

## 6. ZUSAMMENFASSUNG

In einem experimentellen Teil wurde an 7 isoflurananästhesierten Hunden (1,9 Vol.-% FI) nach lumbosakraler Epiduralanalgesie die antinozizeptive Wirkung von Xylazin (0,25 mg/kg) über 240 Minuten post epidurale in 15-minütigen Abständen mittels viszeraler und somatischer Schmerzstimulation untersucht. Für die Beurteilung wurden die Parameter Herzfrequenz, arterieller Mitteldruck, Kortisol- und Katecholaminkonzentration herangezogen. Die Untersuchung erfolgte in 2 Untersuchungsreihen. In der ersten Untersuchungsreihe wurde eine viszerale Stimulation (Gruppe EV) durch Dehnung des Colon descendens durchgeführt. In der zweiten Untersuchungsreihe erfolgte eine somatische Stimulierung (Gruppe ES) durch Aufsetzen einer Pean-Klemme auf die Zwischenzehenhaut der Hintergliedmaße. In beiden Untersuchungsreihen wurde die Plasmaxylazinkinetik gemessen.

Vor der Epiduralanalgesie reagierten beide Gruppen auf die jeweilige Stimulation mit einem deutlichem Anstieg der Herzfrequenz und des arteriellen Mitteldrucks. Durch die Allgemeinanästhesie sanken die Kortisol- und Katecholaminkonzentrationen im Blut deutlich ab. Sie veränderten sich unter der Stimulation gering. Nach der Epiduralanalgesie mit Xylazin schwächten sich in beiden Gruppen die hämodynamischen Reaktionen ab und die Kortisol- und Katecholaminspiegel blieben unter den Ausgangsmeßwerten. Es bestand zwischen der viszeralen und somatischen Stimulation gemessen an den hämodynamischen Reaktionen ein deutlicher Unterschied. Vor der Epiduralanalgesie beantwortete die viszeral stimulierte Gruppe den Reiz stets mit deutlich höheren Herzfrequenzen und höheren Blutdruckwerten als die somatisch stimulierte Gruppe. Nach der Epiduralanalgesie war nur während der viszeralen Stimulation ein deutlicher Herzfrequenzanstieg zu beobachten.

Bis 30 Minuten post epidurale konnten Plasmaxylazinkonzentrationen von 100 ng/ml und bis 60 Minuten post epidurale von mehr als 60 ng/ml in beiden Gruppen nachgewiesen werden. Ab 120 Minuten nach der Epiduralanalgesie waren die Konzentrationen auf Werte unter 30 ng/ml gesunken.

Aufgrund der Ergebnisse wird von einer Analgesie durch epidural verabreichtes Xylazin von mindestens 240 Minuten ausgegangen.

In einer zweiten Untersuchung wurde an Operationspatienten (20 Hunde) die intra- und postoperative analgetische Wirkung von epidural verabreichtem Xylazin geprüft. Eine zweite Gruppe von Hunden (n = 20), die als Kontrollgruppe diente, bekam Aqua pro injectione epi-

dural verabreicht Die Einteilung der Epiduralanalgesien erfolgte randomisiert Auch hier wurde bei allen Tieren eine Allgemeinanästhesie mit Isofluran 1,9 Vol.-% [1] durchgeführt

Pra operationem erfolgte in Narkose vor und nach der Epiduralanalgesie eine somatische Stimulation (Pean-Klemme 1 Minute lang) an der Krallenbasis einer Hintergliedmaße und auch an der Vordergliedmaße Vor der Epiduralanalgesie stieg nach der Schmerzprobe beider Gliedmaßen nur die Herzfrequenz deutlich an Post epidurale wurde diese Reaktion abgeschwächt, und zwar in beiden Gruppen an beiden Gliedmaßen Es fiel auf, daß nach der Epiduralanalgesie die Herzfrequenz in der Ruheminute (1 Minute der dreiminütigen Meßperiode) in der mit Xylazin behandelten Gruppe deutlich niