Gruppe	20	77,75	15,69	43,0	107,0	
OP-Ende [min]	L-Gruppe	20	165,1	42,67	94,0	259,0	0,26
	H-Gruppe	20	150,7	44,62	89,0	265,0	

Ergebnisse

Die Untersuchungen nach Operationsende bezüglich des Zeitintervalls zwischen Levomethadon- bzw. Hydromorphon-Gabe bis zum Einsetzen von Spontanatmung, Lidreflex, Extubation bzw. Schluckreflex, Kopfheben und Brustbauchlage ergeben keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen.

In der H-Gruppe ist insgesamt der Mittelwert niedriger als in der L-Gruppe. Demgegenüber ist die Standardabweichung in der H-Gruppe insgesamt höher (Tabelle 13).

Zur statistischen Berechnung der quantitativen Parameter im Zweigruppenvergleich wird hier der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test angewendet und zur Berechnung herangezogen.

Tabelle 13: Einsetzen von Spontanatmung, Lidreflex, Extubation/Schluckreflex, Kopfheben und Brust-Bauchlage seit Levomethadon- bzw. Hydromorphon-Gabe [Minuten].

	Gruppe	Anzahl [n]	Mittelwert \bar{x}	Standardabweichung [SD]	Minimum	Maximum	p-Wert
Spontanatmung [min]	L-Gruppe	20	125,85	34,18	68,0	194,0	0,10
	H-Gruppe	20	107,8	39,96	47,0	190,0	
Lidreflex [min]	L-Gruppe	20	117,0	36,33	57,0	185,0	0,16
	H-Gruppe	20	99,75	41,88	38,0	185,0	
Extubation/Schluckreflex [min]	L-Gruppe	20	130,45	34,19	72,0	198,0	0,17
	H-Gruppe	20	114,9	41,43	50,0	207,0	
Kopfheben [min]	L-Gruppe	20	146,65	35,17	91,0	201,0	0,08
	H-Gruppe	20	125,65	44,81	60,0	242,0	
Brust-/Bauchlage [min]	L-Gruppe	20	159,3	39,14	92,0	222,0	0,10
	H-Gruppe	20	137,6	46,31	66,0	247,0	

Ergebnisse

Während der präanästhetischen Untersuchung und Risikoeinschätzung wird das Verhalten zum Zeitpunkt der Untersuchung verglichen. Daraus ergibt sich die Einteilung der Patienten in 4 Kategorien. Die Hunde jeder Gruppe werden in die Kategorien ruhig / nicht ängstlich und gering-, mittel-, und hochgradig aufgeregt bzw. ängstlich eingeteilt. Als semiquantitativer, ordinaler Parameter wird hier im Zweigruppenvergleich der exakte Wilcoxon-Mann-Whitney-Test verwendet. Das Verhalten zum Zeitpunkt der präanästhetischen Untersuchung unterscheidet sich zwischen den beiden Gruppen nicht-signifikant ($p = 0,915$) (Tabelle 14).

Tabelle 14: Verteilung und Anzahl der Patienten in 4 Kategorien des Verhaltens zum Zeitpunkt der präanästhetischen Untersuchung ($p = 0,915$).

Gruppe	keine Aufregung	ggr. Aufregung	mgr. Aufregung	hgr. Aufregung	Anzahl Hunde
Levomethadon	6	4	6	4	20
Hydromorphon	5	8	2	5	20

In der Aufwachphase wird der Grad der Unruhe miteinander verglichen. Dabei werden die Patienten wieder in 4 Kategorien eingeteilt. Die Hunde jeder Gruppe werden in die Kategorie ruhig / keine Unruhe und gering-, mittel-, und hochgradig unruhig eingeteilt. Ruhig / keine Unruhe bedeutet, dass der Patient während der Aufwachphase bis zur Brust- Bauchlage kein Jammern, Heulen, Wimmern, Bellen oder ähnliches zeigt. Als semiquantitativer, ordinaler Parameter wird hier im Zweigruppenvergleich der exakte Wilcoxon-Mann-Whitney-Test verwendet. Der Grad der Unruhe während der Aufwachphase ist zwischen den beiden Gruppen hoch-signifikant unterschiedlich mit $p < 0,0001$. In der H-Gruppe zeigen 17 von 20 Patienten keine Unruhe, nur 3 Patienten sind geringgradig unruhig. Demnach ist keiner der Hunde mittel- bzw. hochgradig unruhig. In der L-Gruppe zeigt zwar der größere Anteil der Patienten mit $n = 13$ eine nur geringgradige Unruhe, aber nur ein Hund äußert keine Unruhe. Immerhin 5 Hunde sind mittelgradig unruhig und einer ist hochgradig unruhig (Tabelle 15).

Tabelle 15: Verteilung und Anzahl der Patienten in 4 Kategorien des Grades der Unruhe während der Aufwachphase ($p < 0,0001$).

Gruppe	keine Unruhe	ggr. Unruhe	mgr. Unruhe	hgr. Unruhe	Anzahl Hunde
Levomethadon	1	13	5	1	20
Hydromorphon	17	3	0	0	20

Ergebnisse

Die Parameter Verhalten zum Zeitpunkt der präanästhetischen Untersuchung und der Grad der Unruhe in der Aufwachphase werden in Korrelation zu den „Sedations-Parametern“ Zeitpunkt des Einsetzens des Lidreflexes, Zeitpunkt der Extubation / Schluckreflex, Zeitpunkt des Kopfhebens und Zeitpunkt der Einnahme der Brust- / Bauchlage gesetzt. Mit Voranschreiten der Bewusstseinerlangung nimmt die Sedation ab. Ein Patient zum Zeitpunkt Einsetzen des Lidreflexes ist noch in einem Zustand sehr tiefer Sedation und die Bewusstseinerlangung ist noch nicht weit vorangeschritten. Im Gegensatz dazu ist ein Patient in Brust-/Bauchlage kaum oder nicht mehr sediert und bei vollem Bewusstsein. Um zu ermitteln, ob es zwischen diesen Parametern einen Zusammenhang gibt, wird eine Zusammenhangsanalyse getrennt nach den beiden Gruppen Levomethadon und Hydromorphon durchgeführt. In der Tabellen 16 und 17 ist der Korrelationskoeffizient (r), der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman (r_s) und die Signifikanz (p) angegeben.

Zwischen den Parametern Zeitpunkt Einsetzen des Lidreflexes, Zeitpunkt Extubation / Schluckreflex, Zeitpunkt Kopfheben und Zeitpunkt Brust- / Bauchlage und Verhalten zum Zeitpunkt der präanästhetischen Untersuchung bzw. Grad der Unruhe in der Aufwachphase, getrennt untersucht zwischen der L-Gruppe und H-Gruppe, kann kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden (Tab 16 und 17).

Im Zweigruppenvergleich zwischen Levomethadon und Hydromorphon existiert jedoch ein hoch-signifikanter Unterschied ($p < 0,0001$) zwischen der H-Gruppe und der L-Gruppe bezüglich des Grades der Unruhe während der Aufwachphase (Tab 15). In der Zusammenhangsanalyse konnte für die H-Gruppe kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Grad der Unruhe und den Sedations-Parametern Lidreflex, Extubation / Schluckreflex, Kopfheben und Brust- / Bauchlage gezeigt werden. Es ist die Aufwachphase vom Einsetzen des Lidreflexes bis zum Einnehmen der Brust-/Bauchlage bei den Patienten der H-Gruppe hoch-signifikant ($p < 0,0001$) ruhiger verlaufen.

Ergebnisse

Tabelle 15: Ergebnisse der Zusammenhangsanalyse zwischen Verhalten zum Zeitpunkt der präanästhetischen Untersuchung und Parametern Zeitpunkt bei Einsetzen des Lidreflexes, Zeitpunkt Extubation / Schluckreflex, Zeitpunkt Kopfheben und Zeitpunkt Brust- / Bauchlage.

	Gruppe	Korrelationskoeffizient [r]	Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman [r _s]	P-Wert
Verhalten vs. Lidreflex	L-Gruppe	0,131		0,58
	H-Gruppe	0,025	0,0623	0,79
Verhalten vs. Extubation/ Schluckreflex	L-Gruppe	0,049		0,84
	H-Gruppe	0,057	0,0156	0,95
Verhalten vs. Kopfheben	L-Gruppe	0,001		0,99
	H-Gruppe	0,063	-0,0195	0,94
Verhalten vs. Brust-/Bauchlage	L-Gruppe	0,075		0,76
	H-Gruppe	0,097	-0,0545	0,82
				0,69
			-0,0948	0,69

Tabelle 17: Ergebnisse der Zusammenhangsanalyse zwischen Grad der Unruhe während der Aufwachphase und Parametern Zeitpunkt bei Einsetzen des Lidreflexes, Zeitpunkt Extubation / Schluckreflex, Zeitpunkt Kopfheben und Zeitpunkt Brust- / Bauchlage.

	Gruppe	Korrelationskoeffizient [r]	Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman [r _s]	P-Wert
Unruhe vs. Lidreflex	L-Gruppe	0,026		0,91
	H-Gruppe	0,130	0,0223	0,93
Unruhe vs. Extubation/ Schluckreflex	L-Gruppe	0,087		0,59
	H-Gruppe	0,081	0,2310	0,33
Unruhe vs. Kopfheben	L-Gruppe	0,246		0,71
	H-Gruppe	0,039	0,0856	0,72
Unruhe vs. Brust-/Bauchlage	L-Gruppe	0,113		0,74
	H-Gruppe	0,018	0,1336	0,57
				0,30
				0,38
				0,87
				0,80
				0,64
				0,53
				0,94
				0,88

4.3 Propofol-Verbrauch

Die Narkoseeinleitung erfolgt mit Propofol 1%, als Bolus-Injektion mit 4 mg/kg KM intravenös. Die Anästhesie wird zunächst mit 25 mg/kg/h Propofol 1% intravenös mittels Perfusor bis zur Opioid-Gabe aufrechterhalten. Nach Applikation der zu untersuchenden Opioid Levomethadon bzw. Hydromorphon wird die Propofol-Dosis von 25 ml/kg/h auf 17 ml/kg/h reduziert. Zeigt der Patient im Vorfeld eine Atemdepression, so wird die Propofol-Dosis auf 15 ml/kg/h reduziert. Verfällt der Patient während des operativen Eingriffes in einen weniger tiefen hypnotischen Zustand, wird die Propofol-Dosis erhöht bzw. ein Propofol-Bolus appliziert. Die Dauertropfapplikation mittels Perfusor endet mit Beendigung der Operation. Die Gesamtdosis von der Einleitung bis zum Abstellen des Perfusors wird für jeden Patienten ermittelt. Der reine Propofol-Verbrauch von der Levomethadon- bzw. Hydromorphon-Applikation bis zum Abstellen des Perfusors wird für jeden Patienten ermittelt. Zur Berechnung dieser quantitativen Parameter und aufgrund der Nicht-Normalverteilung der Daten wird hier der Mann-Whitney-Test verwendet. Der absolute Propofol-Verbrauch in ml im Zweigruppenvergleich von Narkoseeinleitung bis zum Abstellen des Perfusors ist in der H-Gruppe mit $p = 0,0186$ signifikant niedriger als in der L-Gruppe. Im Mittel ist der Propofol-Verbrauch in der H-Gruppe mit 148,35 ml deutlich geringer als in der L-Gruppe mit 182,87 ml (Tabelle 18). Wird jedoch der Verbrauch in mg/kg/h je Patient umgerechnet, ist kein signifikanter Unterschied ($p = 0,1850$) zwischen den beiden Gruppen feststellbar (Tabelle 18). Betrachtet man allerdings den Untersuchungszeitraum zwischen Opioid-Gabe und Abstellen des Perfusors, also das Zeitintervall währenddessen die Opioiden den Verbrauch beeinflussen genauer, lässt sich hier sowohl bezüglich des absoluten Propofol-Verbrauchs in ml als auch im umgerechneten Verbrauch in mg/kg/h ein signifikanter bzw. hoch-signifikanter Unterschied mit $p = 0,0128$ und $p = 0,0007$ darstellen. In der H-Gruppe ist der Propofol-Verbrauch im Mittel mit $15,73 \pm 1,56$ mg/kg/h deutlich niedriger, als mit $18,29 \pm 3,55$ mg/kg/h in der L-Gruppe (Tabelle 18).

Ergebnisse

Tabelle 18: Ergebnisse der statistischen Auswertung Propofol-Verbrauch mit entsprechenden Zeitintervallen.

	Gruppe	Anzahl [n]	Mittelwert [\bar{x}]	Standardabweichung [SD]	Minimum	Maximum	p-Wert
Propofol-Verbrauch absolut [ml] (Einleitung – OP-Ende)	L-Gruppe	20	182,87	41,06	114,00	258,23	0,02
	H-Gruppe	20	148,35	50,84	71,62	269,21	
Propofol-Verbrauch [mg/kg/h] (Einleitung – OP-Ende)	L-Gruppe	20	22,02	2,31	19,65	29,43	0,19
	H-Gruppe	20	21,12	1,73	18,40	24,22	
Propofol-Verbrauch absolut [ml] (Opioid-Gabe – OP-Ende)	L-Gruppe	20	95,88	28,30	47,69	132,06	0,01
	H-Gruppe	20	70,06	44,07	16,10	194,93	
Propofol-Verbrauch [mg/kg/h] (Opioid-Gabe – OP-Ende)	L-Gruppe	20	18,29	3,55	15,42	30,26	0,0007
	H-Gruppe	20	15,73	1,56	12,94	19,79	

4.4 Atropin-Verbrauch

Untersucht wird, ob überhaupt eine Notwendigkeit zur Verabreichung von Atropin besteht, wie oft Atropin pro Patient, in welcher Gesamtdosis und zu welchem Zeitpunkt Atropin nach der Opioid-Gabe verabreicht wird. Im letzteren Fall werden nur die erste und die zweite Applikation berücksichtigt, da insgesamt die Anzahl der Patienten, welche eine dritte oder sogar vierte Applikation benötigen haben sehr gering und statistisch nicht auswertbar ist.

Zur Berechnung der semiquantitativen, ordinalen Parameter wird der exakte Wilcoxon-Mann-Whitney Test und für die quantitativen, nicht ordinalen Parameter der exakte Fisher-Freeman-Halton Test herangezogen. Für quantitative Parameter im Zweigruppenvergleich wird aufgrund der Nicht-Normalverteilung der Daten der Wilcoxon-Mann-Whitney Test verwendet.

In der L-Gruppe muss bei 17 von 20 Patienten Atropin eingesetzt werden. In der H-Gruppe haben alle 20 Patienten Atropin bekommen (Tabelle 19). Die Narkose kann also aufgrund der entstehenden Bradykardie nur bei 3 von 20 bzw. 40 Hunden ohne zusätzliche Atropin-Injektion durchgeführt werden. Im Zweigruppenvergleich liegt für die Fragestellung - ob Atropin verabreicht wurde oder nicht - kein signifikanter Unterschied vor ($p = 0,231$). Wird dieses Ergebnis aber weiter aufgeschlüsselt und hinsichtlich der Anzahl der Applikationen

Ergebnisse

pro Patient differenziert, liegt ein hoch-signifikanter Unterschied mit $p < 0,0001$ vor (Tabelle 19).

Betrachtet man die gesamte Untersuchungsperiode, so wird in der L-Gruppe insgesamt 24 Mal Atropin verabreicht, das ergibt im Durchschnitt 1,2 Anwendungen je Patient. Demgegenüber wird in der H-Gruppe insgesamt 46 Mal Atropin verabreicht, durchschnittlich also 2,30 Mal. Demzufolge ist die Notwendigkeit der Atropin-Verabreichung nahezu doppelt so hoch wie in der L-Gruppe (Tabelle 19).

In der L-Gruppe wird bei 3 Hunden kein Atropin verwendet, bei 12 Patienten einmal, bei 4 Patienten zweimal und bei 1 Patienten viermal Atropin verabreicht. In der H-Gruppe muss bei jedem Patienten Atropin angewendet werden. Bei 2 Patienten wird einmal, bei 11 Patienten zweimal, bei 6 Patienten dreimal und bei 1 Patienten viermal Atropin angewendet (Tabelle 19).

In der L-Gruppe wird eine Gesamtdosis pro Tier von $0,012 \pm 0,0089$ mg/kg KM und in der H-Gruppe eine Gesamtdosis pro Tier von $0,023 \pm 0,0073$ mg/kg KM eingesetzt. Entsprechend ist auch die Gesamtdosis in der H-Gruppe fast doppelt so hoch wie in der L-Gruppe. Es liegt ein hoch-signifikanter Unterschied mit $p = 0,0001$ vor (Tabelle 20).

Während des Untersuchungszeitraumes (Levomethadon- bzw. Hydromorphon-Gabe bis zur Spontanatmung) wird für jeden Patienten der Applikationszeitpunkt des Atropins notiert. Die erste Atropin-Applikation in der L-Gruppe erfolgt nach $55,71 \pm 30,69$ Minuten, demgegenüber in der H-Gruppe nach $19,7 \pm 27,34$ Minuten. Das Minimum in der L-Gruppe liegt bei 18 Minuten in der H-Gruppe bei 4 Minuten nach der Opioid-Gabe. Das Maximum ist in beiden Gruppen bei 125 Minuten nach Opioid-Gabe. 3 Patienten in der L-Gruppe benötigen kein Atropin. Im Zweigruppenvergleich liegt hier für die erste Applikation von Atropin ein hoch-signifikanter Unterschied mit $p < 0,0001$ vor (Tabelle 20).

Wird der gesamte Untersuchungszeitraum in Intervalle von je 15 Minuten unterteilt, so ist zuerkennen, dass in der L-Gruppe während der ersten 15 Minuten keiner der 20 Patienten Atropin verabreicht bekommt. Im Intervall 15 – 30 Minuten bekommen 4 von 20 Patienten erstmals Atropin, im Intervall 30 – 45 Minuten bekommen 5 von 20 Patienten das erste Mal Atropin und 8 von 20 Patienten bekommen nach über 45 Minuten das erste Mal Atropin.

In der H-Gruppe bekommen während den ersten 15 Minuten 14 von 20 Patienten erstmals Atropin verabreicht. Im Intervall 15 – 30 Minuten bekommen 2 von 20 Patienten das erste Mal Atropin, im Intervall 30 – 45 Minuten bekommen 3 von 20 Patienten das erste Mal Atropin und 1 von 20 Patienten bekommen nach über 45 Minuten das erste Mal Atropin (Tabelle 21).

Die zweite Verabreichung erfolgt in der L-Gruppe $100,4 \pm 9,26$ Minuten nach Opioid-Gabe. In der H-Gruppe $27,56 \pm 31,18$ Minuten nach Opioid-Gabe. Das Minimum liegt in der L-Gruppe bei 85,0 Minuten und das Maximum bei 110,0 Minuten. In der H-Gruppe liegen das Minimum

Ergebnisse

bei 6,0 Minuten und das Maximum bei 128,0 Minuten. Insgesamt bekommen 23 Patienten mindestens ein zweites Mal Atropin nach Opioid-Gabe verabreicht. 5 in der L-Gruppe und 18 in der H-Gruppe. Es liegt ein hoch-signifikanter Unterschied mit $p = 0,0028$ vor (Tabelle 20). Aufgrund der wenigen Patienten, bei denen eine wiederholte Atropin-Anwendung nötig wurde, lässt sich keine statistische Aussage bezüglich der dritten und vierten Atropin-Applikation nach Opioid-Gabe treffen. Die Daten sind jedoch in der Tabelle 20 mit aufgeführt.

Tabelle 19: Überblick der Atropin-Anwendungen je Gruppe und Patient im Untersuchungszeitraum mit $n = 20$ Patienten pro Gruppe.

	Levomethadon	Hydromorphon	p-Wert																														
Anzahl der Atropin-anwendungen	17	20	0,231																														
Anzahl der Gesamt-anwendungen	24	46	<0,0001																														
Durchschnitt der Anwendungen pro Patient	1,20	2,30	<0,0001																														
Anzahl der Atropin-anwendungen pro Patient	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr><td>0x</td><td>1x</td><td>2x</td><td>3x</td><td>4x</td></tr> <tr><td>3</td><td>12</td><td>4</td><td>0</td><td>1</td></tr> <tr><td>15%</td><td>60%</td><td>20%</td><td>0%</td><td>5%</td></tr> </table>	0x	1x	2x	3x	4x	3	12	4	0	1	15%	60%	20%	0%	5%	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr><td>0x</td><td>1x</td><td>2x</td><td>3x</td><td>4x</td></tr> <tr><td>0</td><td>2</td><td>11</td><td>6</td><td>1</td></tr> <tr><td>0%</td><td>10%</td><td>55%</td><td>30%</td><td>5%</td></tr> </table>	0x	1x	2x	3x	4x	0	2	11	6	1	0%	10%	55%	30%	5%	<0,0001
0x	1x	2x	3x	4x																													
3	12	4	0	1																													
15%	60%	20%	0%	5%																													
0x	1x	2x	3x	4x																													
0	2	11	6	1																													
0%	10%	55%	30%	5%																													

Ergebnisse

Tabelle 20: Gesamtmenge Atropin-Verbrauch in mg/kg KM und Zeitpunkte der Atropin-Applikation nach Opioid-Gabe [Minuten].

	Gruppe	Anzahl [n]	Mittelwert [x̄]	Standardabweichung [SD]	Minimum	Maximum	p-Wert
Atropin-Verbrauch absolut [mg/kg] (Opioid – Spontanatmung)	L-Gruppe	20	0,012	0,0089	0,0	0,04	0,0001
	H-Gruppe	20	0,023	0,0073	0,01	0,04	
Zeitpunkt in Minuten 1. mal Atropin (Opioid – Spontanatmung)	L-Gruppe	17	55,71	30,67	18,0	125,0	<0,0001
	H-Gruppe	20	19,7	27,34	4,0	125,0	
Zeitpunkt in Minuten 2. mal Atropin (Opioid – Spontanatmung)	L-Gruppe	5	100,4	9,26	85,0	110,0	0,0028
	H-Gruppe	18	27,56	31,18	6,0	128,0	
Zeitpunkt in Minuten 3. mal Atropin (Opioid – Spontanatmung)	L-Gruppe	1	145,0	0,0	145,0	145,0	0,1244
	H-Gruppe	7	78,29	24,1	47,0	117,0	
Zeitpunkt in Minuten 4. mal Atropin (Opioid – Spontanatmung)	L-Gruppe	1	190,0	0,0	190,0	190,0	0,3173
	H-Gruppe	1	123,0	0,0	123,0	123,0	

Tabelle 21: Absolute und relative Anzahl der ersten Atropin-Applikationen im 15 Minuten-Intervall der L- / H-Gruppe mit jeweils 20 Patienten.

	Intervall 15 min	Intervall 15 – 30 min	Intervall 30 – 45 min	Intervall > 45 min
Levomethadon	0 / 20 (0%)	4 / 20 (20%)	5 / 20 (25%)	8 / 20 (40%)
Hydromorphon	14 / 20 (70%)	2 / 20 (10%)	3 / 20 (15%)	1 / 20 (5%)

4.5 Herz-Kreislauf-System

4.5.1 Herzfrequenz

Die Herzfrequenz wird ab dem Zeitpunkt des Anschließens des Patienten an den Überwachungs-Monitor minütlich aufgezeichnet. Zeitpunkt 0 ist der erste Messpunkt. Zum Zeitpunkt 1 wird das zu untersuchende Opioid Levomethadon bzw. Hydromorphon verabreicht. Der letzte gemessene Zeitpunkt ist sehr variabel und hängt von der Operationsdauer ab. Zur statistischen Berechnung wird die zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholungen im Faktor Zeit angewandt. Hier soll überprüft werden, ob es im zeitlichen Verlauf zwischen den beiden Gruppen einen Unterschied in der Herzfrequenz gibt. Da die Operationsdauer der gemessenen Patienten sehr variabel ist, werden nur die Zeitpunkte 0 – 89 (90 gemessene Minuten) in die statistische Berechnung mit einbezogen. In der L-Gruppe gibt es 4 von 20 Patienten, die eine Operationsdauer von weniger als 90 Minuten aufweisen. Hier sind die Messungen nach 70, 80, 85 bzw. nach 86 Minuten beendet. In der H-Gruppe sind es 5 von 20 Patienten mit einer Operationsdauer unter 90 Minuten. Hier sind die Messungen nach 51, 60, 65, 67 bzw. nach 75 Minuten beendet. In einem Untersuchungszeitraum von Messpunkt 0 bis 51 liegen für alle 40 Patienten kontinuierliche, minütlich gemessene Daten vor. Statistisch besteht in der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholungen bezüglich der Zeit vom Zeitpunkt 0 bis 51 und 0 bis 89 kein großer Unterschied, so dass im Nachfolgenden der Untersuchungszeitraum 0 bis 89 Minuten genauer betrachtet wird (Tabelle 22). Betrachtet wird neben der Herzfrequenz auch die Pulsfrequenz, zum einen gemessen über das Pulsoximeter (O_2 -Pulsfrequenz) und zum anderen gemessen mit der invasiven Blutdruckmessung (IBD-Pulsfrequenz). Weil im Verlauf der Untersuchung von O_2 -Pulsfrequenz und von IBD-Pulsfrequenz in Relation zur Herzfrequenz kein oder kaum ein Unterschied besteht, wird im Nachfolgenden die Herzfrequenz ausführlich betrachtet und beschrieben. Diese Beschreibung ist auch auf die O_2 -Pulsfrequenz und IBD-Pulsfrequenz zu beziehen.

Ergebnisse

Tabelle 22: Ergebnisse der zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholungen im Faktor Zeit der Herzfrequenz, O₂-Pulsfrequenz und IBD-Pulsfrequenz.
Minütlich gemessene Parameter vom Zeitpunkt 0 – 51 bzw. 0 – 89.

	Messpunkte [min]	Haupteffekte (p-Wert)		Wechselwirkung (p-Wert) Gruppe x Zeit
		Gruppe	Zeit	
Herzfrequenz	0 - 51	p = 0,0109	p < 0,0001	p < 0,0001
O₂-Pulsfrequenz	0 - 51	p = 0,0141	p < 0,0001	p < 0,0001
IBD-Pulsfrequenz	0 - 51	p = 0,0125	p < 0,0001	p < 0,0001
Herzfrequenz	0 - 89	p = 0,0015	p < 0,0001	p < 0,0001
O₂-Pulsfrequenz	0 - 89	p = 0,0024	p < 0,0001	p < 0,0001
IBD-Pulsfrequenz	0 - 89	p = 0,0016	p < 0,0001	p < 0,0001

In den ersten 15 Minuten ist der größte Unterschied zwischen den Gruppen zu erwarten, weil dem L-Polamivet® Fenpipramid zugesetzt ist. Um Unterschiede im zeitlichen Verlauf zwischen den Gruppen darzustellen, werden die ersten 60 Minuten in 15 Minuten Intervalle unterteilt und mit Hilfe der zweifaktorielle Varianzanalyse untersucht (Tabelle 23).

Tabelle 23: Ergebnisse der zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholungen im Faktor Zeit der Herzfrequenz, O₂-Pulsfrequenz und IBD-Pulsfrequenz.
Minütlich gemessene Parameter im Intervall vom Zeitpunkt 0 – 14, 15 – 29, 30 – 44 und 45 – 59.

	Messpunkte [min]	Haupteffekte (p-Wert)		Wechselwirkung (p-Wert) Gruppe x Zeit
		Gruppe	Zeit	
Herzfrequenz	0 - 14	p = 0.0524	p = 0.4836	p < 0,0001
	15 - 29	p = 0.0003	p = 0.0014	p = 0.0344
	30 - 44	p = 0.0162	p = 0.3322	p = 0.9978
	45 - 59	p = 0.2012	p = 0.9813	p = 0.9996
O₂-Pulsfrequenz	0 - 14	p = 0.0776	p = 0.5487	p < 0,0001
	15 - 29	p = 0.0003	p = 0.4123	p = 0.0534
	30 - 44	p = 0.0171	p = 0.3363	p = 0.9989
	45 - 59	p = 0.2818	p = 0.9819	p = 0.9611
IBD-Pulsfrequenz	0 - 14	p = 0.0311	p = 0.5147	p < 0,0001
	15 - 29	p = 0.0003	p = 0.0010	p = 0.0910
	30 - 44	p = 0.0125	p = 0.3809	p = 0.9996
	45 - 59	p = 0.1746	p = 0.8477	p = 0.9986

Zunächst wird das Intervall von Zeitpunkt 0 – 14 (die ersten 15 Minuten) betrachtet. Zeitpunkt 0 beschreibt den Anschluss an den Überwachungs-Monitor und damit den Basiswert der Untersuchung. Eine Minute später erfolgt die Opioid-Gabe. Die Herzfrequenzen zum Zeitpunkt der Opioid-Gabe weisen in der L- bzw. H-Gruppe jeweils das gleiche Niveau auf ($99,8 \pm 13,2$ bzw. $99,2 \pm 20,0$ Schläge/Minute). Danach wird ein hoch-signifikanter Unterschied der Herzfrequenz ($p < 0,0001$) zwischen den beiden Gruppen beobachtet. Die Herzfrequenz in der L-Gruppe steigt in den ersten 4 Minuten deutlich an und erreicht ihren

Ergebnisse

Höhepunkt ($113,0 \pm 26,2$ Schläge/Minute). Danach fällt sie kontinuierlich bis zum Ende des Untersuchungsintervalles (Minute 14) ab ($92,9 \pm 14,9$ Schläge/Minute). Damit liegt die Herzfrequenz zu diesem Zeitpunkt schon deutlich unter dem Ausgangswert. In der H-Gruppe hingegen fällt die Herzfrequenz nach Opioid-Gabe in den ersten 6 Minuten kontinuierlich ab und erreicht ihren Tiefpunkt ($73,6 \pm 14,7$ Schläge/Minute). Danach steigt sie kontinuierlich an, erreicht in der 10ten, 11ten und 12ten Minute kurzfristig das Niveau der L-Gruppe und zeigt dann einen kurzfristigen Abfall, um danach wieder kontinuierlich anzusteigen bis zur Minute 14 ($113,0 \pm 44,3$ Schläge/Minute). Die Herzfrequenz liegt hier deutlich über dem Ausgangswert. Zwischen den beiden Gruppen besteht ein gerade noch schwach-signifikanter Unterschied ($p = 0,0524$). Betrachtet über das gesamte Untersuchungsintervall, also gemittelt über alle Zeitpunkte, besteht zwischen den Gruppen ein signifikanter Unterschied. Dieser ist gering, da in der L-Gruppe die Herzfrequenz zunächst ansteigt und dann wieder abfällt und in der H-Gruppe die Frequenz zunächst abfällt und dann wieder ansteigt. In der grafischen Darstellung ist ein deutlicher gegensätzlicher Verlauf der Gruppen zu beobachten, der sich aber statistisch fast aufhebt (Tabelle 23 und Abbildung 5). Der Zeiteffekt ist in diesen Intervall nicht signifikant ($p = 0,4836$), weil im Durchschnitt die Herzfrequenzen beider Gruppen über den zeitlichen Verlauf konstant bleiben (Tabelle 23 und Abbildung 5).

In diesem Intervall liegen 70 % der ersten Atropin-Applikationen der H-Gruppe und 0 % der ersten Atropin-Applikationen der L-Gruppe (Tabelle 21 und Abbildung 6).

Im zweiten Untersuchungsintervall von Minute 15 – 29 ist ein signifikanter Unterschied der Herzfrequenz ($p = 0,0344$) zwischen den beiden Gruppen festzustellen (Tabelle 23). In der L-Gruppe fällt die Herzfrequenz weiter kontinuierlich ab und erreicht ein Niveau von $84,7 \pm 21,6$ Schläge/Minute. Dieses Niveau liegt deutlich unter dem Ausgangswert und ebenfalls deutlich unter dem Herzfrequenz-Niveau der H-Gruppe. In der H-Gruppe steigt hingegen die Herzfrequenz weiter kontinuierlich an und erreicht ihren Höhepunkt ($121,8 \pm 37,7$ Schläge/Minute), um danach wieder abzufallen. Bei Minute 29 liegt das Niveau bei $104,9 \pm 27,9$ Schläge/Minute und ist damit etwas höher als der Ausgangswert und deutlich höher als das Herzfrequenz-Niveau der L-Gruppe (Abbildung 5). Die mittleren Herzfrequenzen über alle Zeitpunkte im zweiten Untersuchungsintervall liegen in der H-Gruppe hoch-signifikant ($p = 0,0003$) höher als in der L-Gruppe. Dafür fallen sie im Mittel über alle Zeitpunkte hoch-signifikant ($p = 0,0014$) schneller ab (Tabelle 23 und Abbildung 5). In diesem Intervall liegen 10 % der ersten Atropin-Applikationen der H-Gruppe und 20 % der ersten Atropin-Applikationen der L-Gruppe (Tabelle 21 und Abbildung 6).

Im Untersuchungszeitraum Minute 30 – 44 besteht kein signifikanter Unterschied ($p = 0,998$) des Herzfrequenz-Niveaus zwischen den beiden Gruppen (Tabelle 23). Das Niveau der Herzfrequenz fällt sowohl in der L-Gruppe als auch in der H-Gruppe kontinuierlich ab

Ergebnisse

(79,6 ± 15,3 und 93,3 ± 26,3 Schläge/Minute). Das Niveau in der L-Gruppe liegt am Ende des Intervalls deutlich unter dem Ausgangswert und geringfügig unter dem der H-Gruppe. In der H-Gruppe liegt das Niveau geringfügig unter dem des Ausgangswertes und geringfügig über der L-Gruppe. Zwar ist in diesem Intervall die Herzfrequenz im Durchschnitt in der H-Gruppe über alle Zeitpunkte signifikant ($p = 0,0162$) höher als in der L-Gruppe, es fällt aber das Herzfrequenz-Niveau in beiden Gruppen über die Zeit gleich stark ab und die Unterschiede sind im zeitlichen Verlauf nicht-signifikant ($p = 0,3322$) (Tabelle 23 und Abbildung 5). In diesem Intervall liegen 15 % der ersten Atropin-Applikationen der H-Gruppe und 25 % der ersten Atropin-Applikationen der L-Gruppe (Tabelle 21 und Abbildung 6).

Im letzten Untersuchungsintervall Minute 45 – 59 liegt kein signifikanter Unterschied der Herzfrequenzen zwischen den beiden Gruppen vor. Die durchschnittliche Herzfrequenz in der L-Gruppe liegt zu Beginn des Intervalls bei 80,1 ± 14,4 Schläge/Minute und am Ende bei 81,8 ± 22,1 Schläge/Minute. In der H-Gruppe liegt die Herzfrequenz zu Beginn bei 91,2 ± 26,2 Schläge/Minute und am Ende bei 92,0 ± 28,3 Schläge/Minute. Zwischen beiden Gruppen ist also im zeitlichen Verlauf und auch im Herzfrequenz-Niveau der Gruppen kein statistischer Unterschied auszumachen (Tabelle 23 und Abbildung 5). Im Intervall über Minute 45 liegen 5 % der ersten Atropin-Applikationen der H-Gruppe und 40 % der ersten Atropin-Applikationen der L-Gruppe (Tabelle 21 und Abbildung 6).

Somit liegen die größten statistischen Unterschiede der Herzfrequenz im ersten und zweiten Untersuchungsintervall.

Betrachtet man den gesamten Untersuchungszeitraum von Beginn der Messungen bis zum Zeitpunkt Minute 89, so liegt ein hoch-signifikanter ($p < 0,0001$) Unterschied der Herzfrequenz zwischen den beiden Gruppen vor. In der L-Gruppe steigt zunächst das durchschnittliche Herzfrequenz-Niveau 4 Minuten nach Opioid-Gabe bis auf sein Höhepunkt an und fällt danach kontinuierlich ab. Zum Zeitpunkt Minute 89 liegt es deutlich unter dem Ausgangswert (Abbildung 5). In der H-Gruppe fällt das durchschnittliche Herzfrequenz-Niveau 6 Minuten nach Opioid-Gabe bis auf seinen Tiefpunkt ab und steigt dann 18 Minuten nach Opioid-Gabe bis auf seinen Höhepunkt an, um danach kontinuierlich abzusinken. Zum Zeitpunkt Minute 89 liegt es deutlich unter dem Ausgangswert und ist fast auf dem gleichen Niveau wie in der L-Gruppe (Abbildung 5). Statistisch liegt die Herzfrequenz der H-Gruppe, trotz anfänglichem Absinken über dem der L-Gruppe und dies ist mit $p = 0,0015$ hoch-signifikant (Tabelle 22). Über den zeitlichen Verlauf nimmt das mittlere Herzfrequenz-Niveau in beiden Gruppen hoch-signifikant ($p < 0,0001$) ab (Tabelle 22 und Abbildung 5). Ähnlich sind die Verläufe und das Verhalten in der O₂-Pulsfrequenz- und IBD-Pulsfrequenz-Messung zu beobachten (Tabelle 22 und Abbildung 5).

Ergebnisse

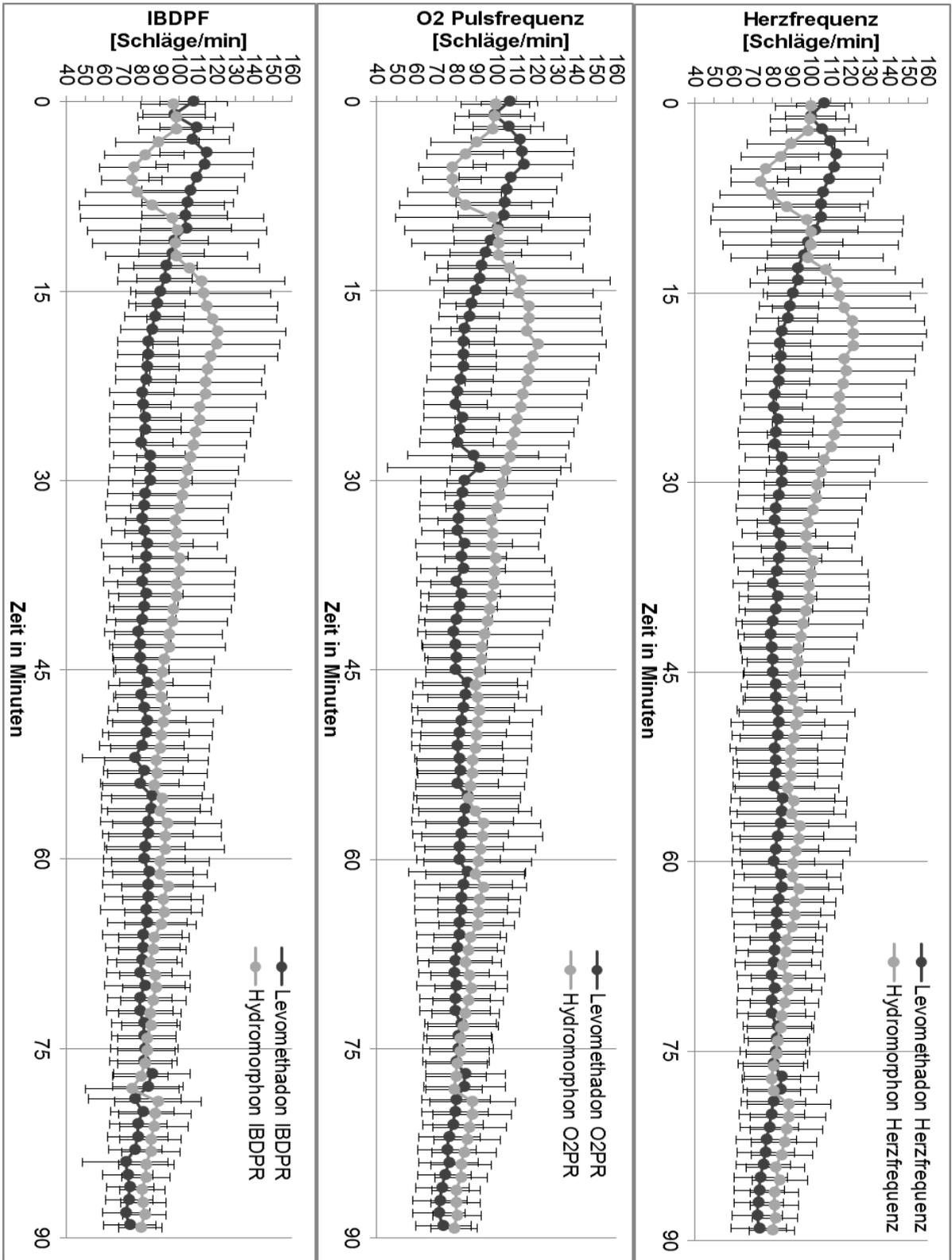


Abbildung 5: Grafischer Verlauf der Herzfrequenz, O₂-Pulsfrequenz und IBD-Pulsfrequenz (IBDPR) mit jeweiligen Mittelwerten und SD.

Ergebnisse

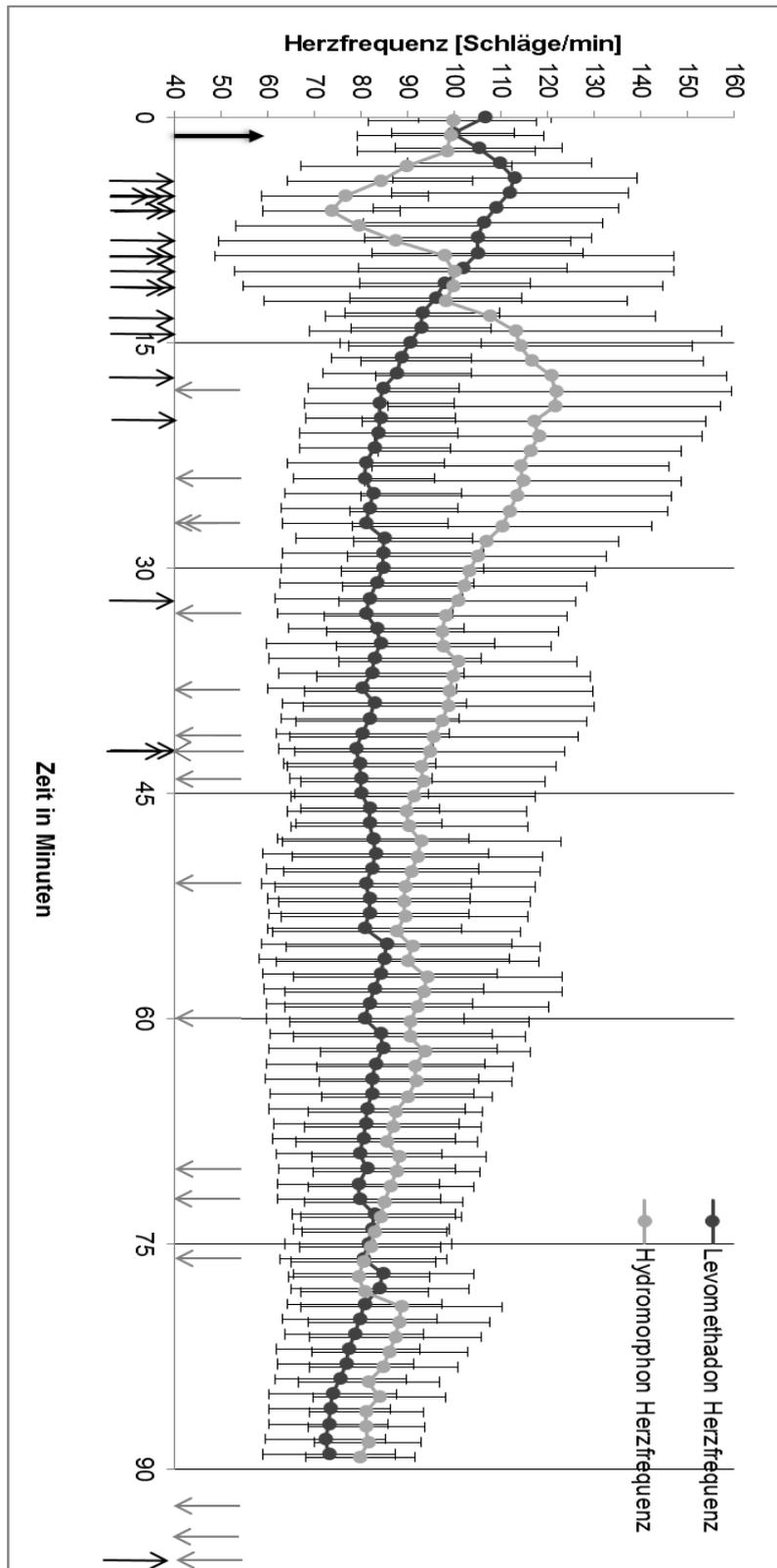


Abbildung 6: Graphischer Verlauf der Herzfrequenz mit Mittelwerten und SD im 90 Minuten Zeitintervall, **➔** Zeitpunkt Opioid-Gabe, ➔ erste Atropin-Gabe in H-Gruppe (markiert Anzahl und Zeitpunkt), ← erste Atropin-Gabe in L-Gruppe (markiert Anzahl und Zeitpunkt). Pfeile außerhalb der 90 min Skala markieren spätere Atropin-Gaben beider Gruppen

4.5.2 Invasiver Blutdruck

Der Invasive Blutdruck wird ab dem Zeitpunkt des Anschließens des Patienten an den Überwachungs-Monitor analog zur Messung der Herzfrequenz minütlich aufgezeichnet. Entsprechend gelten die gleichen Prämissen. Es werden der systolische Invasive Blutdruck (IBDs), der mittlere Invasive Blutdruck (IBDm) und der diastolische Invasive Blutdruck (IBDd) gemessen. Wie bei der Herzfrequenz liegen auch hier vollständige Daten von allen 40 Patienten bis Minute 51 vor. Statistisch gibt es jedoch auch bis zur Minute 89 keinen Unterschied, sodass auch hier das Untersuchungsintervall von Minute 0 – 89 zur Berechnung herangezogen wird (Tabelle 24).

Tabelle 24: Ergebnisse der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholungen in Faktor Zeit des invasiven systolischen, mittleren und diastolischen Blutdruckes. Minütlich gemessene Parameter vom Zeitpunkt 0 – 51 bzw. 0 – 89.

	Messpunkte [min]	Haupteffekte (p-Wert)		Wechselwirkung (p-Wert) Gruppe x Zeit
		Gruppe	Zeit	
IBDs	0 - 51	p = 0,3636	p < 0,0001	p < 0,0001
IBDm	0 - 51	p = 0,4464	p < 0,0001	p < 0,0001
IBDd	0 - 51	p = 0,5264	p < 0,0001	p < 0,0001
IBDs	0 - 89	p = 0,4691	p < 0,0001	p < 0,0001
IBDm	0 - 89	p = 0,5314	p < 0,0001	p < 0,0001
IBDd	0 - 89	p = 0,5732	p < 0,0001	p < 0,0001

Die Verläufe und die statistischen Unterschiede zwischen dem systolischen, mittleren und diastolischen Invasiven Blutdruck sind sehr ähnlich und unterscheiden sich nur im Niveau (mmHg). Alle Ergebnisse sind tabellarisch und grafisch mit aufgeführt (Tabelle 24, 25 und Abbildung 7).

Bei näherer Betrachtung ist auch hier der größte Unterschied in den ersten 15 Minuten zu erwarten, da dem L-Polamivet® Fenpipramid zugesetzt ist. Darum wird die erste Stunde wieder in 4 Intervalle unterteilt und gesondert betrachtet (Tabelle 25).

Ergebnisse

Tabelle 25: Ergebnisse der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholungen in Faktor Zeit des invasiven systolischen, mittleren und diastolischen Blutdruckes. Minütlich gemessene Parameter im Intervall vom Zeitpunkt 0 – 14, 15 – 29, 30 – 44 und 45 – 59.

	Messpunkte [min]	Haupteffekte (p-Wert)		Wechselwirkung (p-Wert) Gruppe x Zeit
		Gruppe	Zeit	
IBDs	0 - 14	p = 0.0289	p < 0.0001	p < 0,0001
	15 - 29	p = 0.8704	p < 0.0001	p = 0.9995
	30 - 44	p = 0.7451	p = 0.5275	p = 0.4092
	45 - 59	p = 0.2200	p = 0.2601	p = 0.5154
IBDm	0 - 14	p = 0.0062	p < 0.0001	p < 0,0001
	15 - 29	p = 0.7498	p < 0.0001	p = 0.9398
	30 - 44	p = 0.8907	p = 0.4989	p = 0.8803
	45 - 59	p = 0.3226	p = 0.8490	p = 0.8730
IBDd	0 - 14	p = 0.0052	p < 0.0001	p < 0,0001
	15 - 29	p = 0.5731	p < 0.0001	p = 0.8525
	30 - 44	p = 0.9609	p = 0.8975	p = 0.2110
	45 - 59	p = 0.1746	p = 0.8477	p = 0.9986

Im ersten Untersuchungsintervall Minute 0 – 14 besteht zwischen der L- und H-Gruppe ein hoch-signifikanter Unterschied ($p < 0,0001$) im IBDs, IBDm und IBDd (Tabelle 25). Die Ausgangswerte von IBDs, IBDm und IBDd der jeweiligen Gruppen zeigen das gleiche Niveau (mmHg) (Abbildung 7). In der L-Gruppe steigen der IBDs, IBDm und der IBDd kontinuierlich an. Zum Zeitpunkt Minute 14 liegen sie jeweils deutlich über dem Ausgangswert (Abbildung 7). In der H-Gruppe fallen der IBDs, IBDm und der IBDd zunächst einmal ab. Eine Minute nach der Opioid-Gabe steigen sie dann kontinuierlich an. Zum Zeitpunkt Minute 14 liegen die jeweiligen Werte deutlich über den Ausgangswerten und sind annähernd gleich mit denen der L-Gruppe (Abbildung 7). Die Werte des IBDs, IBDm und IBDd in der L-Gruppe liegen signifikant (IBDs, $p = 0,0289$) bzw. hoch-signifikant (IBDm, $p = 0,0062$ und IBDd, $p = 0,0052$) höher als in der H-Gruppe. Im zeitlichen Verlauf steigen der IBDs, IBDm und der IBDd kontinuierlich an und sind damit hoch-signifikant ($p < 0,0001$) (Tabelle 25 und Abbildung 7).

Im zweiten Untersuchungsintervall Minute 15 – 29 steigen der IBDs, IBDm und der IBDd in beiden Gruppen weiter an. In beiden Gruppen liegen die Werte zum Zeitpunkt 29 deutlich höher als der Ausgangswert der jeweiligen Gruppen. Zwischen den beiden Gruppen liegt aber kein signifikanter Unterschied vor. Die durchschnittlichen Messwerte für jeden Zeitpunkt in diesem Intervall weisen zwischen keiner der beiden Gruppen signifikante Unterschiede auf. Im zeitlichen Verlauf steigen in beiden Gruppen die gemittelten Messwerte weiter an und sind somit als hoch-signifikant ($p < 0,0001$) zu bewerten. (Tabelle 25 und Abbildung 7).

Im dritten und vierten Intervall liegen keine signifikanten Unterschiede mehr vor. In beiden Gruppen sind die Verläufe des IBDs, IBDm und IBDd annähernd gleich und steigen im

Ergebnisse

zeitlichen Verlauf nicht weiter an (Tabelle 25 und Abbildung 7). Der größte signifikante Unterschied ist im Zeitintervall Minute 0 – 14 zu sehen. Wird das gesamte Untersuchungsintervall 0 – 89 betrachtet liegt ein hoch-signifikanter ($p < 0,0001$) Unterschied im IBDs, IBDm und IBDd zwischen Levomethadon und Hydromorphon vor. Im Durchschnitt steigen zu jedem Zeitpunkt in beiden Gruppe die Werte des IBDs, IBDm und des IBDd an und sind auch hier hoch-signifikant ($p < 0,0001$). Keiner der beiden Gruppen weist ein höheres Niveau (mmHg) auf. Der Verlauf ist annähernd gleich und ist damit auch nicht-signifikant (Tabelle 24 und Abbildung 7). Die jeweiligen Werte des IBDs, IBDm und des IBDd zum Zeitpunkt Minute 89 liegen höher als die jeweiligen Ausgangswerte (Abbildung 7).

Ergebnisse

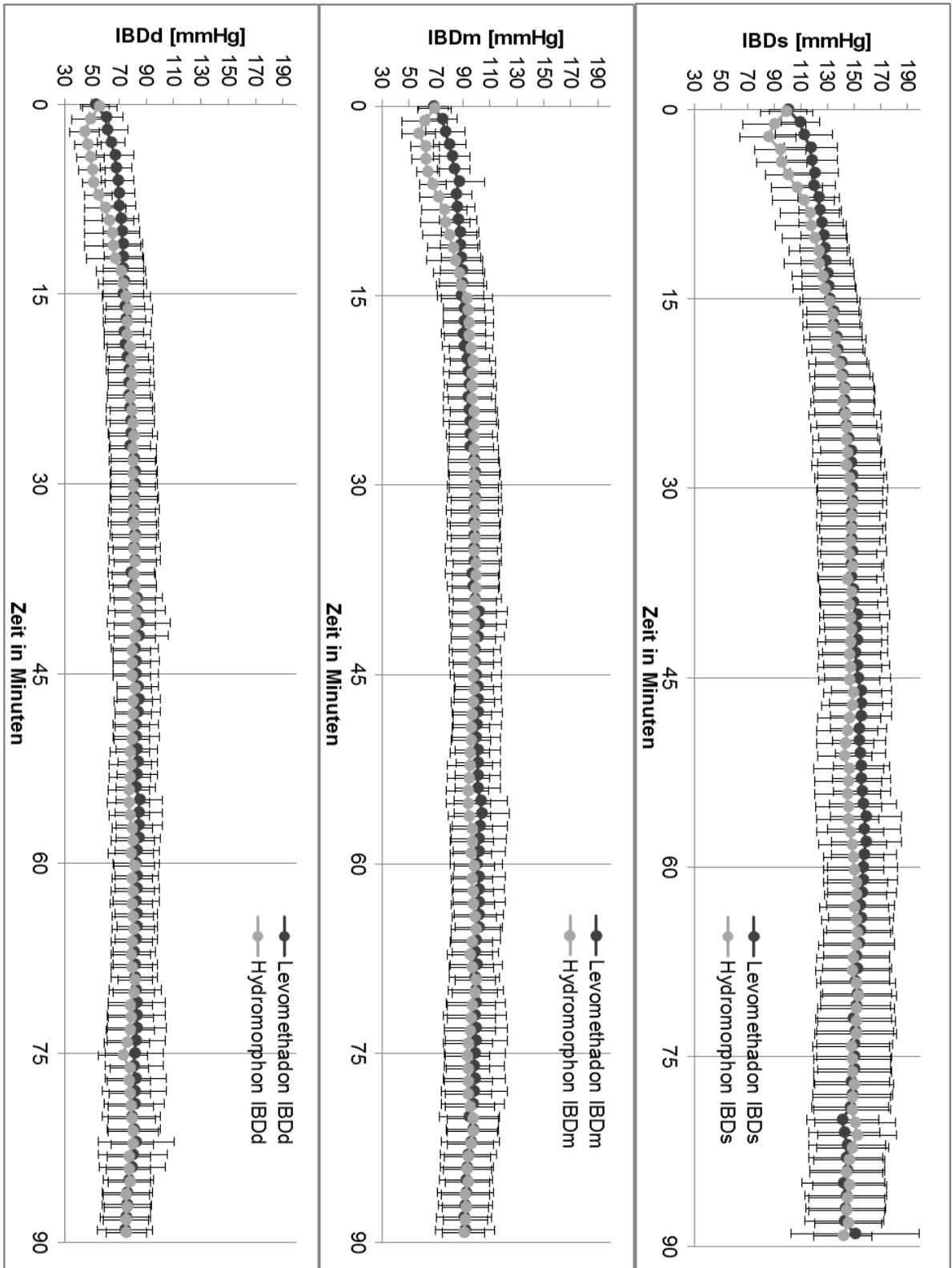


Abbildung 7: Graphischer Verlauf des invasiven systolischen, mittleren und diastolischen Blutdruckes mit jeweiligen Mittelwerten und SD.

4.5.3 AV-Block

Bei einem Herzfrequenzabfall unter 60 Schläge/Minute oder beim Auftreten eines AV-Blockes kommt Atropin zum Einsatz. Im Untersuchungszeitraum von Opioid-Gabe bis zur Spontanatmung wird das Auftreten von AV-Blocks notiert. Zur Berechnung der qualitativen, nicht ordinalen Parameter wird der exakte Fisher-Freeman-Holtan Test benutzt. In der L-Gruppe ist bei keinem Patienten während der gesamten Untersuchung ein AV-Block zu verzeichnen. In der H-gruppe entwickeln 8 von 20 Patienten einen AV-Block im Untersuchungszeitraum nach Opioid-Gabe. Alle 8 Patienten mit einem AV-Block benötigen die doppelte Dosis Atropin. Hier liegt ein hoch-signifikanter Unterschied mit $p = 0,003$ vor (Tabelle 26).

Tabelle 26: Vorkommen eines AV-Blockes in der L- / H-Gruppe ($p = 0,003$).

	AV-Block JA	AV-Block NEIN	Gesamt
Levomethadon	0	20	20
Hydromorphon	8	12	20

5 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit werden die Opioide Levomethadon und Hydromorphon hinsichtlich ihres Potentials in der Anästhesie und hinsichtlich ihres Einflusses auf zahlreiche während verschiedener Anästhesie-Phasen zu bestimmenden Vitalparameter untersucht. Zu keinem Zeitpunkt der Untersuchungen ist eine Verabreichung eines zusätzlichen Analgetikums notwendig. Die Untersuchungen werden ausschließlich bei zur Arthroskopie anästhesierten Hunden durchgeführt.

5.1 Methodik

5.1.1 Ablauf

In dieser Arbeit werden messbare Unterschiede relevanter Herz-Kreislauf-Parameter nach Levomethadon- bzw. Hydromorphon-Gabe während arthroskopischer Eingriffe untersucht. Weil die Operationsdauer sehr variabel ist, werden wie oben beschrieben, nur die ersten 90 Minuten für statistische Berechnungen der Herzfrequenz bzw. Pulsfrequenz und des arteriellen Blutdruckes im zeitlichen Verlauf herangezogen. Für die ersten 52 Minuten liegen für alle Patienten vollständige Daten vor. Wie aber statistisch gezeigt, existieren in den Berechnungen bis zur Minute 90 keine nennenswerten Unterschiede (Tabelle 22). In nachfolgenden Untersuchungen muss jedoch darauf geachtet werden, dass die Operationsdauern der jeweiligen Patienten annähernd gleich sind und längere Untersuchungsintervalle als 90 Minuten einschließen. Auch in Bezug auf die Analgesie von Hydromorphon ist dies ratsam, da in der Literatur Angaben von 2 – 4 Stunden genannt werden (Pettifer und Dyson 2000; Riviere und Papich 2009).

Studien von Wegner et al. (2004, 2008) und Machado et al. (2006) zeigen jedoch eine antinozizeptive Wirkung von mindestens 6 – 7 Stunden.

In dieser Arbeit werden die Atemfrequenz, die Sauerstoffsättigung und das endexpiratorische Kohlenstoffdioxid nicht berücksichtigt, weil alle Patienten infolge der opioid-abhängigen Atemdepression kontrolliert-maschinell beatmet werden müssen. Die Messwerte sind daher bei allen Patienten gleich und liefern keine statistische Aussage. Ob hier zwischen den Untersuchungsgruppen bei Spontanatmung Unterschiede existieren, bleibt offen und wäre in weiteren Untersuchungen zu klären. Kuo und Keegan (2004) verzeichnen in ihrer Studie durch Hypoventilation eine beträchtliche Steigerung des

Kohlendioxid-Partialdruckes (PaCO_2), eine Verringerung des Sauerstoff-Partialdruckes (PaO_2) und des pH-Wertes. Der Kohlendioxid-Partialdruck im Blut kann schnell auf 10 mmHg oder höher ansteigen (Plumb 2011). In Vollnarkose wird die Zufuhr von zusätzlichem Sauerstoff empfohlen und die Patienten sollen per Pulsoximetrie und Kapnografie überwacht werden (Pettifer und Dyson 2000; Kuo und Keegan 2004; Enouri et al. 2008).

Die einsetzende Atemdepression wird durch die Kombination von Propofol und dem jeweiligen Opioid hervorgerufen. Die Patienten werden mit einer Propofol-Dauertropfinfusion in Narkose gehalten. Dosisabhängig löst Propofol selbst bereits eine Atemdepression aus (Smith et al. 1993; Muir und Gadawski 1998; Aktories 2009). Wird dann zusätzlich ein Opioid mit atemdepressiver Wirkung appliziert ohne zuvor die Propofol-Dosis zu reduzieren, kommt es zum Aussetzen der Atmung.

Änderungen in der Atemfrequenz bei spontan atmenden Patienten könnten allerdings Hinweise auf ein mögliches Schmerzempfinden geben, was eine weitere Untersuchung interessant erscheinen lässt (Conzemius et al. 1997; Kramer 2003).

Der Grad der Sedation während der Aufwachphase wird mit Einsetzen der Spontanatmung, Lidreflex, Extubation/Schluckreflex, Kopfheben und Brust-Bauchlage beschrieben. Eine Anregung für weiterführende Untersuchungen wäre hier die Verwendung eines Sedationsprotokolls, um eine genauere Vergleichbarkeit dieser Daten zu ermöglichen. Es gibt eine Vielzahl unterschiedlicher Schemata zur Bestimmung eines Sedationscores. Allen gemeinsam ist, dass die Ausprägung bestimmter Reaktionen, Reflexe und Beobachtungen über den Patienten beurteilt werden können und dass daraus ein numerischer Wert ermittelt werden kann (Jonghe et al. 2000).

5.1.2 Herzfrequenzmessung

Die EKG-Ableitung in der Anästhesie ermöglicht die Beobachtung der elektrischen Herzaktivität und misst zusätzlich die Herzfrequenz. Sie dient nicht der reinen EKG-Auswertung, sondern der Überwachung während einer Narkose (Tobias et al. 2008; Erhardt et al. 2011). Eine Differenzierung zwischen verschiedenen pathologischen Erscheinungen, wie zum Beispiel AV-Block, Extrasystolen, Vorhofftachykardie, Kammerflimmern und Asystolie ist jedoch möglich (Erhardt et al. 2011). Die EKG-Ableitung erfolgt in dieser Arbeit über eine Ösophagus-Sonde Vet/ESig™, der Firma HESKA™ und liefert zuverlässige Messdaten.

Eine Pulsfrequenz-Bestimmung erfolgt zusätzlich über die Pulsoxymetrie. Die Pulsoxymetrie ist eine einfache und nicht invasive Möglichkeit, die Sauerstoffsättigung des Hämoglobins und die Pulsfrequenz zu bestimmen (Paddleford 1992; Erhardt et al. 2011). Sie ist jedoch relativ anfällig für Störungen und kann, vor allem bei reduzierter Gewebsperfusion, zu ungenauen Messungen führen. Ursachen für eine verminderte Perfusion sind Vasokonstriktionen, Hypovolämie und Zentralisation im Schockgeschehen (Alef und Oechtering 1994; Erhardt et al. 2011).

Genauere Messdaten über die Pulsfrequenz liefert die invasive Blutdruckmessung. Deren Messgenauigkeit ist vergleichbar mit derjenigen der EKG-Ableitung. Gemessen wird sie über einen Katheter in der Arteria pedis dorsalis. Jeder der in die Untersuchung einbezogenen Patienten hat einen solchen Katheter zur Messung in die Arteria pedis dorsalis erhalten. Bei der nicht-invasiven Blutdruckmessung mittels Blutdruckmanschette wird ebenfalls die Pulsfrequenz gemessen. Dieses Verfahren ist jedoch sehr viel anfälliger für Messfehler (Bröker 2007; Wernick et al. 2010).

5.1.3 Blutdruckmessung

Die Messung des arteriellen Blutdruckes erfolgt über die invasive und nicht-invasive Blutdruckmessung. Der Goldstandard für die Blutdruckmessung ist die invasive Blutdruckmessung. Sie liefert die exaktesten Messdaten (Weiser et al. 1977; Bosiack et al. 2010; Erhardt et al. 2011). Hierzu liegt durchgehend Datenmaterial für jeden Patienten vor. Die nicht-invasive Messung erfolgt hingegen in Intervallen von 5 Minuten und dient der Kontrolle. Einige Autoren beschreiben zwar eine gute Korrelation zwischen invasiver und nicht-invasiver Messung (Kittleson und Olivier 1983; Coulter und Keith 1984). Andere dagegen beschreiben sie als nur mäßig (Bröker 2007; Wernick et al. 2010). Die nicht-invasive Blutdruckmessung wird von der Manschetten-Größe, sowie von Alter und Gewicht des Patienten beeinflusst (Kittleson und Olivier 1983; Wernick et al. 2010). Die Manschetten-Größe ist in dieser Arbeit immer gleich, weil Zwerg- und Riesenrassen nicht in die Untersuchung einbezogen sind. Übergewichtige Tiere werden ebenfalls nicht untersucht. Nur Patienten in der präanästhetischen Risikoeinschätzung ASA I und II werden berücksichtigt. In dieser Arbeit scheinen die Verläufe der invasiven und nicht-invasiven Blutdrücke vergleichbar zu sein. Die Daten der nicht-invasiven Blutdruckmessung werden in dieser Arbeit jedoch nicht berücksichtigt.

5.2 Diskussion der eigenen Ergebnisse

5.2.1 Patientengut

Die in die vorliegende Untersuchung einbezogenen Patienten sind hinsichtlich ihres Alters, Geschlechts und Körpergewichts sehr homogen. In der Hauptsache werden diese Patienten einer Arthroskopie des Ellbogengelenks unterzogen. In der Literatur ist das Auftreten der Koronoid-Pathologie in der Hauptwachstumsphase bei Tieren zwischen den 4. und 7. Lebensmonat beschrieben (Cook 2001). Es sind der Literatur folgend überwiegend männliche Tiere betroffen (Tobias und Johnston 2013) und es tritt diese Erkrankung oftmals (25 – 90 %) bilateral auf (Meyer-Lindenberg et al. 2002; Slatter 2003; Fitzpatrick et al. 2009; Zwick 2010). Diese Prävalenz bezieht sich ausschließlich auf die Koronoid-Erkrankung bei großwüchsigen Hunderassen. Im Patientengut sind sowohl junge als auch ältere Tiere vertreten. Dies muss kein Widerspruch sein, denn es sind nicht nur Hunde zur Arthroskopie der Ellbogengelenke, sondern auch der Knie und Schultergelenke vorgestellt und einbezogen worden. Zudem sind verschiedene Rassen in den Untersuchungsgruppen vertreten. Ebenso wenig gibt es in den Untersuchungskollektiven eine Tendenz zu männlichen oder weiblichen Tieren. Es liegen demzufolge keine signifikanten Unterschiede vor, was die beiden Gruppen gut miteinander vergleichbar macht (Tabelle 10). Zwar sind Hunde unterschiedlicher Rassen vertreten, es dominiert aber in beiden Gruppen der Labrador Retriever (Levomethadon = 6, Hydromorphon = 8).

Eine gehäufte Prävalenz der Ellbogengelenk-Dysplasie wird für die Retriever-Rassen beschrieben und die Koronoid-Erkrankung stellt die am häufigsten auftretende Primärerkrankung beim Labrador Retriever dar (Bennett et al. 1981; Ubbink et al. 2000). Dies erklärt die gehäufte Anzahl der Labrador Retriever.

Da vorwiegend mittelgroße bis große Hunderassen betroffen sind, liegt das mittlere Gewicht in der L-Gruppe bei 31,52 kg und in der H-Gruppe bei 28,7 kg. Auch hier ist kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen zu erkennen.

5.2.2 Allgemeine Patientendaten

Die untersuchten allgemeinen Patientendaten zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Tabelle 11, 12, 13). Insofern ist davon auszugehen, dass es

Diskussion

keinen nennenswerten Unterschied im Ablauf zwischen den beiden Gruppen gibt und die vorab beschriebenen Parameter gut miteinander vergleichbar sind. Die Opioide haben keinen Einfluss auf den zeitlichen Ablauf der Untersuchungen.

Die untersuchten Parameter Zeitpunkt des Einsetzens der Spontanatmung, Lidreflex, Extubation/Schluckreflex, Kopfheben und Brust-/Bauchlage ergeben keinen signifikanten Unterschied. Hier wird das Intervall von der Opioid-Gabe bis zum jeweiligen untersuchten Parameter berücksichtigt. Der sedative Effekt der Opioide nimmt in beiden Gruppen vergleichbar schnell ab. In den üblichen analgetischen Dosen werden dem Levomethadon eine ausgeprägte Schmerzlinderung bei einem nur mäßig ausgeprägten sedativen Effekt von bis zu 8 Stunden zugesprochen. Dieser steigt aber mit zunehmender Dosis an (Aktories 2009; Frey et al. 2009; Plumb 2011). Hydromorphon zeigt in einer operationsfähigen Dosis von 0,2 mg/kg KM eine ausgeprägte Sedation (Pettifer und Dyson 2000; Smith et al. 2001; Plumb 2011). Die beiden Opioide Levomethadon und Hydromorphon haben augenscheinlich, als reine μ -Agonisten in einer operationsfähigen Dosis ähnlich lange und ausgeprägte sedative Eigenschaften. Kurzwirksame Opioide könnten durchaus einen signifikanten Unterschied hervorrufen. Fentanyl weist beispielsweise eine Wirksamkeit von ca. 20 – 30 Minuten auf und bewirkt somit eine nur kurze Sedation (Erhardt et al. 2011).

Während der präanästhetischen Untersuchung wird in beiden Gruppen das Verhalten (ruhig/nicht ängstlich, gering-, mittel- und hochgradig ängstlich) beurteilt. Hier ist kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen zu sehen. Dieses Ergebnis belegt aber wieder einmal die gleichmäßige Verteilung innerhalb dieser Gruppen. Ein Opioid-Einfluss kann zu diesem Zeitpunkt noch nicht vorliegen. In der Aufwachphase werden diese Patienten erneut beurteilt und in 4 Gruppen (ruhig/keine Unruhe, gering-, mittel- und hochgradig unruhig) eingeteilt. Hier liegt ein hoch-signifikanter Unterschied ($p < 0,0001$) zwischen der L- und der H-Gruppe vor. Die Hunde in der H-Gruppe wachen sehr viel ruhiger auf. Wird dieser Parameter getrennt für L-Gruppe und H-Gruppe in Korrelation mit den „Sedationsparametern“ Einsetzen der Spontanatmung, Lidreflex, Extubation/Schluckreflex, Kopfheben und Brust-/Bauchlage gestellt, so sind keine signifikanten Unterschiede zu erkennen. Wie bereits oben erwähnt, existiert zwischen diesen Parametern kein signifikanter Unterschied. Das bedeutet, dass die Sedation in beiden Gruppen vergleichbar lang und ausgeprägt ist. In beiden Gruppen werden die Patienten gleich schnell wach, tun dies aber in der H-Gruppe sehr viel ruhiger. Die Unruhe ist gekennzeichnet durch Jammern, Heulen, Wimmern, Bellen oder ähnliches. Im oberen Dosisbereich ist für Levomethadon beschrieben, dass Patienten sehr geräuschempfindlich sein können. Bei speziellen Rassen wie Golden Retriever und Labrador Retriever sind Exzitationen wie Heulen und Wimmern beschrieben. Gerade in der Aufwachphase ist ein häufiges Auftreten von Jaulen und Heulen bekannt

(Engert und Tacke 2008; Frey et al. 2009; Ingvast-Larsson et al. 2010). In der Literatur ist dieses Phänomen für Hydromorphon beim Hund nicht beschrieben. Im Patientengut sind gerade die Labrador Retriever in beiden Gruppen gehäuft vertreten, aber nur in der L-Gruppe zeigen die Patienten in der Aufwachphase die beschriebene Unruhe. Für die Katze sind sowohl für das Levomethadon (Booth und McDonald 1992; Aktories 2009; Frey et al. 2009; Plumb 2011) als auch für das Hydromorphon (Riviere und Papich 2009; Plumb 2011; Egger et al. 2013) in Abhängigkeit von der Dosis Unruhe, Laufdrang, Dysphorie und Exzitationen beschrieben. An dieser Stelle ist nochmals anzumerken, dass in dieser Arbeit zu keinem Zeitpunkt ein numerischer Sedationscore verwendet worden ist. Wie oben beschrieben, wäre die Vergleichbarkeit der Sedation mit einem Sedationscore, der einen numerischen Zahlenwert hervorbringt wünschenswert.

Die „Sedationsparameter“ Einsetzen der Spontanatmung, Lidreflex, Extubation/Schluckreflex, Kopfheben und Brust-/Bauchlage wurden ausschließlich von einer Person eingeschätzt und benannt, ähnlich wie bei einem Sedationscore mit numerischen Zahlenwerten, entsprechend ist diese subjektive Beurteilung von vergleichbarer Aussagequalität. Ungeachtet dessen wird für nachfolgende Untersuchungen die Anwendung eines numerischen Sedationscores empfohlen.

5.2.3 Propofol-Verbrauch

Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass der Gesamtverbrauch von Propofol in ml, gemessen von der Narkoseeinleitung bis zum Abstellen des Perfusors, in der H-Gruppe signifikant ($p = 0,0186$) niedriger ist als in der L-Gruppe. Durchschnittlich wird in der H-Gruppe 148,35 ml und in der L-Gruppe 182,87 ml Propofol verbraucht. Eine mögliche Erklärung für den höheren Gesamt-Propofol-Verbrauch ist, dass die durchschnittliche Anästhesiedauer in der L-Gruppe (187,7 Minuten) etwas länger ist als in der H-Gruppe (172,0 Minuten). Die eigentliche Operationsdauer liegt im Mittel in der L-Gruppe bei 91,05 Minuten und in der H-Gruppe bei 72,95 Minuten, ist also ebenfalls länger. Eine weitere mögliche Erklärung ist, dass das durchschnittliche Gewicht und das Alter der Patienten in der L-Gruppe (31,52 kg / 1385,55 Tage) etwas höher liegen als in der H-Gruppe (28,7 kg / 1278,25 Tage). Durch die ausgeprägte Lipophilie des Propofols, kommt es durch eine rasche Umverteilung in weniger gut durchblutetes Gewebe wie Fettgewebe zum raschen Verlust der hypnotischen Wirkung (Cockshott et al. 1992; Aktories 2009; Frey et al. 2009). Bei adipösen Patienten muss deshalb generell mehr Propofol verabreicht werden wodurch der Gesamtverbrauch ansteigt. Propofol wird hauptsächlich in der Leber

durch Glukuronidierung und Sulphatidierung verstoffwechselt (Simons et al. 1988; Aktories 2009; Frey et al. 2009). Mit einer erhöhten Stoffwechsellistung bei Jungtieren, ist auch ein höherer Propofol-Verbrauch zu erklären. Wie bereits oben erwähnt liegen zwar zwischen den beiden Gruppen bei diesen Parametern (Anästhesiedauer, Gewicht und Alter) keine signifikanten Unterschiede vor, resümierend ist damit aber der höhere Gesamt-Propofol-Verbrauch in ml in der L-Gruppe erklärbar. Ohne diesen Zeitfaktor, den reinen Verbrauch in mg/kg/h je Patient auf die Körpermasse umgerechnet betrachtend, ist zwischen den beiden Gruppen für den gesamten Untersuchungszeitraum kein signifikanter Unterschied ($p = 0,1850$) zu konstatieren. In dieses Untersuchungsintervall einbezogen ist jedoch die Zeit vor und nach Opioid-Gabe, also auch das Intervall währenddessen ein möglicher Einfluss des Opioids auf den Propofol-Verbrauch besteht. Betrachtet man allerdings nur den Zeitraum zwischen Opioid-Gabe und Abstellen des Perfusors, so lässt sich sowohl bezüglich des absoluten Propofol-Verbrauches in ml als auch im reinen Verbrauch in mg/kg/h je Patient ein hoch-signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zeigen (Tabelle 18). Der Gesamtverbrauch in ml und der Verbrauch in mg/kg/h ist in der H-Gruppe signifikant ($p = 0,0128$) bzw. hoch-signifikant ($p = 0,0007$) niedriger (Tabelle 18). Der durchschnittliche Propofol-Verbrauch ist in der H-Gruppe mit $15,73 \pm 1,56$ mg/kg/h deutlich niedriger als in der L-Gruppe mit $18,29 \pm 3,55$ mg/kg/h. Dieser deutliche Unterschied lässt sich nicht allein mit der Länge des Untersuchungszeitraumes, dem Gewicht oder dem Alter der Patienten erklären. Hier muss man von einem Einfluss des Hydromorphons auf den Propofol-Verbrauch ausgehen. In der Literatur ist die Kombination von Propofol mit Sedativa, Hypnotika, und Opioiden beschrieben und es wird je nach Literaturquelle eine Dosisreduktion von 25 – 75 % angegeben. Dies gilt für die Bolus-Applikation genauso wie für die Dauertropf-Verabreichung (Glowaski und Wetmore 1999; Short und Bufalari 1999; Frey et al. 2009; Aktories 2009; Löscher et al. 2010; Erhardt et al. 2011; Plumb 2011). Short et al. (1999) geben zur Einleitung der Narkose eine Propofol-Dosis von 2 – 4 mg/kg KM in Kombination mit Opioiden an. Die Opioide werden hier nicht weiter differenziert. Für Levomethadon und Methadon wird von einer problemlosen Kombination in den üblichen Dosierungen berichtet. Eine Dosisreduktion erfolgt nach Wirkung und ist abhängig von der Dosis des Opioids (Engert und Tacke 2008; Erhardt et al. 2011; Murrell 2011). In der Produktinformation von Comfortan® (Methadon) ist für die Kombination mit Propofol eine Dosierung zur Einleitung von 1 – 4 mg/kg KM intravenös und zur Erhaltung von 0,1 – 0,4 mg/kg/min angegeben (Kaepke 2011). Enouri (2008) benutzt zur Einleitung der Anästhesie mit Hydromorphon eine Kombination mit 1 mg/kg KM Propofol. Hier ist die Dosis vergleichbar niedrig gewählt. In der vorliegenden Arbeit ist eine signifikante Dosisreduktion des Propofols zu erkennen, die in nachfolgenden Untersuchungen weiter überprüft werden

sollte. Für die Anwendung in der Praxis stellt eine solche Dosisreduktion einen enormen Vorteil des Hydromorphons gegenüber dem Levomethadon dar.

5.2.4 Atropin-Verbrauch

Für die Fragestellung – ob Atropin verabreicht wurde oder nicht – liegt kein signifikanter Unterschied ($p = 0,231$) zwischen den beiden Gruppen vor. In beiden Gruppen ist es also notwendig Atropin als Anticholinergikum einzusetzen. Da dem Levomethadon Fenpipramid beigemischt ist, ist der Zeitpunkt der Atropin-Anwendung ein anderer. In der L-Gruppe muss bei 17 von 20 Patienten Atropin eingesetzt werden. In der H-Gruppe sind es 20 von 20 Patienten. Hier fließen aber alle Anwendungen des gesamten Untersuchungszeitraums für jeden Patienten mit in die Berechnung ein. Die Untersuchungszeiträume sind in jeder Gruppe und für jeden Patienten unterschiedlich lang. Um dieses Ergebnis zu bestätigen müssen die Untersuchungszeiträume der beiden Gruppen und für jeden Patienten ähnlich und ausreichend lang sein. In der Differenzierung hinsichtlich der Anzahl der Gesamt-Atropin-Anwendungen je Gruppe, der durchschnittlichen Atropin-Anwendung pro Patient und der Anzahl der Atropin-Anwendungen pro Patient liegen hoch-signifikante Unterschiede ($p < 0,0001$) vor (Tabelle 19). In der H-Gruppe wird also doppelt so oft Atropin in einer fast doppelt so hohen Menge und sehr viel früher eingesetzt. Die wahrscheinlichste Begründung für den im Durchschnitt doppelten Verbrauch und den früheren Einsatz von Atropin liegt in der Tatsache, dass dem Levomethadon Fenpipramid beigemischt ist. Es soll mit seiner parasympholytischen Eigenschaft als Anticholinergikum einer levomethadoninduzierten Bradykardie entgegenwirken (Stanley et al. 1980; Monteiro et al. 2008; Aktories 2009; Intervet Deutschland GmbH 2010). Pharmakologische Daten liegen für das Fenpipramid praktisch nicht vor. Es scheint aber über 30 – 60 Minuten zu wirken, sodass eine zusätzliche Atropin-Applikation sehr viel später und in einer geringeren Dosis als beim Hydromorphon ohne entsprechenden Zusatz notwendig wird. Die erste Atropin-Applikation in der L-Gruppe liegt im Mittel bei $55,71 \pm 30,67$ Minuten (Tabelle 20). 60 % (12 von 20) der Patienten bekommen nur ein einziges Mal Atropin und 25 % mindestens ein zweites Mal. Dagegen bekommen gerade 10 % (2 von 20) der Hydromorphon-Patienten nur ein einziges Mal Atropin, aber mindestens 90 % der Patienten bekommen ein zweites Mal Atropin (Tabelle 19). Die Anzahl der Anwendungen pro Patient ist in der H-Gruppe deutlich höher.

Zusätzlich kann in diese Arbeit gezeigt werden, dass der erste Applikationszeitpunkt im Mittel der H-Gruppe hoch-signifikant ($p = 0,0001$) früher liegt als in der L-Gruppe (Tabelle 20).

70 % (14 von 20) der Atropin-Applikationen der H-Gruppe erfolgen in den ersten 15 Minuten des Untersuchungszeitraumes (90 Minuten) der Studie. Dagegen erfolgten 65 % (13 von 17) der Atropin-Applikationen der L-Gruppe erst nach 30 Minuten (Tabelle 21). Die zweite Anwendung erfolgt in der H-Gruppe ebenfalls hoch-signifikant ($p = 0,0028$) früher als in der L-Gruppe (Tabelle 20). Auch hier ist der Zusammenhang im Fenpipramid-Zusatz zu sehen. Die Patientendaten reichen nicht aus um eine statistische Aussage über den Zusammenhang des dritten und vierten Applikationszeitpunktes zu treffen. Ein Unterschied ist aber anzunehmen. In der Literatur ist für Hydromorphon im Falle einer Bradykardie beschrieben, dass dieser ganz allgemein mit einem herkömmlichen Anticholinergikum in üblicher Dosis entgegengewirkt werden kann (Pettifer und Dyson 2000; Smith et al. 2001; Machado et al. 2005) oder mit 0,01 – 0,02 mg/kg KM Glycopyrrolat beziehungsweise mit 0,02 – 0,04 mg/kg KM Atropin gegengesteuert werden kann (Pettifer und Dyson 2000; Plumb 2011). Die im Allgemeinen angewandte klinische Dosis vom Atropin richtet sich nach der Indikation und liegt zwischen 0,01 – 0,074 mg/kg KM (Löscher et al. 2010; Plumb 2011). Da dem Levomethadon Fenpipramid zugesetzt ist, gelten die allgemeinen Dosisempfehlungen von Atropin. Weitere Untersuchungen liegen bezüglich der Atropin-Dosis nach Anwendung von Levomethadon nicht vor.

5.2.5 Herz-Kreislauf-System

5.2.5.1 Herzfrequenz

Einen physiologischen Bereich der Herzfrequenz bei Hunden zu benennen ist schwierig, da sie von Körpergewicht, Rasse oder auch Tageszeit beeinflusst wird. Frequenzen unter 50 Schläge/Minute beim wachen Hund sind als Sinusbradykardie zu interpretieren. Bei schlafenden Hunden liegt die physiologische Herzfrequenz zwischen 45 und 60 Schlägen/Minute (Tilley 2008). Herzfrequenzen um 200 Schläge/Minute werden als Exzess-Tachykardie bezeichnet und können bis zu 30 Minuten anhalten (Rigel et al. 1984; Erhardt et al. 2011). Eine physiologische Herzfrequenz im Ruhezustand bei wachen Hunden liegt zwischen 70 und 130 Schlägen/Minute (Engelhardt und Ahrens 2005). In dieser Untersuchung sind die Patienten narkotisiert, sie haben dennoch zu Beginn der Untersuchung in beiden Gruppen zum Zeitpunkt 0 das gleiche Niveau. In der L-Gruppe liegt die durchschnittliche Herzfrequenz bei $106,6 \pm 14,3$ Schlägen/Minute und in der H-Gruppe bei $99,6 \pm 18,0$ Schläge/Minute. Bei einer Herzfrequenz unter 60 Schläge/Minute wird

Diskussion

Atropin verabreicht, um einen weiteren Abfall in den kritischen Bereich zu unterbinden bzw. anderen hämodynamischen Erscheinungen wie AV-Blöcken vorzubeugen (Tobias et al. 2008; Erhardt et al. 2011).

Der anfängliche Herzfrequenzanstieg der L-Gruppe ist typisch für das Polamivet[®], dem wie beschrieben Fenpipramid zugesetzt ist. Bei einer intravenösen Applikation von L-Methadon werden Herzfrequenz, Herzzeitvolumen und der arterielle Blutdruck gesenkt. Das Fenpipramid mit seiner parasymphatholytischen Eigenschaft soll einer levomethadoninduzierten Bradykardie, die durch die Aktivierung des Nucleus dorsalis nervi vagi im Gehirn hervorgerufen wird, entgegenwirken (Stanley et al. 1980; Monteiro et al. 2008; Aktories 2009; Intervet Deutschland GmbH 2010). Im postoperativen Einsatz führt Polamivet[®] zur massiven Steigerung der Herzfrequenz bis hin zur Exzess-Tachykardie (Engert und Tacke 2008; Erhardt et al. 2011; Murrell 2011). Es kommt in den ersten Minuten zur deutlichen Frequenzsteigerung, die ihr durchschnittliches Maximum bei $113 \pm 26,2$ Schläge/Minute erreicht und demnach noch im physiologischen Bereich liegt. Das generelle Maximum, welches gemessen wurde, liegt bei 181 Schlägen/Minute und ist eher als Ausnahme zu bewerten. Mit der nachlassenden Wirkung des Fenpipramids fällt auch die Herzfrequenz (Abbildung 5). Wie bereits oben erwähnt, liegen keine pharmakologischen Daten für das Fenpipramid vor. Es scheint aber über 30 – 60 Minuten zu wirken und wird in seinen Effekten entsprechend interpretiert.

Der anfängliche Herzfrequenz-Abfall in der H-Gruppe ist opioid-typisch und erwartungsgemäß. Ähnlich wie Morphin oder Oxymorphon, ruft Hydromorphon eine Bradykardie hervor. Der Grund hierfür ist die parasymphatikomimetische Wirkung und der dadurch erhöhte Vagotonus (Pettifer und Dyson 2000; Machado et al. 2005; Plumb 2011). Machado et al. (2005) verzeichnen in einer Untersuchung mit Hydromorphon und Hydromorphon-Diazepam, in einer jeweiligen Gesamtdosis von 0,2 mg/kg KM, einen Rückgang der Herzfrequenz auf unter 60 Schläge/Minute bei der Hälfte der Patienten. Bei Smith et al. (2001) waren es sogar 60 % der Hunde die nach 20 – 25 Minuten bei einer Dosis von 0,22 mg/kg KM Hydromorphon alleine oder in Kombination mit Acepromzin eine Bradykardie zeigten. Dieser Abfall der Herzfrequenz ist auch hier zu sehen. Mit dem Abfall auf unter 60 Schläge/Minute wird Atropin appliziert. Es kommt danach zum kontinuierlichen Anstieg der Herzfrequenz. Diese erreicht zum Messzeitpunkt Minute 18 ihr durchschnittliches Maximum mit $121,8 \pm 37,7$ Schläge/Minute um dann wieder kontinuierlich abzufallen. Die Wirkdauer von Atropin ist mit 30 – 45 Minuten (Erhardt et al. 2011) vermutlich vergleichbar lang wie die Wirkdauer des Fenpipramids. Daher nähern sich die Herzfrequenzen beider Gruppen, zum Ende der Messungen wieder an. Während der ersten 15 Minuten erfolgen 70 % der Atropin-Applikationen in der H-Gruppe. Damit erklärt sich der Anstieg der Herzfrequenz. (Abbildung 6). Diese durchschnittliche Herzfrequenz liegt knapp oberhalb des

physiologischen Frequenzbereiches. In diesem Zeitraum liegt auch das generell gemessene Maximum der Herzfrequenz mit 217 Schlägen/Minute, was deutlich höher als in der L-Gruppe ist. Dieses Maximum ist aber eine Ausnahme. Die beschriebenen Exzess-Tachykardien nach Atropin-Applikation, mit Herzfrequenzen um 200 Schläge/Minute und einer bis zu 30 minütigen Dauer, treten hier nicht auf (Rigel et al. 1984; Erhardt et al. 2011). Bei diesem Patienten wurde kurz hintereinander eine höhere Atropin-Dosis verabreicht. Es kommt zum heftigen Frequenzanstieg und einem darauf folgenden schnellen Abfall.

Während sich die Herzfrequenz in der L-Gruppe im Untersuchungsintervall Minute 15 – 29 auf ein stabiles Niveau einstellt, erreicht sie in der H-Gruppe erst ihren Höhepunkt, fällt dann stetig ab um sich dann im Untersuchungsintervall Minute 45 – 59 auf ein stabiles Niveau einzustellen (Abbildung 5 und 6). Die größten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bestehen in den ersten 15 Minuten, sind also auf die verzögerte Atropin-Gabe zurückzuführen. Die Herzfrequenzverläufe unter Levomethadon bzw. Hydromorphon ähneln sich sehr. Würde zu Anfang Atropin zeitgleich mit Hydromorphon verabreicht, wären die Verläufe vermutlich sehr ähnlich. Zwar wäre dann die durchschnittliche Herzfrequenz in der H-Gruppe höher als in der L-Gruppe, was aber hinsichtlich des hämodynamischen Verlaufs während der Anästhesie von Vorteil wäre. Eine 10 – 15 minütige intramuskuläre Prämedikation, ließe erwarten, dass die Verläufe gleich aussehen würden, weil die zu erwartende Steigerung der Herzfrequenz nur bei etwa 30 % läge (Erhardt et al. 1990; Erhardt et al. 2011).

In pharmakodynamischen Untersuchungen wird dem Hydromorphon eine ausgeprägte Analgesie von je nach Literaturstelle 4 – 7 Stunden und länger zugesprochen (Pettifer und Dyson 2000; Wegner et al. 2004; Machado et al. 2006; Wegner et al. 2008; Riviere und Papich 2009). Allerdings weisen auch Herzfrequenz- und Blutdrucksteigerungen um über 20 % des Ausgangswertes auf eine Schmerzreaktion hin (White und Boyle 1989). Otto und Gerich (2001) deuten dagegen bereits eine Erhöhung der Herzfrequenz um 10 % vom Ausgangswert als positive Schmerzreaktion.

Pharmakokinetische Untersuchungen aus der Humanmedizin belegen, dass eine Serumkonzentration von Hydromorphon zwischen 0,5 und 4,5 ng/ml mit einer maximalen schmerzstillenden Wirkung korreliert (Reidenberg et al. 1988; Coda et al. 1997). Die minimale effektive Serumkonzentration von Hydromorphon, zur Erzielung einer maximalen schmerzstillenden Wirkung ist für den Hund nicht bekannt. Die Serumkonzentration sinkt innerhalb einer Stunde nach intravenöser Applikation von 0,1 mg/kg KM Hydromorphon und innerhalb zwei Stunden nach subkutaner Verabreichung unter 4 ng/ml (KuKanich et al. 2008c). Die antinozizeptiven Effekte wurden aber bislang nicht untersucht. Ebenso wenig wurde untersucht, ob die Serumkonzentration von 4 ng/ml damit korreliert. Die

Schmerztoleranz und der Schweregrad des Schmerzes sind sehr variabel. Die Autoren empfehlen, solange keine weiteren Untersuchungsergebnisse vorliegen, zur Aufrechterhaltung einer Serumkonzentration von 4 ng/ml bei Hunden die Applikation von 0,1 mg/kg KM alle 2 Stunden bzw. eine Dauertropfinfusion mit 0,03 mg/kg/h (Guedes et al. 2008; KuKanich et al. 2008c). In der vorliegenden Arbeit werden keine pharmakokinetischen Untersuchungen vorgenommen, sodass die Serumkonzentration nicht bekannt ist. Es liegen jedoch keine Anzeichen für eine Schmerzreaktion während der gesamten Untersuchung vor. Der Propofol-Verbrauch ist in der H-Gruppe hoch-signifikant niedriger und die Hunde wachen in dieser Gruppe hoch-signifikant ruhiger auf als in der L-Gruppe. Dies wäre bei einem schmerzhaften Patienten jedoch nicht zu erwarten. Der Herzfrequenzanstieg ist eher auf die Atropin-Gabe zurückzuführen. In nachfolgenden Arbeiten sollte dies jedoch überprüft werden, um eine Dosisempfehlung etablieren zu können. Ähnlich sind die Ergebnisse in der O₂-Pulsfrequenz- und IBD-Pulsfrequenzmessung zu interpretieren. Sie dienen in diesem Zusammenhang zur Absicherung und Überprüfung der Beobachtungen bezüglich der Herzfrequenz.

5.2.5.2 Invasiver Blutdruck

Der arterielle Blutdruck unterliegt bei gesunden Hunden physiologischen und individuellen Schwankungen. Normwerte sind nicht eindeutig definiert und schwanken von Studie zu Studie, da unterschiedliche Messmethoden angewendet werden. Einfluss auf die Blutdruckwerte können Kondition, Konstitution, Alter und Rasse haben. Die meisten Referenzwerte sind für Tiere ohne Sedation angegeben. Der oszillometrisch gemessene arterielle Blutdruck liegt systolisch / diastolisch bei 100 – 160 / 60 – 100 mmHg. Während einer Inhalationsnarkose liegt eine milde systolische / diastolische Hypotonie bei Werten von 90 / 60 mmHg, eine moderate bei 80 / 50 mmHg und eine schwere bei 60 / 40 mmHg vor (Bröker 2007; Egner et al. 2007; Tobias et al. 2008). Die zu Beginn gemessenen Ausgangswerte für IBDs, IBDm und IBDd liegen im unteren Referenzbereich bzw. knapp darunter. In der L-Gruppe wird ein direkter und kontinuierlicher Blutdruckanstieg nach L-Polamivet[®]-Gabe verzeichnet. Das dem L-Polamivet[®] beigemischt Fenpipramid sorgt für eine Herzfrequenzsteigerung und damit wahrscheinlich auch für eine Blutdrucksteigerung. Es liegen keine pharmakologischen Untersuchungen zum Fenpipramid vor, sodass dessen Einfluss auf den Blutdruck ungewiss ist. Atropin erhöht zwar die Herzfrequenz und dadurch auch das Herzminutenvolumen, hat aber nur einen geringen Effekt auf den systolischen und diastolischen Blutdruck. Der periphere Widerstand bleibt unverändert (Watney et al. 1987).

Diskussion

Westenskow et al. (1981) konnten während einer Fentanyl-Anästhesie eine Erhöhung der Herzfrequenz, des mittleren Blutdruckes, des Herzminutenvolumens und des Sauerstoffverbrauches des gesamten Körpers durch Atropin beweisen. Bei Schweinen konnte ebenfalls gezeigt werden, dass Atropin die Herzfrequenz und damit den Blutdruck erhöht (Wade et al. 1988). Es ist davon auszugehen, dass der Anstieg durch das Fenpipramid hervorgerufen wird.

In der H-Gruppe ist ein anfänglicher Abfall des Blutdruckes zu verzeichnen. Im Allgemeinen haben Opioide bei gesunden Hunden wenig Auswirkung auf den Blutdruck. L-Methadon führt nicht rezeptorvermittelt und unspezifisch, zu einer Bradykardie bei erhöhtem bzw. gleichbleibendem mittlerem arteriellem Blutdruck (Mantelli et al. 1986; Hellebrekers et al. 1987; Löscher et al. 2010). Der Blutdruck fällt aber in der H-Gruppe mit der Herzfrequenz ab. Smith et al. (2001) beobachteten einen leichten, aber signifikanten Rückgang des Blutdruckes bei Hunden, die Hydromorphon in Kombination mit Acepromazin verabreicht bekamen. Allerdings wird hier Acepromazin verwendet, sodass der Einfluss des Hydromorphons auf den Abfall des Blutdruckes fraglich bleibt.

Ein weiterer Punkt zur Diskussion für einen Abfall des Blutdruckes bleibt die Histamin-Ausschüttung bei intravenöser Hydromorphon-Applikation. Beim Menschen wird eine Histamin-Konzentration von über 1 ng/ml für anaphylaktische Reaktionen verantwortlich gemacht (Lorenz et al. 1982). Basale Histamin-Plasmaspiegel und die Wirksamkeit von Histamin in der Senkung des Blutdruckes sind bei Menschen und Hunden vergleichbar (Owen et al. 1982). Guedes et al. (2007) beobachteten einen geringgradigen Anstieg von Histamin nach intravenöser Injektion bei gesunden Hunden um ca. 10 ng/ml, die keine offensichtlichen hämodynamischen Veränderungen hervorrufen. Hydromorphon produziert anscheinend keine histamin-vermittelte Vasodilatation und keine daraus resultierende Hypotonie, wie sie bei der schnellen intravenösen Applikation von Morphin beobachtet wird. In der vorliegenden Arbeit wird der Histamin-Plasmaspiegel nicht weiter untersucht, ist aber in nachfolgenden Arbeiten zu berücksichtigen. Während die Herzfrequenz noch stetig abfällt, steigt der Blutdruck schon wieder an. Bei Erreichen des Tiefpunktes der Herzfrequenz ist das Niveau des Blutdruckes schon wieder auf Ausgangsniveau angestiegen (Abbildung 5 und 7). Der Anstieg erfolgt zu einem Zeitpunkt, zu dem noch kein Atropin eingesetzt wurde (Abbildung 6). Der Anstieg ist demnach nicht mit einem anticholinergen Effekt erklärbar. Durch den Herzfrequenzabfall und den dadurch folgenden Blutdruckabfall wird über den Barro-Rezeptor-Reflex eine Vasokonstriktion hervorgerufen und damit trotz abfallender Herzfrequenz ein Anstieg des arteriellen Blutdruckes hervorgerufen (Tobias et al. 2008). Der alleinige Einfluss des Atropins ist eher nicht für einen Blutdruckanstieg verantwortlich. Es bleibt fraglich und wäre in weiteren Untersuchungen nachzuweisen, ob eine gleichzeitige

Applikation von Atropin und Hydromorphon einen direkten Anstieg des Blutdruckes hervorrufen würde.

Über die Zeit pendeln sich der IBDs, IBDm und IBDd nach ca. 30 Minuten auf ein gleichbleibendes Niveau ein. Der IBDs, IBDm und IBDd verweilen auf einem akzeptablen von der Herzfrequenz unabhängigen Niveau. Demzufolge sind keine hämodynamischen Nachteile zu erwarten.

5.2.5.3 AV-Block

In der H-Gruppe treten auffällig viele AV-Blocks nach Hydromorphon-Gabe auf. Mit immerhin 8 von 20 Patienten liegt hier ein hoch-signifikantes Ergebnis ($p = 0,003$) vor (Tabelle 26). In der L-Gruppe hingegen ist kein einziger Patient mit einem AV-Block zu finden. In der Anästhesie ist generell das Auftreten von AV-Blocks für Opioide beschrieben (Erhardt et al. 2011). Für Oxymorphon ist beschrieben, dass ein AV-Block in der Anästhesie auftreten kann (Copland et al. 1992). In der veterinärmedizinischen Literatur gibt es aber keine Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen der Anwendung von Hydromorphon und dem EKG-kontrollierten Auftreten einer Bradykardie, sodass nicht bekannt ist, ob infolge einer Bradykardie auch ein AV-Block zweiten Grades auftreten kann (Smith et al. 2001). Dies wäre in nachfolgenden Untersuchungen weiter abzuklären. Dem Ergebnis der vorliegenden Untersuchung folgend, ist davon auszugehen, dass beim Einsatz von Hydromorphon in der Anästhesie mit einem vermehrten Auftreten von AV-Blocks zu rechnen ist. Zu untersuchen und diskutieren wäre, ob AV-Blöcke vermehrt bzw. überhaupt auftreten, wenn gleichzeitig mit der Hydromorphon-Gabe Atropin oder Glycopyrrolat zum Einsatz kommt. Mit gleichzeitigem Einsatz vom Hydromorphon und beispielsweise Atropin ist nicht mit einem zügigen Herzfrequenz-Abfall zu rechnen.

5.3 Klinische Schlussfolgerung

In der vorliegenden Arbeit kann gezeigt werden, dass das angewandte Narkoseprotokoll mit Hydromorphon im Vergleich zu dem mit dem etablierten L-Polamivet[®] ebenso gute Ergebnisse hervorbringt. Hydromorphon ist dem Levomethadon nicht unterlegen. Im Verlauf der beschriebenen und dokumentierten Phasen der Anästhesien und ihrer Überwachung traten Vor- und Nachteile zu Tage. Zwei positive Effekte sind hier in besonderer Weise hervorzuheben. Zum einen der große Unterschied im Propofol-Verbrauch und zum anderen das besonders ruhige Erwachen aus der Narkose. Natürlich gilt es, dies in weiteren Untersuchungen zu überprüfen. Die durchgeführten Untersuchungen und statistischen Berechnungen der erhobenen Daten lassen jedoch ein nur zufälliges Auftreten der beobachteten Phänomene unwahrscheinlich erscheinen.

Einen klinisch bedeutsamen Unterschied scheint es zwischen Hydromorphon und L-Polamivet[®] bezüglich ihres Einflusses auf die Herzfrequenz zu geben, da Hydromorphon zum sofortigen Abfall der Herzfrequenz führt. Wie die vorliegende Untersuchung zeigt, ist dieser Unterschied nach einer Atropin-Substitution klinisch nicht mehr relevant. Die Herzfrequenz ist nach Substitution über die Zeit stabil und liegt im Mittel über der mittleren Herzfrequenz derjenigen Patienten, die Levomethadon anstelle des Hydromorphons erhielten. Unter hämodynamischen Gesichtspunkten ist dies ebenfalls ein Vorteil.

Der Blutdruck scheint über die Zeit in beiden Gruppen stabil zu sein bzw. pendelt er sich auf ein gleichbleibendes Niveau ein. Der, nach der Hydromorphon-Gabe, auftretende anfängliche Blutdruckabfall wird zügig kompensiert und ist, wie es scheint, atropin-unabhängig. Es bestehen offensichtlich keine hämodynamischen Nachteile. Auch dieses sollte in weiteren Studien überprüft werden.

Ein unbestrittener Nachteil, gegenüber dem Levomethadon, ist das vermehrte Auftreten der AV-Blocks nach Hydromorphon-Gabe. Bedingt durch einen schnellen Herzfrequenzabfall, ist hier der Einsatz von Atropin unabdingbar, um einen AV-Block behandeln zu können. Zur Steigerung der Herzfrequenz und daraus folgend zur Verhinderung bzw. Therapie eines eventuell auftretenden AV-Blocks ist eine doppelte Atropin-Dosis notwendig. Wie bereits erwähnt, ist die vorliegende Arbeit die erste, welche ein mit EKG detektiertes Auftreten von AV-Blöcken nach Hydromorphon-Gabe beschreibt. Insofern erscheinen weitere überprüfende Untersuchungen sinnvoll.

Für die veterinärmedizinische Praxis ist Hydromorphon durchaus gut geeignet. Es bietet, unter Berücksichtigung folgender Anmerkungen, einige Vorteile gegenüber dem Levomethadon. Zum einen empfiehlt es sich bei Einleitung der Anästhesie Atropin oder ein vergleichbares Anticholinergikum zeitgleich mit Hydromorphon zu applizieren, um dem

anfänglich gezeigten schnellen Herzfrequenzabfall entgegenzuwirken. Die Dosisempfehlung lautet 0,02 mg/kg KM intravenös. Um eventuell folgende Tachykardien zu vermeiden, wäre eine 10 – 15 minütige Prämedikation intramuskulär, zu empfehlen. Eine EKG-Überwachung ist anzuraten, da im Verlauf der vorliegenden Untersuchungen gehäuft AV-Blocks unter Verwendung von Hydromorphon aufgetreten sind. In der veterinärmedizinischen Literatur ist nicht beschrieben, ob eine weitere EKG-Überwachung der postoperativen Phase notwendig ist. In dieser Phase und in der dann niedrigeren eingesetzten Dosis und in Kombination mit anderen Substanzen kommt es in der Regel jedoch nicht zum Herzfrequenzabfall. Auch dieses muss in weiteren Untersuchungen ermittelt werden. Die Propofol-Dosis kann in Kombination mit Hydromorphon a priori reduziert werden. Damit kann der Gesamtverbrauch der totalen intravenösen Anästhesie (TIVA) deutlich gemindert und entsprechend Kosten eingespart werden. Ebenso reduziert dies die ausgeprägte Atemdepression, bei gleichzeitiger Anwendung von Propofol und Hydromorphon. In der Literatur ist diese Atemdepression ebenfalls beschrieben, sodass die Empfehlung zum zusätzlichen Sauerstoffangebot und zur Intubation ergeht. Die Sauerstoffsättigung sollte mit einem Pulsoxymeter, oder besser noch mittels Kapnographie überwacht werden, um einer ggf. auftretenden Sauerstoffschuld entgegenzuwirken (Pettifer und Dyson 2000; Kuo und Keegan 2004; Enouri et al. 2008). Auch dies gilt es in zukünftigen Untersuchungen zu überprüfen, weil die respiratorischen Parameter in dieser Arbeit aus oben genannten Gründen nicht dezidiert untersucht wurden. Die in der Narkose verwendete Hydromorphon-Dosis von 0,2 mg/kg KM hat eine offensichtlich zufriedenstellende mehrstündige Analgesie generiert, sodass diese Dosis zu empfehlen ist. Es ist in dieser Untersuchung zu keinem Zeitpunkt eine zusätzliche Analgetikum-Gabe notwendig. Wie lange die tatsächliche Analgesie anhält, muss in weiteren pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Untersuchungen analysiert werden. Die in der Literatur beschriebene Analgesiedauer von mindestens 2 – 4 – (7) Stunden für den Hund, scheint sich im Rahmen der hier durchgeführten Untersuchungen zu bestätigen. Die Patienten sind ausgesprochen ruhig aus der Narkose aufgewacht und zeigten auch in der frühen postoperativen Phase keine auffälligen Schmerzzeichen.

Das in der Literatur beschriebene vermehrte Auftreten von Übelkeit und Erbrechen nach Hydromorphon-Gabe kann in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden. Keiner der Patienten hat dies gezeigt, sodass diese Nebenwirkung eine untergeordnete Rolle zu spielen scheint. Sollte sich dies in nachfolgenden Untersuchungen nicht bestätigen, kann die aus der Literatur bekannte Empfehlung zum präanästhetischen Einsatz von Maropitant um diese Symptome zu unterbinden, herangezogen werden (Kraus 2013).

Ein weiterer Vorteil beim Einsatz von Hydromorphon ist die Wirkung auf die Atemwege durch Hustenunterdrückung. Als μ -Agonist ist Hydromorphon ein effektives Antitussivum und eignet

Diskussion

sich demzufolge zum Einsatz bei brachycephalen Rassen, welche einer längeren endotrachealen Intubation während der Anästhesie unterliegen (Pettifer und Dyson 2000).

Hydromorphon in einer Dosis von 0,1 mg/kg KM intravenös verabreicht reduziert bei Hunden die minimale alveoläre Konzentration (MAC) von Isofluran für mindestens 4,5 Stunden. Der sparende Effekt der minimalen alveolären Konzentration (MAC) von Isofluran macht 2 Stunden nach der Injektion von Hydromorphon $48,0 \pm 5,45$ % und nach 4,5 Stunden immer noch $34,4 \pm 7,06$ % aus (Machado et al. 2006).

Bei Methadon ist der sparende Effekt der minimalen alveolären Konzentration (MAC) von Isofluran niedriger und dosis-anhängig. Er macht 2,5 Stunden nach der Injektion von 0,5 mg/kg KM bzw. 1 mg/kg KM Methadon 30 – 35 % bzw. 48 % und nach 5 Stunden immer noch 15 – 16 % bzw. 30 % aus (Credie et al. 2010; Campagnol et al. 2012).

Dieser positive Effekt ist für den klinischen Einsatz von Hydromorphon ebenfalls sehr relevant, insofern als die Kosten für den Isofluran-Verbrauch deutlich reduziert werden können.

In veterinärmedizinischen Untersuchungen ist der Einsatz von Hydromorphon bei Katzen bereits untersucht und auch hier sind vielversprechende Ergebnisse beschrieben. Es sei erwähnt, dass unter Einfluss von Hydromorphon bei der Katze Hyperthermien auftreten, welche streng kontrolliert werden müssen (Wegner et al. 2004; Niedfeldt und Robertson 2006).

Als Fazit ergibt sich, dass Hydromorphon sich für den klinischen Einsatz beim Hund und wahrscheinlich auch bei der Katze eignet und eine gute, hinsichtlich bestimmter Kriterien sogar vorteilhafte Alternative zum etablierten L-Polamivet[®] darstellt.

6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit werden die Opioide Levomethadon und Hydromorphon hinsichtlich ihres Potentials in der Anästhesie beim Hund und ihres Einflusses auf zahlreiche Vitalparameter, während verschiedener Anästhesie-Phasen untersucht.

In die prospektive, randomisierte und geblindete Studie sind 40 Hunde unterschiedlicher Rasse, Geschlecht und Gewicht eingeschlossen, die zur Arthroskopie des Ellbogen- (n = 34), des Schulter- (n = 5) oder des Kniegelenkes (n = 1) vorgestellt werden. Die Hunde zeigen bei der klinischen Untersuchung keine von der Norm abweichenden Befunde, erfüllen also ein Einschluss-Kriterium der Studie indem sie der ASA-Klassifikation I oder II zugeordnet werden können. Es werden aus diesen Hunden zwei Untersuchungsgruppen gebildet. Die Hunde beider Gruppen erhalten zur Einleitung der Narkose 0,5 mg/kg KM Midazolam i.v. und einen Bolus 4 mg/kg KM Propofol 1% i.v.. Die Anästhesie wird zunächst mit 25 mg/kg/h Propofol 1% i.v. mittels Perfusor erhalten.

Die Patienten werden mit einem arteriellen Zugang versehen. Es folgt eine CT- bzw. MRT-Untersuchung zur Operationsplanung. Im Operationssaal werden die Patienten an ein Narkosegerät, sowie an einen Überwachungs-Monitor angeschlossen. Nach Ermittlung der Basiswerte erhalten die Patienten der L-Gruppe 0,5 mg/kg KM Levomethadon als Bolus bzw. die Patienten der H-Gruppe 0,2 mg/kg KM Hydromorphon als Bolus i.v. injiziert. Gleichzeitig wird die Propofol-Dosis auf 17 mg/kg/h reduziert. Mit Einstellung der Spontanatmung nach Opioid-Gabe, wird mit einem dem Patienten angepassten Atemzugvolumens und einer Atemfrequenz (10 Atemzüge/Minute), maschinell-kontrolliert beatmet.

Fällt die Herzfrequenz unter 60 Schläge/Minute wird bei beiden Untersuchungsgruppen 0,01 mg/kg KM Atropin verabreicht.

Herz- und Atemfrequenz, Sauerstoffsättigung, endexpiratorische CO₂-Konzentration, invasiver Blutdruck (systolisch, mittlerer, diastolisch,) und die Körpertemperatur werden kontinuierlich alle 60 Sekunden vom Anästhesiemonitor digital aufgezeichnet. Allgemeine Patientendaten wie zum Beispiel Wiederkehr des Schluckreflexes, Lidreflexes, die Zeit bis zur Einnahme der Brust-Bauch-/Seitenlage sowie weitere Beobachtungen wie Unruhe, Exzitationen, Erbrechen oder Ähnliches werden nach Verlassen des Operationssaals dokumentiert.

Es kann gezeigt werden, dass Hydromorphon dem in der Tiermedizin etablierten L-Polamivet[®] nicht unterlegen ist. Es liegen signifikante bzw. hoch-signifikante Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungsgruppen vor, welche für die Anästhesie mit

Zusammenfassung

Hydromorphon in einigen Punkten besondere Vorteile, in anderen Punkten aber auch Nachteile erkennen lassen. Zwei Punkte sind hier in besonderer Weise hervorzuheben. Zum einen der große Unterschied im Propofol-Verbrauch und zum anderen das besonders ruhige Erwachen aus der Narkose zu Gunsten des Hydromorphons mit hoch-signifikanten Unterschieden ($p < 0,0001$). Betrachtet man nur den Zeitraum zwischen Opioid-Gabe und Abstellen des Perfusors, so lässt sich sowohl bezüglich des absoluten Propofol-Verbrauches in ml als auch im reinen Verbrauch in mg/kg/h je Patient ein hoch-signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zeigen. Der Gesamtverbrauch in ml und der Verbrauch in mg/kg/h ist in der H-Gruppe signifikant ($p = 0,0128$) bzw. hoch-signifikant ($p = 0,0007$) niedriger. Der durchschnittliche Propofol-Verbrauch ist in der H-Gruppe mit $15,73 \pm 1,56$ mg/kg/h deutlich niedriger als in der L-Gruppe mit $18,29 \pm 3,55$ mg/kg/h.

Unterschiede ergeben sich auch hinsichtlich des Einflusses von Levomethadon und Hydromorphon auf die Herzfrequenz. Unter Hydromorphon kommt es zum sofortigen Abfall der Herzfrequenz. Dieses Phänomen tritt unter L-Polamivet[®] erst im weiteren Verlauf der Anästhesie zu Tage. Das dem L-Polamivet[®] beigemischt Fenpipramid verhindert einen sofortigen Herzfrequenzabfall. Dieser Unterschied ist nach Atropin-Substitution klinisch nicht relevant. Die Herzfrequenz ist nach Substitution über die Zeit stabil und liegt im Mittel über der mittleren Herzfrequenz der L-Gruppe. Dies ist unter hämodynamischen Gesichtspunkten ein weiterer Vorteil. Der Blutdruck ist über die Zeit in beiden Gruppen stabil und pendelt sich auf ein gleichbleibendes Niveau ein. Der anfängliche Blutdruckabfall in der H-Gruppe wird zügig kompensiert. Der Anstieg ist wahrscheinlich unabhängig vom Atropin. Es bestehen keine hämodynamischen Nachteile.

Ein besonderer Nachteil, gegenüber dem Levomethadon, ist das vermehrte Auftreten ($p = 0,003$) von AV-Blocks nach Hydromorphon-Gabe. In der H-Gruppe zeigten 8 von 20 Patienten einen AV-Block. In der L-Gruppe 0 von 20 Patienten. Um die Herzfrequenz zu steigern und damit einen eventuell auftretenden AV-Block verhindern bzw. behandeln zu können, ist eine doppelte Atropin-Dosis (0,02 mg/kg KM) notwendig ($p = 0,0001$). Zwar ist in beiden Gruppen eine Atropin-Gabe notwendig, woraus folgt, dass zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied ($p = 0,321$) besteht, aber in der Differenzierung hinsichtlich der Anzahl der Gesamt-Atropin-Anwendungen je Gruppe, der durchschnittlichen Atropin-Anwendung pro Patient und der Anzahl der Atropin-Anwendungen pro Patient liegen hoch-signifikante Unterschiede ($p < 0,0001$) vor. In der H-Gruppe erfolgen 70 % (14 von 20) der Atropin-Applikationen in den ersten 15 Minuten, aber 0 % in der L-Gruppe. Die erste Atropin-Anwendung erfolgt demnach hoch-signifikant ($p < 0,0001$) früher in der H-Gruppe. Dagegen erfolgten 65 % (13 von 17) der Atropin-Applikationen der L-Gruppe erst nach 30 Minuten. Die zweite Anwendung erfolgt in der H-Gruppe ebenfalls hoch-signifikant ($p = 0,0028$) früher als in der L-Gruppe.

Zusammenfassung

Unter Berücksichtigung der beschriebenen Aspekte (z.B. sofortige Atropin-Gabe bei Hydromorphon-Applikation) ist Hydromorphon in der Anästhesie bei Hunden in einer Dosis von 0,2 mg/kg KM für die veterinärmedizinische Praxis gut geeignet, jedoch sollten weitere Studien zur Optimierung der Dosis, bezüglich des Anästhesie-Ablaufes und zur Reduktion der Nebenwirkungen folgen.

7 Summary

This paper explores the anaesthetic potential of the opioids levomethadon and hydromorphone and their influence on vital signs during different phases of anaesthesia.

A heterogeneous group of 40 dogs are subjected to this prospective, randomized and blinded study. Dogs of different age, breed and sex are included, which are presented for arthroscopic treatment of the elbow (n=34), shoulder (n=5) or knee (n= 1).

These clinically healthy dogs can be allocated to ASA-group I or II, which is an essential requirement to take part in this study.

They are divided into two groups (Levomethadon- or Hydromorphon-group). Anaesthesia in both groups is induced with midazolam 0.5 mg/kg and propofol 4 mg/kg.

Anesthesia is initially maintained with a Propofol-Perfusor at a dose rate of 25 mg/kg/h.

Subsequently the dogs are fitted with an intra-arterial catheter followed by CT- or MRI-Scan prior to determination of the selected surgical procedure.

In the operating theater dogs are connected to an anaesthetic machine and are fully monitored for heart rate, respiratory rate, oxygen saturation, CO₂ at the end of expiration, blood pressure (systolic, medium, diastolic) and body temperature.

After establishing baseline values, dogs in group 1 (L-group) are administered 0.5 mg/kg levomethadon as intravenous bolus, dogs in group 2 (H-group) are administered 0.2 mg/kg hydromorphone as intravenous bolus. At the same time the dose of propofol is reduced to 17 mg/kg/h.

Respiratory depression after opioid administration is controlled by mechanical ventilation at a frequency of 10 breaths per min with a tidal volume suitable for the size of the dog.

In case of cardiac depression, dogs in both groups are treated with atropine at a dose of 0.01 mg/kg.

Above named vital signs are digitally recorded every 60 seconds. At the end of surgery, recurring of swallowing reflex, eyelid reflex, spontaneous sternal recumbency, signs of agitation, nausea, vomiting etc. are carefully observed and recorded.

The study demonstrates that the anaesthetic property of hydromorphone is not less effective than L-Polamivet[®], which is licenced in veterinary medicine. There are significant and highly significant differences between H-group and L-group, with regards to the use of hydromorphone. It shows both advantages and disadvantages as an anesthetic agent for use in dogs. The most striking advantages of hydromorphone are the reduced dosage of propofol and less excitation during recovery. There is a highly significant difference

Summary

($p < 0.0001$) between the L-group and H-group regarding the severity of excitation during of recovery.

The required dose of propofol is also highly significantly different (measured in ml/kg/h) between both groups.

Looking at the period between opioid administration and switching off the Propofol-Perfusor, the total amount of propofol is significantly reduced in the H-group ($p < 0.0128$) and the mg/kg value required is also significantly lower in the H-group (15.73 ± 1.56 ml/kg/h) than in the L-group (18.29 ± 3.55 mg/kg/h).

There are further differences between the effects of levomethadon and hydromorphone with regards to heart rate. Administration of hydromorphone causes an immediate cardiac depression which is not initially observed after the use of L-Polamivet[®]. Fenpipramid, an additive of L-Polamivet[®], prevents such an immediate heart rate drop. Atropine administered with hydromorphone stabilizes the heart rate to a point where the average heart rate is even higher than after use of L-Polamivet[®]. This is a further advantage for haemodynamic considerations.

Blood pressure remains stable in both L- and H-group. An initial drop in blood pressure in the H-groups is rapidly compensated and presents no haemodynamic disadvantage.

The most important disadvantage are the increased incidences of AV-blocks ($p = 0.003$) under the influence of hydromorphone. 8 of 20 dogs in the H-group developed an AV-block. In contrast to that, none of the L-group dogs showed that. For this reason, atropine has to be administered at a higher dose of 0.02 mg/kg. Basically, the addition of atropine is required in both groups, therefore there is no significant difference between the groups ($p = 0.321$).

However, the total number of atropine administration on each group, the average dose per dog as well as the number of treatments per dog, are highly significantly different ($p < 0.0001$). In the H-group, 70 % (14 out of 20) of the atropine administrations are required within the first 15 minutes. During the same time span no atropine is needed in the L-group.

Therefore the first administration of atropine has to be significantly earlier in the H-group than in the L-group ($p < 0.0001$). In contrast to that, 65 % (13 out of 17) of atropine administrations in the L-group were carried out after 30 minutes.

The second administration of atropine is also significantly earlier in the H-group than in the L-group.

In summary, if the described precautions are taken into account (e.g. immediate administration of atropine following hydromorphone) hydromorphone is suitable as an anaesthetic agent for dogs in veterinary practice. However, further research is required to determine the optimal dosage for the anaesthesia and for the reduction of unwanted side effects.

8 Literaturverzeichnis

- Abbadie, Catherine; Pasternak, Gavril W. (2002): Chapter I Opioid receptors. In: A. Björklund and T. Hökfelt R. Quirion (Hg.): Handbook of Chemical Neuroanatomy: Peptide Receptors Part II, Bd. 20: Elsevier, S. 1–29.
- Aktories, Klaus (Hg.) (2009): Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Begründet von W. Forth, D. Henschler, W. Rummel. 10. Auflage, München: Urban & Fischer Verlag in Elsevier GmbH.
- Alef M; Oechtering G. (1994): Nichtinvasive Patientenüberwachung in der Tiermedizin: Pulsoximetrie und Kapnographie. Teil I: Pulsoximetrie. In: Tierärztliche Praxis (22), S. 596–606.
- Alef, M. (2014). Narkose für die Sectio caesarea – ein typischer Notfallpatient in der Anästhesie. LBH: Proceedings 7. Leipziger Tierärztekongress. Leipzig, Leipziger Universitätsverlag GmbH. 3: 112-120.
- Allen, Jeffrey W.; Horais, Kjersti A.; Tozier, Nicolle A.; Yaksh, Tony L. (2006): Opiate pharmacology of intrathecal granulomas. In: Anesthesiology 105 (3), S. 590–598.
- Althaus, F. R. (Hg.) (2013) (2013): CliniPharm Wirkstoffdaten. Universität Zürich, Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie.
- Ambros, Barbara; Duke-Novakovski, Tanya; Pasloske, Kirby S. (2008): Comparison of the anesthetic efficacy and cardiopulmonary effects of continuous rate infusions of alfaxalone-2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin and propofol in dogs. In: American Journal of Veterinary Research 69 (11), S. 1391–1398. DOI: 10.2460/ajvr.69.11.1391.
- Ambros, Barbara; Steagall, Paulo V. M.; Mantovani, Fernanda; Gilbert, Peter; Duke-Novakovski, Tanya (2009): Antinociceptive effects of epidural administration of hydromorphone in conscious cats. In: American Journal of Veterinary Research 70 (10), S. 1187–1192. DOI: 10.2460/ajvr.70.10.1187.
- Andress, J. L.; Day, T. K.; Day, D. (1995): The effects of consecutive day propofol anesthesia on feline red blood cells. In: Veterinary Surgery 24 (3), S. 277–282.
- Ansermot, Nicolas (2010): Substitution of (R,S)-Methadone by (R)-Methadone Impact on QTc Interval. In: Archives of Internal Medicine 170 (6), S. 529. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.26.
- Antonijevic, I.; Mousa, S. A.; Schäfer, M.; Stein, C. (1995): Perineurial defect and peripheral opioid analgesia in inflammation. In: Journal of Neuroscience 15 (1 Pt 1), S. 165–172.
- Arvidsson, U.; Riedl, M.; Chakrabarti, S.; Lee, J. H.; Nakano, A. H.; Dado, R. J. et al. (1995): Distribution and targeting of a mu-opioid receptor (MOR1) in brain and spinal cord. In: Journal of Neuroscience 15 (5 Pt 1), S. 3328–3341.

- Baldo, Caroline F.; Garcia-Pereira, Fernando L.; Nelson, Nathan C.; Hauptman, Joe G.; Shih, Andre C. (2012): Effects of anesthetic drugs on canine splenic volume determined via computed tomography. In: *American Journal of Veterinary Research* 73 (11), S. 1715–1719. DOI: 10.2460/ajvr.73.11.1715.
- Barber, A.; Gottschlich, R. (1997): Novel developments with selective, non-peptidic kappa-opioid receptor agonists. In: *Expert Opinion on Investigational Drugs* 6 (10), S. 1351–1368. DOI: 10.1517/13543784.6.10.1351.
- Barletta, Michele; Austin, Brenda R.; Ko, Jeff C.; Payton, Mark E.; Weil, Ann B.; Inoue, Tomohito (2011): Evaluation of dexmedetomidine and ketamine in combination with opioids as injectable anesthesia for castration in dogs. In: *Journal of the American Veterinary Medical Association* 238 (9), S. 1159–1167. DOI: 10.2460/javma.238.9.1159.
- Barnhart, M. D.; Hubbell, J. A.; Muir, W. W.; Sams, R. A.; Bednarski, R. M. (2000): Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and analgesic effects of morphine after rectal, intramuscular, and intravenous administration in dogs. In: *American Journal of Veterinary Research* 61 (1), S. 24–28.
- Bateman, Shane W.; Haldane, Sarah; Stephens, Julie A. (2008): Comparison of the analgesic efficacy of hydromorphone and oxymorphone in dogs and cats: a randomized blinded study. In: *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 35 (4), S. 341–347. DOI: 10.1111/j.1467-2995.2007.00387.x.
- Bennett, D.; Duff, S. R.; Kene, R. O.; Lee, R. (1981): Osteochondritis dissecans and fragmentation of the coronoid process in the elbow joint of the dog. In: *Veterinary Record* 109 (15), S. 329–336.
- Bergmann, Hannes: Randomisierte Blindstudie zur präemptiven Schmerztherapie beim Hund. Dissertation. Tierärztliche Hochschule Hannover, Hannover.
- Bert, B.; Hartje, I.; Voigt, J-P; Arndt, G.; Ulbrich, H-F; Fink, H.; Hauff, P. (2008): Repeated anaesthesia with isoflurane and xylazine/levomethadone/fenpipramide premedication in female Beagle dogs: influence on general health and wellbeing. In: *Laboratory Animals* 42 (4), S. 473–482. DOI: 10.1258/la.2007.06023e.
- Bhushan, Rashmi G.; Sharma, Shiv K.; Xie, Zhihua; Daniels, David J.; Portoghese, Philip S. (2004): A bivalent ligand (KDN-21) reveals spinal delta and kappa opioid receptors are organized as heterodimers that give rise to delta₁ and kappa₂ phenotypes. Selective targeting of delta-kappa heterodimers. In: *Journal of Medicinal Chemistry* 47 (12), S. 2969–2972. DOI: 10.1021/jm0342358.
- Bley, Carla Rohrer; Roos, Malgorzata; Price, Jill; Ruess-Melzer, Katja; Buchholz, Julia; Poirier, Valerie; Kaser-Hotz, Barbara (2007): Clinical assessment of repeated propofol-associated anesthesia in cats. In: *Journal of the American Veterinary Medical Association* 231 (9), S. 1347–1353. DOI: 10.2460/javma.231.9.1347.
- Bley, Rohrer; Carla; Neiger-Aeschbacher, Gina; Busato, Andre; Schatzmann, Urs (2004): Comparison of perioperative racemic methadone, levomethadone and dextromoramide in cats using indicators of post-operative pain. In: *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 31 (3), S. 175–182. DOI: 10.1111/j.1467-2987.2004.00148.x.

- Bloms-Funke, P.; Gillen, C.; Schuettler, A. J.; Wnendt, S. (2000): Agonistic effects of the opioid buprenorphine on the nociceptin/OFQ receptor. In: *Peptides* 21 (7), S. 1141–1146.
- Bockmühl, Max; Ehrhart, Gustav (1949): Über eine neue Klasse von spasmolytisch und analgetisch wirkenden Verbindungen, I. In: *Justus Liebigs Annalen der Chemie* 561 (1), S. 52–86. DOI: 10.1002/jlac.19495610107.
- Booth, Nicholas H.; McDonald, Leslie Ernest (1992): *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 6th Edition, Ames: Iowa State University Press.
- Bosiack, Ann P.; Mann, F. A.; Dodam, John R.; Wagner-Mann, Colette C.; Branson, Keith R. (2010): Comparison of ultrasonic Doppler flow monitor, oscillometric, and direct arterial blood pressure measurements in ill dogs. In: *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care (San Antonio)* 20 (2), S. 207–215. DOI: 10.1111/j.1476-4431.2010.00520.x.
- Bröker, Dorothee (2007): *Klinische Evaluierung dreier oszillometrisch messender Blutdruckmonitore beim narkotisierten Hund*. 1. Auflage, Giessen: VVB Laufersweiler (Edition scientifique).
- Brownstein, M. J. (1993): A brief history of opiates, opioid peptides, and opioid receptors. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 90 (12), S. 5391–5393.
- Brussel, T.; Theissen, J. L.; Vigfusson, G.; Lunkenheimer, P. P.; van Aken, H.; Lawin, P. (1989): Hemodynamic and cardiodynamic effects of propofol and etomidate: negative inotropic properties of propofol. In: *Anesthesia & Analgesia* 69 (1), S. 35–40.
- Burger, D. M.; Wiestner, T.; Hubler, M.; Binder, H.; Keiser, M.; Arnold, S. (2006): Effect of anticholinergics (atropine, glycopyrrolate) and prokinetics (metoclopramide, cisapride) on gastric motility in beagles and labrador retrievers. In: *Journal of veterinary medicine. A, Physiology, pathology, clinical medicine* 53 (2), S. 97–107. DOI: 10.1111/j.1439-0442.2006.00787.x.
- Buschmann, H. (2002): *Analgesics: From Chemistry and Pharmacology to Clinical Application*: Wiley-VCH.
- Buschmann, H.; Sundermann, B.; Maul, C. (2002): μ -selektive Opiode ohne Morphinanstruktur: Alte und neue μ -Opiode. In: *Pharmazie in Unserer Zeit* 31 (1), S. 44–50. DOI: 10.1002/1615-1003(200201)31:13.0.CO;2-1.
- Callahan, Robert J.; Au, John D.; Paul, Matthias; Liu, Canhui; Yost, C. Spencer (2004): Functional inhibition by methadone of N-methyl-D-aspartate receptors expressed in *Xenopus* oocytes: stereospecific and subunit effects. In: *Anesthesia & Analgesia* 98 (3), S. 653-9, table of contents.
- Campagnol, Daniela; Teixeira-Neto, Francisco J.; Peccinini, Rosangela G.; Oliveira, Flavia A.; Alvaides, Renata K.; Medeiros, Luiza Q. (2012): Comparison of the effects of epidural or intravenous methadone on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. In: *The Veterinary Journal* 192 (3), S. 311–315. DOI: 10.1016/j.tvjl.2011.08.019.
- Campbell, Vicki L.; Drobotz, Kenneth J.; Perkowski, Sandra Z. (2003): Postoperative hypoxemia and hypercarbia in healthy dogs undergoing routine ovariohysterectomy or castration and receiving butorphanol or hydromorphone for analgesia. In: *Journal of the American Veterinary Medical Association* 222 (3), S. 330–336.

- Carroll, G. L. (1999): Analgesics and pain. In: *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 29 (3), S. 701-17.
- Chan, G. L.; Matzke, G. R. (1987): Effects of renal insufficiency on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of opioid analgesics. In: *Drug Intelligence & Clinical Pharmacy* 21 (10), S. 773–783.
- Chang, S. F.; Moore, L.; Chien, Y. W. (1988): Pharmacokinetics and bioavailability of hydromorphone: effect of various routes of administration. In: *Pharmaceutical Research* 5 (11), S. 718–721.
- Christie, M. J.; Connor, M.; Vaughan, C. W.; Ingram, S. L.; Bagley, E. E. (2000): Cellular actions of opioids and other analgesics: implications for synergism in pain relief. In: *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 27 (7), S. 520–523.
- Christoph, Thomas; Buschmann, Helmut (2002): Gemischte opioide Agonisten/Antagonisten und partielle Agonisten: Zwei komplexe Wirkprinzipien in einer Struktur. In: *Pharmazie in Unserer Zeit* 31 (1), S. 40–43.
- Clark, J. A.; Liu, L.; Price, M.; Hersh, B.; Edelson, M.; Pasternak, G. W. (1989): Kappa opiate receptor multiplicity: evidence for two U50,488-sensitive kappa₁ subtypes and a novel kappa₃ subtype. In: *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 251 (2), S. 461–468.
- Cockshott, I. D.; Douglas, E. J.; Plummer, G. F.; Simons, P. J. (1992): The pharmacokinetics of propofol in laboratory animals. In: *Xenobiotica* 22 (3), S. 369–375. DOI: 10.3109/00498259209046648.
- Coda, B.; Tanaka, A.; Jacobson, R. C.; Donaldson, G.; Chapman, C. R. (1997): Hydromorphone analgesia after intravenous bolus administration. In: *Pain* 71 (1), S. 41–48.
- Codd, E. E.; Shank, R. P.; Schupsky, J. J.; Raffa, R. B. (1995): Serotonin and norepinephrine uptake inhibiting activity of centrally acting analgesics: structural determinants and role in antinociception. In: *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 274 (3), S. 1263–1270.
- Concas, A.; Santoro, G.; Mascia, M. P.; Serra, M.; Sanna, E.; Biggio, G. (1990): The general anesthetic propofol enhances the function of gamma-aminobutyric acid-coupled chloride channel in the rat cerebral cortex. In: *Journal of Neurochemistry* 55 (6), S. 2135–2138.
- Cone, E. J.; Darwin, W. D.; Gorodetzky, C. W.; Tan, T.: Comparative metabolism of hydrocodone in man, rat, guinea pig, rabbit, and dog. In: *Drug Metabolism and Disposition* 6 (4), S. 488–493.
- Cone, E. J.; Phelps, B. A.; Gorodetzky, C. W. (1977): Urinary excretion of hydromorphone and metabolites in humans, rats, dogs, guinea pigs, and rabbits. In: *Journal of Pharmaceutical Sciences* 66 (12), S. 1709–1713.
- Conzemius, M. G.; Hill, C. M.; Sammarco, J. L.; Perkowski, S. Z. (1997): Correlation between subjective and objective measures used to determine severity of postoperative pain in dogs. In: *Journal of the American Veterinary Medical Association* 210 (11), S. 1619–1622.
- Cook, J. L. (2001): Forelimb lameness in the young patient. In: *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 31 (1), S. 55–83.

Literaturverzeichnis

- Copland, V. S.; Haskins, S. C.; Patz, J. D. (1992): Cardiovascular and pulmonary effects of atropine reversal of oxymorphone-induced bradycardia in dogs. In: *Veterinary Surgery* 21 (5), S. 414–417.
- Coulter, D. B.; Keith, J. C., JR (1984): Blood pressures obtained by indirect measurement in conscious dogs. In: *Journal of the American Veterinary Medical Association* 184 (11), S. 1375–1378.
- Craft, Rebecca M. (2003): Sex differences in opioid analgesia: "from mouse to man". In: *The Clinical Journal of Pain* 19 (3), S. 175–186.
- Credie, Renato G.; Teixeira Neto, Francisco J.; Ferreira, Tatiana H.; Aguiar, Antonio J A; Restitutti, Fabio C.; Corrente, Jose E. (2010): Effects of methadone on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. In: *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 37 (3), S. 240–249. DOI: 10.1111/j.1467-2995.2010.00528.x.
- Cullen, P. M.; Turtle, M.; Prys-Roberts, C.; Way, W. L.; Dye, J. (1987): Effect of propofol anesthesia on baroreflex activity in humans. In: *Anesthesia & Analgesia* 66 (11), S. 1115–1120.
- Davies, B.; Morris, T. (1993): Physiological parameters in laboratory animals and humans. In: *Pharmaceutical Research* 10 (7), S. 1093–1095.
- Dawidowicz, A. L.; Fornal, E.; Mardarowicz, M.; Fijalkowska, A. (2000): The role of human lungs in the biotransformation of propofol. In: *Anesthesiology* 93 (4), S. 992–997.
- Dietis, N.; Rowbotham, D. J.; Lambert, D. G. (2011): Opioid receptor subtypes: fact or artifact? In: *British Journal of Anaesthesia* 107 (1), S. 8–18. DOI: 10.1093/bja/aer115.
- Dixon, Wilfrid Joseph (1993): BMDP statistical software manual. To accompany BMDP release 7. Berkeley: University of California Press.
- Drover, David R.; Angst, Martin S.; Valle, Marta; Ramaswamy, Bhamini; Naidu, Sujata; Stanski, Donald R.; Verotta, Davide (2002): Input characteristics and bioavailability after administration of immediate and a new extended-release formulation of hydromorphone in healthy volunteers. In: *Anesthesiology* 97 (4), S. 827–836.
- Eap, C. B.; Crettol, S.; Rougier, J-S; Schlöpfer, J.; Sintra Grilo, L.; Déglon, J-J et al. (2007): Stereoselective Block of hERG Channel by (S)-Methadone and QT Interval Prolongation in CYP2B6 Slow Metabolizers. In: *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 81 (5), S. 719–728. DOI: 10.1038/sj.clpt.6100120.
- Eap, C. B.; Cuendet, C.; Baumann, P. (1990): Binding of d-methadone, l-methadone, and dl-methadone to proteins in plasma of healthy volunteers: role of the variants of alpha 1-acid glycoprotein. In: *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 47 (3), S. 338–346.
- Egger, C.M; Love, L.; Doherty, T. (2013): *Pain Management in Veterinary Practice*: Wiley.
- Egner, Beate; Carr, Anthony; Brown, Scott (2007): *Blutdruck auf den Punkt gebracht. Ein Leitfaden für die Kleintierpraxis ; 25 Tabellen ; DVD mit Lehrvideos. 4. Auflage, Babenhausen: VBS VetVerl.*
- Engelhardt, W. von; Ahrens, F. (2005): *Physiologie der Haustiere; 3.Auflage, Stuttgart: Enke.*

- Engert, Martina; Tacke, Sabine (2008): Der Einsatz von Opioiden bei Hund und Katze. In: *Veterinär Spiegel* 18 (03), S. 136–142. DOI: 10.1055/s-0029-1225506.
- Enouri, Saad S.; Kerr, Carolyn L.; McDonell, Wayne N.; Dyson, Doris H. (2008): Cardiopulmonary effects of anesthetic induction with thiopental, propofol, or a combination of ketamine hydrochloride and diazepam in dogs sedated with a combination of medetomidine and hydromorphone. In: *American Journal of Veterinary Research* 69 (5), S. 586–595. DOI: 10.2460/ajvr.69.5.586.
- Erhardt, W.; Bohn, F. K.; Ehmann, H. (1990): Anticholinergic medication in the dog before and during anesthesia. In: *Berliner und Münchener Tierärztliche Wochenschrift* 103 (2), S. 42–49.
- Erhardt, W.; Stephan, M.; Geissdörfer, K.; Schindele, M.; Ascherl, R.; Stemberger, A. (1987): Zum klinischen Einsatz des Opioidantagonisten Naloxon beim Hund. In: *Tierärztliche Praxis* 15 (2), S. 213–218.
- Erhardt, Wolf; Kölle, Petra; Henke, Julia (2011): *Anästhesie und Analgesie beim Klein- und Heimtier. Mit Exoten, Labortieren, Vögeln, Reptilien, Amphibien und Fischen; 2. Auflage*, Stuttgart: Schattauer.
- Fan, S. Z.; Liu, C. C.; Yu, H. Y.; Chao, C. C.; Lin, S. M. (1995): Lack of effect of flumazenil on the reversal of propofol anaesthesia. In: *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 39 (3), S. 299–301.
- Ferrara, S. D.; Tedeschi, L.; Frison, G.; Brusini, G.; Castagna, F.; Bernardelli, B.; Soregaroli, D. (1994): Drugs-of-abuse testing in urine: statistical approach and experimental comparison of immunochemical and chromatographic techniques. In: *Journal of Analytical Toxicology* 18 (5), S. 278–291.
- Findlay, J. W.; Jones, E. C.; Welch, R. M. (1979): Radioimmunoassay determination of the absolute oral bioavailabilities and O-demethylation of codeine and hydrocodone in the dog. In: *Drug Metabolism and Disposition* 7 (5), S. 310–314.
- Fitzpatrick, Noel; Smith, Thomas J.; Evans, Richard B.; Yeadon, Russell (2009): Radiographic and arthroscopic findings in the elbow joints of 263 dogs with medial coronoid disease. In: *Veterinary Surgery* 38 (2), S. 213–223. DOI: 10.1111/j.1532-950X.2008.00489.x.
- Flecknell, Paul (Hg.) (2000): *Pain management in animals*. 1. Edition, London u.a.: Saunders.
- Foley, K. M.: Opioid Analgesics in *Clinical Pain Management*, 104 / 2, S. 697–743.
- Fowler, C. J.; Fraser, G. L. (1994): Mu-, delta-, kappa-opioid receptors and their subtypes. A critical review with emphasis on radioligand binding experiments. In: *Neurochemistry International* 24 (5), S. 401–426.
- Frey, Hans-Hasso; Löscher, Wolfgang; Frey-Löscher (2009): *Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin*. 3. Auflage, Stuttgart: MVS Medizinverlage Stuttgart.
- Friderichs, E.; Straßburger, W. (2002): Opiatrezeptoren: Vom Schlüssel-Schloss-Modell zur molekularbiologischen Charakterisierung. In: *Pharmazie in Unserer Zeit*, S. 32–39.

- Gerlach, Ralf (2004): Methadon im geschichtlichen Kontext: Von der Entdeckung der Substanz zur Erhaltungsbehandlung. [Elektronische Ressource]. Münster. Online verfügbar unter <http://www.digibib.tu-bs.de/?docid=00002073>.
- Glen, J. B.; Hunter, S. C.; Blackburn, T. P.; Wood, P. (1985): Interaction studies and other investigations of the pharmacology of propofol ('Diprivan'). In: *Postgraduate Medical Journal* 61 Supplement 3, S. 7–14.
- Glowaski, M. M.; Wetmore, L. A. (1999): Propofol: application in veterinary sedation and anesthesia. In: *Clinical Techniques in Small Animal Practice* 14 (1), S. 1–9. DOI: 10.1016/S1096-2867(99)80021-8.
- Gray, P. A.; Park, G. R.; Cockshott, I. D.; Douglas, E. J.; Shuker, B.; Simons, P. J. (1992): Propofol metabolism in man during the anhepatic and reperfusion phases of liver transplantation. In: *Xenobiotica* 22 (1), S. 105–114.
- Guedes, A. G. P.; Papich, M. G.; Rude, E. P.; Rider, M. A. (2007): Comparison of plasma histamine levels after intravenous administration of hydromorphone and morphine in dogs. In: *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 30 (6), S. 516–522. DOI: 10.1111/j.1365-2885.2007.00911.x.
- Guedes, A. G. P.; Papich, M. G.; Rude, E. P.; Rider, M. A. (2008): Pharmacokinetics and physiological effects of intravenous hydromorphone in conscious dogs. In: *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 31 (4), S. 334–343. DOI: 10.1111/j.1365-2885.2008.00966.x.
- Hall, R. I.; Schwieger, I. M.; Hug, C. C. (1988): The anesthetic efficacy of midazolam in the enflurane-anesthetized dog. In: *Anesthesiology* 68 (6), S. 862–866.
- Hayashi, K.; Nishimura, R.; Yamaki, A.; Kim, H.; Matsunaga, S.; Sasaki, N.; Takeuchi, A. (1994): Comparison of sedative effects induced by medetomidine, medetomidine-midazolam and medetomidine-butorphanol in dogs. In: *The Journal of Veterinary Medical Science* 56 (5), S. 951–956.
- Heck, Michael; Fresenius, Michael (2004): *Repetitorium Anästhesiologie. Vorbereitung auf die anästhesiologische Facharztprüfung und das Europäische Diplom für Anästhesiologie* 4. Auflage, Berlin, Heidelberg, New York, Hongkong, London, Mailand, Paris, Tokio: Springer.
- Heldmann, E.; Brown, D. C.; Shofer, F. (1999): The association of propofol usage with postoperative wound infection rate in clean wounds: a retrospective study. In: *Veterinary Surgery* 28 (4), S. 256–259.
- Hellebrekers, L. J.; Mol, J. A.; van den Brom, W. E.; van Wimersma Greidanus, T. B. (1987): Effect of methadone on plasma arginine vasopressin level and urine production in conscious dogs. In: *European Journal of Pharmacology* 136 (3), S. 279–286.
- Hilderrandt, F.; Matthey, E. (1954): Die Wirkung der starken Analgetica Polamidon, Polamidon C (Polamivet) und Dromoran auf die Darmmotilität. In: *Naunyn-Schmiedebergs Archiv für Pharmakologie und experimentelle Pathologie* 221 (5), S. 399–403.

- Hoelzler, Michael G.; Harvey, Ralph C.; Lidbetter, David A.; Millis, Darryl L.: Comparison of perioperative analgesic protocols for dogs undergoing tibial plateau leveling osteotomy. In: *Veterinary Surgery* 34 (4), S. 337–344. DOI: 10.1111/j.1532-950X.2005.00052.x.
- Hofmeister, Erik H.; Chandler, Matthew J.; Read, Matt R. (2010): Effects of acepromazine, hydromorphone, or an acepromazine-hydromorphone combination on the degree of sedation in clinically normal dogs. In: *Journal of the American Veterinary Medical Association* 237 (10), S. 1155–1159. DOI: 10.2460/javma.237.10.1155.
- Hohenstein, Birte (2010): Physostigmin in der Aufwachphase des Hundes nach zwei I-Methadon-Narkoseprotokollen: Dissertation Universitätsbibliothek Leipzig.
- Holmquist, Gregory L. (2009): Opioid Metabolism and Effects of Cytochrome P450. In: *Pain Medicine* 10, S. S20. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2009.00596.x.
- Hug, C. C. (1967): Transport of narcotic analgesics by choroid plexus and kidney tissue in vitro. In: *Biochemical Pharmacology* 16 (2), S. 345–359.
- Hug, C. C.; Mellett, L. B.; Cafruny, E. J. (1965): Stop-flow analysis of the renal excretion of tritium-labeled dihydromorphine. In: *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 150 (2), S. 259–269.
- Ilkiw, J. E.; Suter, C. M.; Farver, T. B.; McNeal, D.; Steffey, E. P. (1996): The behaviour of healthy awake cats following intravenous and intramuscular administration of midazolam. In: *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 19 (3), S. 205–216.
- Ingvast-Larsson, Carina; Holgersson, Anja; Bondesson, Ulf; Lagerstedt, Anne-Sofie; Olsson, Kerstin (2010): Clinical pharmacology of methadone in dogs. In: *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 37 (1), S. 48–56. DOI: 10.1111/j.1467-2995.2009.00476.x.
- Intervet Deutschland GmbH (2010): Gebrauchsinformation L-Polamivet®. Online verfügbar unter http://www.msd-tiergesundheits.de/Products/L_Polamivet/L_Polamivet.aspx.
- Inturrisi, C. E. (2005): Pharmacology of methadone and its isomers. In: *Minerva Anestesiologica* 71 (7-8), S. 435–437.
- Inturrisi, Charles E. (2002): Clinical pharmacology of opioids for pain. In: *The Clinical Journal of Pain* 18 (4 Suppl), S. S3-13.
- Ishida, Tatsuhiro; Harashima, Hideyoshi; Kiwada, Hiroshi (2002): Liposome clearance. In: *Bioscience Reports* 22 (2), S. 197–224.
- Jacqz, E.; Ward, S.; Johnson, R.; Schenker, S.; Gerkens, J.; Branch, R. A. (1986): Extrahepatic glucuronidation of morphine in the dog. In: *Drug Metabolism and Disposition* 14 (6), S. 627–630.
- Jage, J. (1989): Methadon--Pharmakokinetik und Pharmakodynamik eines Opiates. In: *Anaesthesist* 38 (4), S. 159–166.
- Jage, J. (1990): Wirkungen und Nebenwirkungen von Methadon. In: *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 115 (14), S. 552–555. DOI: 10.1055/s-0029-1235592.
- Jage, J. (1999): Opioid in der Schmerztherapie. In: *Therapeutische Umschau* 56 (8), S. 435–440. DOI: 10.1024/0040-5930.56.8.435.

Literaturverzeichnis

- Jauernig, Silvia: Die Wirkung der Propionylpromazin-Levomethadon-Neuroleptanalgesie auf Reizbildung, Reizleitung und Refraktäritätsparameter des Herzens. Dissertation, Freie Univ, Berlin.
- Jonghe, B. de; Cook, D.; Appere-De-Vecchi, C.; Guyatt, G.; Meade, M.; Outin, H. (2000): Using and understanding sedation scoring systems: a systematic review. In: *Intensive Care Medicine* 26 (3), S. 275–285.
- Kaepke, Maren (2011): Narkose- und Sedationsmanagement. Comfortan® Informationen & Dosierungshilfen. Sonderdruck der ZIVet Verlagsgesellschaft mbH. In: ZIVet Verlagsgesellschaft mbH.
- Kittleson, M. D.; Olivier, N. B. (1983): Measurement of systemic arterial blood pressure. In: *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 13 (2), S. 321–336.
- Kluschke, Michael (2011): Methadon und Stereochemie. Arud Zentren für Suchtmedizin Evaluation & Forschung, Luis Falcato Sihlhallenstrasse 30, Postfach, CH-8026 Zürich, www.arud.ch
- Kojda, Georg (2007): Allgemeine und klinische Pharmakologie häufig verwendeter oral verfügbarer Opiode. Bedeutung der Unterschiede für die ambulante Schmerztherapie Teil 1. In: *Fortbildungstelegramm Pharmazie* 1 (1), S. 1–16.
- Kojda, Georg; Behne, Martin (2002): *Pharmakologie, Toxikologie systematisch*. 2. Auflage, Bremen: UNI-MED-Verlag.
- Kramer, Sabine: Diagnostik und Therapie operationsbedingter Schmerzen bei Hund und Katze. Tierärztliche Hochschule Hannover, Habil.-Schreiben, 2004. Hannover. Online verfügbar unter [urn:nbn:de:gbv:95-h2189](http://nbn:de:gbv:95-h2189).
- Kraus, Bonnie L. Hay (2013): Efficacy of maropitant in preventing vomiting in dogs premedicated with hydromorphone. In: *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 40 (1), S. 28–34. DOI: 10.1111/j.1467-2995.2012.00788.x.
- Krause, Mark (2011): *Intramuskuläre und intravenöse Anästhesie mit Dexmedetomidin und Levomethadon beim Hund*. 1. Auflage, Giessen: VVB Laufersweiler.
- Kreek, M. J.; Hachey, D. L.; Klein, P. D. (1979): Stereoselective disposition of methadone in man. In: *Life Sciences* 24 (10), S. 925–932.
- Kreek, Mary Jeanne; Borg, Lisa; Ducat, Elizabeth; Ray, Brenda (2010): Pharmacotherapy in the Treatment of Addiction: Methadone. In: *Journal of Addictive Diseases* 29 (2), S. 200–216. DOI: 10.1080/10550881003684798.
- Kristensen, K.; Christensen, C. B.; Christrup, L. L. (1995): The mu₁, mu₂, delta, kappa opioid receptor binding profiles of methadone stereoisomers and morphine. In: *Life Sciences* 56 (2), S. PL45-50.
- Krugner-Higby, Lisa; KuKanich, Butch; Schmidt, Brynn; Heath, Timothy D.; Brown, Carolyn (2011): Pharmacokinetics and behavioral effects of liposomal hydromorphone suitable for perioperative use in rhesus macaques. In: *Psychopharmacology* 216 (4), S. 511–523. DOI: 10.1007/s00213-011-2239-y.

- Krugner-Higby, Lisa; Smith, Lesley; Schmidt, Brynn; Wunsch, Laura; Smetana, Andrea; Brown, Carolyn; Heath, Timothy D. (2011): Experimental pharmacodynamics and analgesic efficacy of liposome-encapsulated hydromorphone in dogs. In: *Journal of the American Animal Hospital Association* 47 (3), S. 185–195. DOI: 10.5326/JAAHA-MS-5599.
- KuKanich, B.; Lascelles, B. D. X.; Aman, A. M.; Mealey, K. L.; Papich, M. G. (2005a): The effects of inhibiting cytochrome P450 3A, p-glycoprotein, and gastric acid secretion on the oral bioavailability of methadone in dogs. In: *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 28 (5), S. 461–466. DOI: 10.1111/j.1365-2885.2005.00681.x.
- KuKanich, B.; Lascelles, B. D. X.; Papich, M. G. (2005b): Pharmacokinetics of morphine and plasma concentrations of morphine-6-glucuronide following morphine administration to dogs. In: *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 28 (4), S. 371–376. DOI: 10.1111/j.1365-2885.2005.00661.x.
- KuKanich, Butch; Lascelles, B. Duncan X.; Papich, Mark G. (2005c): Use of a von Frey device for evaluation of pharmacokinetics and pharmacodynamics of morphine after intravenous administration as an infusion or multiple doses in dogs. In: *American Journal of Veterinary Research* 66 (11), S. 1968–1974.
- KuKanich, B.; Schmidt, B. K.; Krugner-Higby, L. A.; TOERBER, S.; Smith, L. J. (2008a): Pharmacokinetics and behavioral effects of oxymorphone after intravenous and subcutaneous administration to healthy dogs. In: *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 31 (6), S. 580–583. DOI: 10.1111/j.1365-2885.2008.00987.x.
- KuKanich, Butch; Borum, Stacy L. (2008b): The disposition and behavioral effects of methadone in Greyhounds. In: *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 35 (3), S. 242–248. DOI: 10.1111/j.1467-2995.2007.00369.x.
- KuKanich, Butch; Hogan, Brynn K.; Krugner-Higby, Lisa A.; Smith, Lesley J. (2008c): Pharmacokinetics of hydromorphone hydrochloride in healthy dogs. In: *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 35 (3), S. 256–264. DOI: 10.1111/j.1467-2995.2007.00379.x.
- KuKanich, Butch; Spade, Julia (2013): Pharmacokinetics of hydrocodone and hydromorphone after oral hydrocodone in healthy Greyhound dogs. In: *The Veterinary Journal* 196 (2), S. 266–268. DOI: 10.1016/j.tvjl.2012.09.008.
- Kuo, Wei-Chen; Keegan, Robert D. (2004): Comparative cardiovascular, analgesic, and sedative effects of medetomidine, medetomidine-hydromorphone, and medetomidine-butorphanol in dogs. In: *American Journal of Veterinary Research* 65 (7), S. 931–937.
- Lascelles, B. Duncan X.; Robertson, Sheilah A. (2004): Antinociceptive effects of hydromorphone, butorphanol, or the combination in cats. In: *Journal of Veterinary Internal Medicine* 18 (2), S. 190–195.
- Lehmann, K.; Abu-Shibika, M.; Horrichs-Haermeyer, Gabriele (1990): Postoperative Schmerztherapie mit l-Methadon und Metamizol. In: *Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie* : AINS 25 (02), S. 152–159. DOI: 10.1055/s-2007-1001039.

- Lehmann, K. A.; Paral, F.; Sabatowski, R. (2001): Postoperative Schmerztherapie mit Hydromorphon und Metamizol. Eine prospektiv randomisierte Untersuchung im Rahmen der intravenösen patientenkontrollierten Analgesie (PCA). In: *Anaesthesist* 50 (10), S. 750–756.
- Leibetseder, Elisabeth N.; Mosing, Martina; Jones, Ronald S. (2006): A comparison of extradural and intravenous methadone on intraoperative isoflurane and postoperative analgesia requirements in dogs. In: *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 33 (2), S. 128–136. DOI: 10.1111/j.1467-2995.2005.00239.x.
- Lester, Patrick A.; Traynor, John R. (2006): Comparison of the in vitro efficacy of mu, delta, kappa and ORL1 receptor agonists and non-selective opioid agonists in dog brain membranes. In: *Brain Research* 1073-1074, S. 290–296. DOI: 10.1016/j.brainres.2005.12.066.
- Li, Xiao-Yan; Chen, Xiao-Yan; Yan, Qing-Ying; Zhang, Zhi-Hong; Xu, Jing-Hua; Jin, Xin; Zhong, Da-Fang (2004): [Determination of hydromorphone in Beagle dogs plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry]. In: *Acta pharmaceutica Sinica* 39 (11), S. 929–932.
- Lindena, G.; Arnau, H.; Liefhold, J. (1998): Hydromorphon--pharmakologische Eigenschaften und therapeutische Wirksamkeit. Unter Berücksichtigung einer oralen Zubereitung mit verlängerter Wirkdauer. In: *Schmerz* 12 (3), S. 195–204. DOI: 10.1007/s004829800020.
- Lorenz, Rolf J. (1996): *Grundbegriffe der Biometrie*. 4. Auflage, Stuttgart, Jena, Lübeck, Ulm: G. Fischer (Biometrie).
- Lorenz, W.; Doenicke, A.; Schöning, B.; Ohmann, Ch; Grote, B.; Neugebauer, E. (1982): Definition and classification of the histamine-release response to drugs in anaesthesia and surgery: Studies in the conscious human subject. In: *Wiener klinische Wochenschrift* 60 (17), S. 896–913. DOI: 10.1007/BF01716946.
- Löscher, W. (1999): Pharmaka mit Wirkung auf das Zentralnervensystem. In : Löscher, W., F.R. Ungemach u. R. Kroker: *Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren*, S. 67- 117. Unter Mitarbeit von F.R. Ungemach u. R. Kroker. 4. Auflage, Berlin: Parey Buchverlag.
- Löscher, Wolfgang; Ungemach, Fritz Rupert; Kroker, Reinhard (Hg.) (2010): *Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren*. 8. Auflage, Stuttgart: Enke.
- Lucas, A. N.; Firth, A. M.; Anderson, G. A.; Vine, J. H.; Edwards, G. A. (2001): Comparison of the effects of morphine administered by constant-rate intravenous infusion or intermittent intramuscular injection in dogs. In: *Journal of the American Veterinary Medical Association* 218 (6), S. 884–891.
- Machado, Carmen G.; Dyson, Doris H.; Mathews, Karol A. (2005): Evaluation of induction by use of a combination of oxymorphone and diazepam or hydromorphone and diazepam and maintenance of anesthesia by use of isoflurane in dogs with experimentally induced hypovolemia. In: *American Journal of Veterinary Research* 66 (7), S. 1227–1237.
- Machado, Carmen E. G.; Dyson, Doris H.; Grant Maxie, M. (2006): Effects of oxymorphone and hydromorphone on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. In: *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 33 (1), S. 70–77. DOI: 10.1111/j.1467-2995.2005.00215.x.

- Maddison, J.E; Page, S.W; Church, D. (2008): Small Animal Clinical Pharmacology: Saunders/Elsevier.
- Mantelli, L.; Corti, V.; Bini, R.; Cerbai, E.; Ledda, F. (1986): Effects of dl-methadone on the response to physiological transmitters and on several functional parameters of the isolated guinea-pig heart. In: Archives internationales de pharmacodynamie et de thérapie 282 (2), S. 298–313.
- Martin, Charles L. (2010): Ophthalmic disease in veterinary medicine. Revolution Education. London: Manson Publishing/The Veterinary Press.
- Martin, W. R.; Eades, C. G.; Thompson, J. A.; Huppler, R. E.; Gilbert, P. E. (1976): The effects of morphine- and nalorphine-like drugs in the nondependent and morphine-dependent chronic spinal dog. In: Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 197 (3), S. 517–532.
- Matthes, H. W.; Maldonado, R.; Simonin, F.; Valverde, O.; Slowe, S.; Kitchen, I. et al. (1996): Loss of morphine-induced analgesia, reward effect and withdrawal symptoms in mice lacking the mu-opioid-receptor gene. In: Nature 383 (6603), S. 819–823. DOI: 10.1038/383819a0.
- Matthews, Nora S.; Brown, Raquel M.; Barling, Kerry S.; Lovering, Sandra L.; Herrig, Brent W. (2004): Repetitive propofol administration in dogs and cats. In: Journal of the American Animal Hospital Association 40 (4), S. 255–260.
- Mattia, A.; Farmer, S. C.; Takemori, A. E.; Sultana, M.; Portoghese, P. S.; Mosberg, H. I. et al. (1992): Spinal opioid delta antinociception in the mouse: mediation by a 5'-NTII-sensitive delta receptor subtype. In: Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 260 (2), S. 518–525.
- McHale, S. P.; Konieczko, K. (1992): Anaphylactoid reaction to propofol. In: Anaesthesia 47 (10), S. 864–865. DOI: 10.1111/j.1365-2044.1992.tb03150.x.
- Meiser, A.; Laubenthal, H. (1997): Klinische Studien zur peripheren Wirksamkeit von Opioiden nach Kniegelenk-Operationen. In: Der Anaesthesist 46 (10), S. 867–879. DOI: 10.1007/s001010050481.
- Meyer-Lindenberg, A.; Langhann, A.; Fehr, M.; Nolte, I. (2002): Prevalence of fragmented medial coronoid process of the ulna in lame adult dogs. In: Veterinary Record 151 (8), S. 230–234.
- Microsoft® Excel 2010, Microsoft Corporation One Microsoft Way (2010): Microsoft® Excel 2010. Version 2010. Redmond - USA: Microsoft®.
- Mirakhur, R. K.; Reid, J.; Elliott, J. (1979): Volume and pH of gastric contents following anticholinergic premedication. In: Anaesthesia 34 (5), S. 453–457.
- Misra, A. L.; Bloch, R.; Vadlamani, N. L.; Mule, S. J. (1974): Physiological disposition and biotransformation of levo-methadone-1-3H in the dog. In: Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 188 (1), S. 34–44.

- Mitchell, Timothy B.; Dyer, Kyle R.; Newcombe, David; Salter, Amy; Somogyi, Andrew A.; Bochner, Felix; White, Jason M. (2004): Subjective and physiological responses among racemic-methadone maintenance patients in relation to relative (S)- vs. (R)-methadone exposure. In: *British Journal of Clinical Pharmacology* 58 (6), S. 609–617. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2004.02221.x.
- Mogil, J. S.; Pasternak, G. W. (2001): The molecular and behavioral pharmacology of the orphanin FQ/nociceptin peptide and receptor family. In: *Pharmacological Review* 53 (3), S. 381–415.
- Mollereau, C.; Parmentier, M.; Mailleux, P.; Butour, J. L.; Moisand, C.; Chalon, P. et al. (1994): ORL1, a novel member of the opioid receptor family. Cloning, functional expression and localization. In: *Federation of European Biochemical Societies Letters* 341 (1), S. 33–38.
- Monteiro, Eduardo R.; Figueroa, Christian D. N.; Choma, Jeison C.; Campagnol, Daniela; Bettini, Carlos M. (2008): Effects of methadone, alone or in combination with acepromazine or xylazine, on sedation and physiologic values in dogs. In: *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 35 (6), S. 519–527. DOI: 10.1111/j.1467-2995.2008.00412.x.
- Morcos, W. E.; Payne, J. P. (1985): The induction of anaesthesia with propofol ('Diprivan') compared in normal and renal failure patients. In: *Postgraduate Medical Journal* 61 Supplement 3, S. 62–63.
- Morgan, D. W.; Legge, K. (1989): Clinical evaluation of propofol as an intravenous anaesthetic agent in cats and dogs. In: *Veterinary Record* 124 (2), S. 31–33.
- Mortimer, Charles E. (2003): *Chemie - Das Basiswissen der Chemie*. 29.4 Isomerie. Unter Mitarbeit von U. Müller. 8. Auflage, Thieme.
- Muir, W. W.; Gadawski, J. E. (1998): Respiratory depression and apnea induced by propofol in dogs. In: *American Journal of Veterinary Research* 59 (2), S. 157–161.
- Murray, Alison; Hagen, Neil A. (2005): Hydromorphone. In: *Journal of Pain and Symptom Management* 29 5 Supplement 5, S. S57-66. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2005.01.007.
- Murrell, Jo (2011): Clinical use of methadone in cats and dogs. In: *Companion Animal* 16 (5), S. 56–61. DOI: 10.1111/j.2044-3862.2011.00077.x.
- Nakamura, K.; Hachey, D. L.; Kreek, M. J.; Irving, C. S.; Klein, P. D. (1982): Quantitation of methadone enantiomers in humans using stable isotope-labeled [²H₃]-, [²H₅]-, and [²H₈] Methadone. In: *Journal of Pharmaceutical Sciences* 71 (1), S. 40–43.
- Niedfeldt, Rebecca L.; Robertson, Sheilah A. (2006): Postanesthetic hyperthermia in cats: a retrospective comparison between hydromorphone and buprenorphine. In: *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 33 (6), S. 381–389. DOI: 10.1111/j.1467-2995.2005.00275.x.
- Nishimura, R.; Kim, H.; Matsunaga, S.; Hayashi, K.; Tamura, H.; Sasaki, N.; Takeuchi, A. (1993): Sedative effect induced by a combination of medetomidine and midazolam in pigs. In: *The Journal of Veterinary Medical Science* 55 (5), S. 717–722.

- Nolan, A.; Reid, J. (1993): Pharmacokinetics of propofol administered by infusion in dogs undergoing surgery. In: *British Journal of Anaesthesia* 70 (5), S. 546–551.
- Oldendorf, W. H.; Hyman, S.; Braun, L.; Oldendorf, S. Z. (1972): Blood-brain barrier: penetration of morphine, codeine, heroin, and methadone after carotid injection. In: *Science* 178 (4064), S. 984–986.
- Olsen, G. D.; Wendel, H. A.; Livermore, J. D.; Leger, R. M.; Lynn, R. K.; Gerber, N. (1977): Clinical effects and pharmacokinetics of racemic methadone and its optical isomers. In: *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 21 (2), S. 147–157.
- Otoom, Sameer A.; Hasan, Zuheir (2004): Propofol exhibits antiepileptic activity in hippocampal pyramidal neurons. In: *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 77 (3), S. 595–599. DOI: 10.1016/j.pbb.2003.12.021.
- Otto, K. A.; Gerich, T. (2001): Comparison of simultaneous changes in electroencephalographic and haemodynamic variables in sheep anaesthetised with halothane. In: *Veterinary Record* 149 (3), S. 80–84.
- Owen, D. A.; Harvey, C. A.; Boyce, M. J. (1982): Effects of histamine on the circulatory system. In: *Wiener klinische Wochenschrift* 60 (17), S. 972–977.
- Paddleford, Robert R. (1992): *Anästhesie bei Kleintieren*. Stuttgart, New York: Schattauer (Veterinärmedizin).
- Paddleford, Robert R. (1999): *Manual of small animal anesthesia*. 2nd Edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company.
- Pangalos, Menelas N.; Davies, Ceri H. (2002): *Understanding G protein-coupled receptors and their role in the CNS*. Oxford, New York: Oxford University Press (Molecular and cellular neurobiology).
- Paret, G.; Mazkereth, R.; Sella, R.; Almog, S.; Mayan, H.; Lotan, D. et al. (1999): Atropine pharmacokinetics and pharmacodynamics following endotracheal versus endobronchial administration in dogs. In: *Resuscitation* 41 (1), S. 57–62.
- Pascoe, Peter J.; Ilkiw, Janet E.; Frischmeyer, Karen J. (2006): The effect of the duration of propofol administration on recovery from anesthesia in cats. In: *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 33 (1), S. 2–7. DOI: 10.1111/j.1467-2995.2005.00216.x.
- Pasternak, G. W. (1981): Opiate, enkephalin, and endorphin analgesia: relations to a single subpopulation of opiate receptors. In: *Neurology* 31 (10), S. 1311–1315.
- Pasternak, Gavril W.; Pan, Ying-Xian (2013): Mu opioids and their receptors: evolution of a concept. In: *Pharmacological Reviews* 65 (4), S. 1257–1317. DOI: 10.1124/pr.112.007138.
- Personal communication 2010: Houda Ibrahim, Purdue Pharma L.P. (PPLP), One Stamford Forum, 201 Tresser Blvd., Stamford, CT 06901.
- Pert, C. B.; Snyder, S. H. (1973): Opiate Receptor: Demonstration in Nervous Tissue. In: *Science* 179 (4077), S. 1011–1014. DOI: 10.1126/science.179.4077.1011.

Literaturverzeichnis

- Pettifer, G.; Dyson, D. (2000): Hydromorphone: a cost-effective alternative to the use of oxymorphone. In: *The Canadian Veterinary Journal* 41 (2), S. 135–137.
- Pieri, L. (1983): Preclinical pharmacology of midazolam. In: *British Journal of Clinical Pharmacology* 16 Supplement 1, S. 17S-27S.
- Pieri, L.; Schaffner, R.; Scherschlicht, R.; Polc, P.; Sepinwall, J.; Davidson, A. et al. (1981): Pharmacology of midazolam. In: *Arzneimittelforschung* 31 (12a), S. 2180–2201.
- Pleuvry, B. J. (1991): Opioid receptors and their ligands: natural and unnatural. In: *British Journal of Anaesthesia* 66 (3), S. 370–380.
- Plumb, Donald C. (2011): *Plumb's veterinary drug handbook*. 7th Edition, Ames, Iowa: Wiley-Blackwell.
- Pol, Olga; Puig, Margarita M. (2004): Expression of opioid receptors during peripheral inflammation. In: *Current Topics in Medicinal Chemistry* 4 (1), S. 51–61.
- Posner, Lysa P.; Gleed, Robin D.; Erb, Hollis N.; Ludders, John W. (2007): Post-anesthetic hyperthermia in cats. In: *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 34 (1), S. 40–47. DOI: 10.1111/j.1467-2995.2006.00287.x.
- Posner, Lysa P.; Pavuk, Alana A.; Rokshar, Jennifer L.; Carter, Jennifer E.; Levine, Jay F. (2010): Effects of opioids and anesthetic drugs on body temperature in cats. In: *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 37 (1), S. 35–43. DOI: 10.1111/j.1467-2995.2009.00508.x.
- Proakis, A. G.; Harris, G. B. (1978): Comparative penetration of glycopyrrolate and atropine across the blood-brain and placental barriers in anesthetized dogs. In: *Anesthesiology* 48 (5), S. 339–344.
- Pschyrembel, Willibald (2013): *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch*. 2014. 265. Auflage, Berlin, de Gruyter.
- R. Quirion, A. Björklund and T. Hökfelt (Hg.) (2002): *Handbook of Chemical Neuroanatomy: Peptide Receptors Part II*: Elsevier.
- Raekallio, M.; Tulamo, R. M.; Valtamo, T. (1998): Medetomidine-midazolam sedation in sheep. In: *Acta Veterinaria Scandinavica* 39 (1), S. 127–134.
- Raekallio, Marja R.; Rähä, Maija P.; Alanen, Maarit H.; Sarén, Nina M.; Tuovio, Tove A. (2009): Effects of medetomidine, L-methadone, and their combination on arterial blood gases in dogs. In: *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 36 (2), S. 158–161. DOI: 10.1111/j.1467-2995.2008.00444.x.
- Reidenberg, Marcus M.; Goodman, Harriet; Erle, Henry; Gray, Geri; Lorenzo, Beverly; Leipzig, Rosanne M. et al. (1988): Hydromorphone levels and pain control in patients with severe chronic pain. In: *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 44 (4), S. 376–382. DOI: 10.1038/clpt.1988.167.
- Rigel, D. F.; Lipson, D.; Katona, P. G. (1984): Excess tachycardia: heart rate after antimuscarinic agents in conscious dogs. In: *American Journal of Physiology* 246 S. H168-73.
- Riviere, J.E; Papich, M.G (2009): *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*: Wiley.

- Robertson, Sheilah A.; Wegner, Kirsten; Lascelles, Benedict Duncan X. (2009): Antinociceptive and side-effects of hydromorphone after subcutaneous administration in cats. In: *Journal of Feline Medicine and Surgery* 11 (2), S. 76–81. DOI: 10.1016/j.jfms.2008.05.003.
- Rohrer Bley, Carla; Neiger-Aeschbacher, Gina; Busato, Andre; Schatzmann, Urs (2004): Comparison of perioperative racemic methadone, levomethadone and dextromoramide in cats using indicators of post-operative pain. In: *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 31 (3), S. 175–182. DOI: 10.1111/j.1467-2987.2004.00148.x.
- Romach, M. K.; Piafsky, K. M.; Abel, J. G.; Khouw, V.; Sellers, E. M. (1981): Methadone binding to orosomucoid (alpha 1-acid glycoprotein): determinant of free fraction in plasma. In: *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 29 (2), S. 211–217.
- Rusovici, Daniela E.; Negus, S. Stevens; Mello, Nancy K.; Bidlack, Jean M. (2004): Kappa-opioid receptors are differentially labeled by arylacetamides and benzomorphans. In: *European Journal of Pharmacology* 485 (1-3), S. 119–125.
- Sabatowski, R.; Radbruch, L.; Schäfer, D.; Grond, S.; Lehmann, K. A. (1999): Einführung in die Geschichte der Schmerztherapie. In: *Der Anaesthesist* 48 (11), S. 820–826. DOI: 10.1007/s001010050792.
- Sachs, Lothar (2004): *Angewandte Statistik. Anwendung statistischer Methoden*; 11. Auflage, Berlin, Heidelberg, Springer.
- Schaumann, O. (1951): Die neuen synthetischen Analgetika. In: *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 216-216 (1-2), S. 48–77. DOI: 10.1007/BF00248060.
- Schmidt, N.; Brune, K.; Williams, K. M.; Geisslinger, G. (1994): Stereoselective pharmacokinetics of methadone in beagle dogs. In: *Chirality* 6 (6), S. 492–495. DOI: 10.1002/chir.530060608.
- Schmidt, Robert F.; Lang, Florian; Heckmann, Manfred (2011): *Physiologie des Menschen. Mit Pathophysiologie*. 31. Auflage, Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg (Springer-Lehrbuch).
- Schwartz, M.; Muñana, K. R.; Nettifee-Osborne, J. A.; Messenger, K. M.; Papich, M. G. (2012): The pharmacokinetics of midazolam after intravenous, intramuscular, and rectal administration in healthy dogs. In: *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 36 (5), S. 471-7. DOI: 10.1111/jvp.12032.
- Sehgal, Nalini; Smith, Howard S.; Manchikanti, Laxmaiah (2011): Peripherally acting opioids and clinical implications for pain control. In: *Pain Physician* 14 (3), S. 249–258.
- Selley, D. E.; Breivogel, C. S.; Childers, S. R. (1993): Modification of G protein-coupled functions by low-pH pretreatment of membranes from NG108-15 cells: increase in opioid agonist efficacy by decreased inactivation of G proteins. In: *Molecular Pharmacology* 44 (4), S. 731–741.
- Senior, J.; Gregoriadis, G. (1982): Stability of small unilamellar liposomes in serum and clearance from the circulation: the effect of the phospholipid and cholesterol components. In: *Life Sciences* 30 (24), S. 2123–2136.

Literaturverzeichnis

- Servin, F.; Cockshott, I. D.; Farinotti, R.; Haberer, J. P.; Winckler, C.; Desmots, J. M. (1990): Pharmacokinetics of propofol infusions in patients with cirrhosis. In: *British Journal of Anaesthesia* 65 (2), S. 177–183.
- Shafer, S. L. (1993): Advances in propofol pharmacokinetics and pharmacodynamics. In: *Journal of Clinical Anesthesia* 5 (6 Supplement 1), S. 14S-21S.
- Sharif, N. A.; Durie, E.; Michel, A. D.; Whiting, R. L. (1990): Dog cerebral cortex contains mu-, delta- and kappa-opioid receptors at different densities: apparent lack of evidence for subtypes of the kappa-receptor using selective radioligands. In: *Brain Research* 510 (1), S. 108–114.
- Short, C. E.; Bufalari, A. (1999): Propofol anesthesia. In: *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 29 (3), S. 747–778.
- SigmaPlot (2002): SigmaPlot 2002. For Windows. Version 8.0. Chicago, IL: SPSS Inc.
- Simons, P. J.; Cockshott, I. D.; Douglas, E. J.; Gordon, E. A.; Hopkins, K.; Rowland, M. (1988): Disposition in male volunteers of a subanaesthetic intravenous dose of an oil in water emulsion of ¹⁴C-propofol. In: *Xenobiotica* 18 (4), S. 429–440. DOI: 10.3109/00498258809041679.
- Skarda, R. T.; Bednarski, R. M.; Muir, W. W.; Hubbell, J. A.; Mason, D. E. (1995): Sedation und Narkose bei Hund und Katze mit Herzkreislaufkrankheit. I. Teil: Narkoseplanung nach Risikobeurteilung, hämodynamische Wirkung der Pharmaka, Monitoring. In: *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* 137 (7), S. 312–321.
- Slatter, D.H (2003): *Textbook of Small Animal Surgery*: Saunders.
- Smedile, L. E.; Duke, T.; Taylor, S. M. (1996): Excitatory movements in a dog following propofol anesthesia. In: *Journal of the American Animal Hospital Association* 32 (4), S. 365–368.
- Smith, A. C.; Zellner, J. L.; Spinale, F. G.; Swindle, M. M. (1991): Sedative and cardiovascular effects of midazolam in swine. In: *American Association for Laboratory Animal Science* 41 (2), S. 157–161.
- Smith, J. A.; Gaynor, J. S.; Bednarski, R. M.; Muir, W. W. (1993): Adverse effects of administration of propofol with various preanesthetic regimens in dogs. In: *Journal of the American Veterinary Medical Association* 202 (7), S. 1111–1115.
- Smith, L. J.; KuKanich, B.; Hogan, B. K.; Brown, C.; Heath, T. D.; Krugner-Higby, L. A. (2008): Pharmacokinetics of a controlled-release liposome-encapsulated hydromorphone administered to healthy dogs. In: *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 31 (5), S. 415–422. DOI: 10.1111/j.1365-2885.2008.00974.x.
- Smith, L. J.; Yu, J. K.; Bjorling, D. E.; Waller, K. (2001): Effects of hydromorphone or oxymorphone, with or without acepromazine, on preanesthetic sedation, physiologic values, and histamine release in dogs. In: *Journal of the American Veterinary Medical Association* 218 (7), S. 1101–1105.
- Smith, Lesley J.; Kukanich, Butch K.; Krugner-Higby, Lisa A.; Schmidt, Brynn H.; Heath, Timothy D. (2013): Pharmacokinetics of ammonium sulfate gradient loaded liposome-encapsulated oxymorphone and hydromorphone in healthy dogs. In: *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 40 (5) S. 537-45. DOI: 10.1111/vaa.12042.

- Smith, Lesley J.; Valenzuela, Janice R.; Krugner-Higby, Lisa A.; Brown, Carolyn; Heath, Timothy D. (2006): A single dose of liposome-encapsulated hydromorphone provides extended analgesia in a rat model of neuropathic pain. In: *Comparative Medicine* 56 (6), S. 487–492.
- Smith, M. T. (2000): Neuroexcitatory effects of morphine and hydromorphone: evidence implicating the 3-glucuronide metabolites. In: *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 27 (7), S. 524–528.
- Snyder, Solomon H.; Pasternak, Gavril W. (2003): Historical review: Opioid receptors. In: *Trends in Pharmacological Sciences* 24 (4), S. 198–205. DOI: 10.1016/S0165-6147(03)00066-X.
- Stanley, Theodore H.; Liu, Wen-Shin; Webster, Lynn R.; Johansen, Richard K. (1980): Haemodynamic effects of intravenous methadone anaesthesia in dogs. In: *Canadian Journal of Anesthesia* 27 (1), S. 52–57. DOI: 10.1007/BF03006849.
- Statistiksoftware R: (Free Software Foundation's GNU project, offizielle Homepage: <http://www.r-project.org>). Online verfügbar unter <http://www.r-project.org>.
- Stefano, G. B.; Hartman, A.; Bilfinger, T. V.; Magazine, H. I.; Liu, Y.; Casares, F.; Goligorsky, M. S. (1995): Presence of the mu3 opiate receptor in endothelial cells. Coupling to nitric oxide production and vasodilation. In: *The Journal of Biological Chemistry* 270 (51), S. 30290–30293.
- Stegmann, G. F. (1999): Observations on some cardiopulmonary effects of midazolam, xylazine and a midazolam/ketamine combination in the goat. In: *Journal of the South African Veterinary Association* 70 (3), S. 122–126.
- Stein, Christoph; Lang, Leonie Julia (2009): Peripheral mechanisms of opioid analgesia. In: *Current Opinion in Pharmacology* 9 (1), S. 3–8. DOI: 10.1016/j.coph.2008.12.009.
- Stephan, Deborah D.; Vestre, W. A.; Stiles, Jean; Krohne, Sheryl (2003): Changes in intraocular pressure and pupil size following intramuscular administration of hydromorphone hydrochloride and acepromazine in clinically normal dogs. In: *Veterinary Ophthalmology* 6 (1), S. 73–76.
- Stern, Leah C.; Palmisano, Matthew P. (2012): Frequency of vomiting during the postoperative period in hydromorphone-treated dogs undergoing orthopedic surgery. In: *Journal of the American Veterinary Medical Association* 241 (3), S. 344–347. DOI: 10.2460/javma.241.3.344.
- Tacke, S., L. Grammel, Gollwitzer A, Feichtenschlager C, Langen N (2014). Ausgewählte Fallbeispiele der akuten Schmerztherapie. *Der praktische Tierarzt* 95(Supplement 6): S. 4-10.
- Taylor, P. M.; Robertson, S. A.; Dixon, M. J.; Ruprah, M.; Sear, J. W.; Lascelles, B. D. et al. (2001): Morphine, pethidine and buprenorphine disposition in the cat. In: *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 24 (6), S. 391–398.
- Tilley, Lawrence P. (1997): *EKG bei Hund und Katze. Grundlagen, Auswertung und Therapie.* 2. Auflage, Hannover: Schlüter.
- Tilley, Lawrence P. (2008): *Manual of canine and feline cardiology.* 4th Edition, St Louis, Mo: Elsevier Saunders.

- Tobias, K.M; Johnston, S.A (2013): *Veterinary Surgery: Small Animal: 2-Volume Set*: Elsevier Health Sciences
- Tobias, R.; Skrodzki, M.; Schneider, M. (2008): *Kleintierkardiologie kompakt: Schlütersche*.
- Tomkins, D. M.; Otton, S. V.; Joharchi, N.; Li, N. Y.; Balster, R. F.; Tyndale, R. F.; Sellers, E. M. (1997): Effect of cytochrome P450 2D1 inhibition on hydrocodone metabolism and its behavioral consequences in rats. In: *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 20 (3), S. 1374–1382.
- Toutain, P. L.; Bousquet-Melou, A. (2004): Plasma terminal half-life. In: *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 27 (6), S. 427–439. DOI: 10.1111/j.1365-2885.2004.00600.x.
- Tranquilli, William J.; Thurmon, John C.; Grimm, Kurt A.; Lumb, William V. (2007): *Lumb & Jones' veterinary anesthesia and analgesia*. 4th Edition, Ames, Iowa: Blackwell Pub.
- Ubbink, G. J.; van de Broek, J.; Hazewinkel, H. A.; Wolvekamp, W. T.; Rothuizen, J. (2000): Prediction of the genetic risk for fragmented coronoid process in labrador retrievers. In: *Veterinary Record* 147 (6), S. 149–152.
- Unlugenc, H.; Guler, T.; Gunes, Y.; Isik, G. (2004): Comparative study of the antiemetic efficacy of ondansetron, propofol and midazolam in the early postoperative period. In: *European Journal of Anaesthesiology* 21 (1), S. 60–65.
- Wacker, Katja; Nolte, Ingo; Kramer, Sabine: Placebokontrollierte Blindstudie zur postoperativen Schmerztherapie mit Carprofen und Levomethadon bei Hunden mit Frakturen. In: *Berliner und Münchener tierärztliche Wochenschrift* 118 (3-4), S. 101–112.
- Wade, C. E.; Waring, P. P.; Trail, D. S.; Gildengorin, V. L.; Williams, B. F.; Bonner, G. D. (1988): Effects of atropine, 2-PAM, or pyridostigmine in euvolemic or hemorrhagic conscious swine. In: *Military Medicine* 153 (9), S. 470–476.
- Wagner, Patricia Jeanne (1981): Bioavailability and first-pass metabolism of oral hydromorphone in dogs. Dissertation, University of Georgia.
- Wasan, K. M.; Lopez-Berestein, G. (1996): Characteristics of lipid-based formulations that influence their biological behavior in the plasma of patients. In: *Clinical Infectious Diseases: Oxford Journals* 23 (5), S. 1126–1138.
- Watney, G. C. G.; Chambers, J. P.; Watkins, S. B. (1987): Antimuscarinic premedication in canine anaesthesia: a comparison of atropine, hyoscine and glycopyrrolate. In: *Journal of Small Animal Practice* 28 (11), S. 1087–1094. DOI: 10.1111/j.1748-5827.1987.tb01333.x.
- Wedekind, Dirk; Jacobs, Stefan; Karg, Iris; Luedecke, Christel; Schneider, Udo; Cimander, Konrad et al. (2010): Psychiatric comorbidity and additional abuse of drugs in maintenance treatment with l- and d, l-methadone. In: *The World Journal of Biological Psychiatry* 11 (2_2), S. 390–399. DOI: 10.3109/15622970802176487.

- Wegner, K.; Robertson, S. A.; Kollias-Baker, C.; Sams, R. A.; Muir, W. W. (2004): Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of intravenous hydromorphone in cats. In: *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 27 (5), S. 329–336. DOI: 10.1111/j.1365-2885.2004.00593.x.
- Wegner, Kirsten; Horais, Kjersti A.; Tozier, Nicolle A.; Rathbun, Michael L.; Shtaerman, Yuri; Yaksh, Tony L. (2008): Development of a canine nociceptive thermal escape model. In: *Journal of Neuroscience Methods* 168 (1), S. 88–97. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2007.09.019.
- Wegner, Kirsten; Robertson, Sheilah A. (2007): Dose-related thermal antinociceptive effects of intravenous hydromorphone in cats. In: *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 34 (2), S. 132–138. DOI: 10.1111/j.1467-2995.2006.00311.x.
- Weiser, M. G.; Spangler, W. L.; Gribble, D. H. (1977): Blood pressure measurement in the dog. In: *Journal of the American Veterinary Medical Association* 171 (4), S. 364–368.
- Wernick, M.; Doherr, M.; Howard, J.; Francey, T. (2010): Evaluation of high-definition and conventional oscillometric blood pressure measurement in anaesthetised dogs using ACVIM guidelines. In: *Journal of Small Animal Practice* 174 51 (6), S. 318–324. DOI: 10.1111/j.1748-5827.2010.00938.x.
- Westenskow, D. R.; Huffaker, J. K.; Stanley, T. H. (1981): The effect of dopamine, atropine, phenylephrine and cardiac pacing on oxygen consumption during fentanyl-nitrous oxide anaesthesia in the dog. In: *Canadian Journal of Anesthesia* 28 (2), S. 121–124.
- White, P. F.; Boyle, W. A. (1989): Relationship between hemodynamic and electroencephalographic changes during general anesthesia. In: *Anesthesia & Analgesia* 68 (2), S. 177–181.
- Wright, A. W.; Mather, L. E.; Smith, M. T. (2001): Hydromorphone-3-glucuronide: a more potent neuro-excitant than its structural analogue, morphine-3-glucuronide. In: *Life Sciences* 69 (4), S. 409–420.
- Wright, A. W.; Nocente, M. L.; Smith, M. T. (1998): Hydromorphone-3-glucuronide: biochemical synthesis and preliminary pharmacological evaluation. In: *Life Sci* 63 (5), S. 401–411.
- Wunsch, L. A.; Schmidt, B. K.; Krugner-Higby, L. A.; Smith, L. J. (2010): A comparison of the effects of hydromorphone HCl and a novel extended release hydromorphone on arterial blood gas values in conscious healthy dogs. In: *Research in Veterinary Science* 88 (1), S. 154–158. DOI: 10.1016/j.rvsc.2009.07.008.
- Zacny, J. P.; Lichtor, J. L.; Coalson, D. W.; Finn, R. S.; Uitvlugt, A. M.; Glosten, B. et al. (1992): Subjective and psychomotor effects of subanesthetic doses of propofol in healthy volunteers. In: *Anesthesiology* 76 (5), S. 696–702.
- Zaki, P. A.; Bilsky, E. J.; Vanderah, T. W.; Lai, J.; Evans, C. J.; Porreca, F. (1996): Opioid receptor types and subtypes: the delta receptor as a model. In: *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 36, S. 379–401. DOI: 10.1146/annurev.pa.36.040196.002115.
- Zöllner, C.; Schäfer, M. (2008): Opiode in der Anästhesie. In: *Anaesthesist* 57 (7), S. 729–742. DOI: 10.1007/s00101-008-1408-9.

Literaturverzeichnis

Zwick, Michael (2010): Vergleich radiologischer und arthroskopischer Befunde des Ellbogengelenkes beim fragmentierten Processus coronoideus medialis ulnae (Koronoiderkrankung) des Hundes inklusive einer Interobserver-Analyse (erfahren-unerfahren). 1. Auflage, Giessen: VVB Lauferweiler.

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Absolute und relative [%] Häufigkeiten der Hunderassen in der L-Gruppe und in der H-Gruppe.

Abbildung 2: Absolute und relative [%] Geschlechterverteilung, absolute Verteilung des Alters [Monaten] und des Körpermasse [kg] der Patienten, die in die Studie einbezogen wurden.

Abbildung 3: Intubierter Patient angeschlossen an das Narkosegerät und den Überwachung-Monitor Advisor[®] mit EKG-, Puls-, Blutdruck- und Atemaufzeichnung

Abbildung 4: Levomethadon als L-Polamivet[®] bzw. Hydromorphon als Palladon[®].

Abbildung 5: Grafischer Verlauf der Herzfrequenz, O₂-Pulsfrequenz und IBD-Pulsfrequenz (IBDPR).

Abbildung 6: Graphischer Verlauf der Herzfrequenz mit Mittelwerten und SD im 90 Minuten Zeitintervall.

Abbildung 7: Graphischer Verlauf des invasiven systolischen, mittleren und diastolischen Blutdruckes.

10 Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Ursprüngliche Einteilung der Rezeptortypen nach ihren Leitsubstanzen und ihre Wirkprofile (nach Martin et al. 1976 und Friderichs et al. 2002).
- Tabelle 2: Einteilung ausgewählter Opiode nach ihrer Wirksamkeit und ihrer intrinsischen Aktivität an Opioid-Rezeptoren (nach Jage et al. 1999, Erhardt et al. 2011).
- Tabelle 3: Pharmakokinetische Daten für den Hund nach i.v. Applikation von Levomethadon, Dextromethadon und Methadon (nach Schmidt et al. 1994).
- Tabelle 4: Pharmakokinetische Daten für den Hund nach i.v. bzw. s.c. Applikation von Methadon (nach KuKanich et al. 2005a, 2008 und Ingvast-Larsson et al. 2010).
- Tabelle 5: Pharmakokinetische Daten für den Hund nach i.v. bzw. s.c. Applikation von Morphin, Oxymorphon und Hydromorphon.
- Tabelle 6: Pharmakokinetische Daten für die Katze nach i.v. Applikation von Morphin und Hydromorphon (nach Taylor et al. 2001; Wegner et al. 2004).
- Tabelle 7: Pharmakokinetische Daten für den Mensch nach i.v. Applikation von Hydromorphon (nach Lindena et al. 1998).
- Tabelle 8: Präanästhetische Risikoeinschätzung (modifiziert nach ASA 1979, Sawyer et al. 1982, Erhardt et al. 1988, Gilroy et al 1992, Erhardt et al. 2002).
- Tabelle 9: Erfasste Parameter des Überwachungs-Monitors Advisor®.
- Tabelle 10: Alter und Gewicht der Patienten je Gruppe.

Tabellenverzeichnis

- Tabelle 11: Operations- und Anästhesiedauer, Zeitintervalle von Levomethadon- bzw. Hydromorphon-Gabe bis zum Operationsbeginn und Ende, Zeitintervalle Beginn bzw. Ende der maschinellen Beatmung seit Levomethadon- bzw. Hydromorphon-Gabe.
- Tabelle 12: Intubationszeitpunkt, Zeitpunkt von Levomethadon/Hydromorphon-Gabe, Operationsbeginn und Operationsende seit Narkoseeinleitung.
- Tabelle 13: Einsetzen von Spontanatmung, Lidreflex, Extubation/Schluckreflex, Kopfheben und Brust-Bauchlage seit Levomethadon- bzw. Hydromorphon-Gabe.
- Tabelle 14: Verteilung und Anzahl der Patienten in 4 Kategorien des Verhaltens zum Zeitpunkt der präanästhetischen Untersuchung ($p = 0,915$).
- Tabelle 15: Verteilung und Anzahl der Patienten in 4 Kategorien des Grades der Unruhe während der Aufwachphase ($p < 0,0001$).
- Tabelle 15: Ergebnisse der Zusammenhangsanalyse zwischen Verhalten zum Zeitpunkt der präanästhetischen Untersuchung und Parametern Zeitpunkt bei Einsetzen des Lidreflexes, Zeitpunkt Extubation / Schluckreflex, Zeitpunkt Kopfheben und Zeitpunkt Brust- / Bauchlage.
- Tabelle 17: Ergebnisse der Zusammenhangsanalyse zwischen Grad der Unruhe während der Aufwachphase und Parametern Zeitpunkt bei Einsetzen des Lidreflexes, Zeitpunkt Extubation / Schluckreflex, Zeitpunkt Kopfheben und Zeitpunkt Brust- / Bauchlage.
- Tabelle 18: Ergebnisse der statistischen Auswertung Propofol-Verbrauch mit entsprechenden Zeitintervallen.
- Tabelle 19: Überblick der Atropin-Anwendungen je Gruppe und Patient im Untersuchungszeitraum mit $n = 20$ Patienten pro Gruppe.

Tabellenverzeichnis

- Tabelle 20: Gesamtmenge Atropin-Verbrauch in mg/kg KM und Zeitpunkte der Atropin-Applikation nach Opioid-Gabe.
- Tabelle 21: Absolute und relative Anzahl der ersten Atropin-Applikationen im 15 Minuten-Intervall der L- / H-Gruppe mit jeweils 20 Patienten.
- Tabelle 22: Ergebnisse der zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholungen im Faktor Zeit der Herzfrequenz, O₂-Pulsfrequenz und IBD-Pulsfrequenz. Minütlich gemessene Parameter vom Zeitpunkt 0 – 51 bzw. 0 – 89.
- Tabelle 23: Ergebnisse der zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholungen im Faktor Zeit der Herzfrequenz, O₂-Pulsfrequenz und IBD-Pulsfrequenz. Minütlich gemessene Parameter im Intervall vom Zeitpunkt 0 – 14, 15 – 29, 30 – 44 und 45 – 59.
- Tabelle 24: Ergebnisse der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholungen in Faktor Zeit des invasiven systolischen, mittleren und diastolischen Blutdruckes. Minütlich gemessene Parameter vom Zeitpunkt 0 – 51 bzw. 0 – 89.
- Tabelle 25: Ergebnisse der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholungen in Faktor Zeit des invasiven systolischen, mittleren und diastolischen Blutdruckes. Minütlich gemessene Parameter im Intervall vom Zeitpunkt 0 – 14, 15 – 29, 30 – 44 und 45 – 59.
- Tabelle 26: Vorkommen eines AV-Blockes in der L- / H-Gruppe ($p = 0,003$).

11 Danksagung

Zunächst möchte ich mich an dieser Stelle bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Doktorarbeit unterstützt und motiviert haben!

Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Martin Kramer danke ich für die freundliche Aufnahme in die Klinik für Kleintiere, Chirurgie der Justus-Liebig-Universität Gießen und darüber hinaus für die Möglichkeit in der Klinik meine Untersuchungen sowie meine Aus- und Weiterbildung durchführen zu können.

Frau Prof. Dr. Sabine Tacke möchte ich besonders danken für die Überlassung des Themas, sowie für die hervorragende fachliche Betreuung und Beratung während meiner Promotion. Ich danke für die besondere anästhesiologische Ausbildung und die gute Zusammenarbeit in ihrer Abteilung.

Ein besonderer Dank gilt der Firma Mundipharma GmbH, Limburg/Lahn in Deutschland zum Einen für die Einsicht in ihre Forschungs-Daten und zum Anderen für die problemlose Bereitstellung dieser Daten (Personal communication) zur Verwendung in meiner Doktorarbeit.

Herrn Dr. Dipl.-Math. Klaus Failing und seinen Mitarbeitern, der Arbeitsgruppe Biomathematik und Datenverarbeitung des Fachbereichs Veterinärmedizin der Justus Liebig-Universität Gießen, danke ich ganz herzlich für die geduldige Unterstützung bei der statistischen Auswertung meiner Ergebnisse.

Allen meinen Kollegen der Klinik für Kleintiere, Chirurgie, danke ich für die Zusammenarbeit und Hilfsbereitschaft beim Durchführen meiner praktischen Untersuchungen.

Ein großes "Danke" geht dabei an die Kollegen der Anästhesie und die OP Helfer.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie, insbesondere meinen Eltern und all meinen Freunden für den Glauben an mich, der so manches Mal größer war als mein Eigener, für viel Verständnis und Geduld.

An dieser Stelle möchte ich einer ganz besonderen Freundin danken. Dr. med. vet. Claudia Krebs! Als meine Mentorin und Muse, hat sie mich auf den Weg der Tiermedizin gebracht und stets treu begleitet. Sie hat mich immerwährend dazu motiviert, über meine Grenzen

Danksagung

hinaus zu denken und damit zu wachsen. In zahlreichen Stunden hat sie Korrektur gelesen und konnte als Fachkundige immer wieder zeigen, wo noch Erklärungsbedarf bestand. Ohne ihre Unterstützung wären weder mein Studium noch die Promotion so reibungslos zustande gekommen. Vielen Lieben Dank!

Daneben gilt mein Dank meinem Freund Stephan Jung, der in der letzten Phase meiner Dissertation viel Geduld und Verständnis gezeigt und mir den Rücken freigehalten hat. Dankeschön!



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: 978-3-8359-6337-5



9 17 8 3 8 3 5 19 6 3 3 7 5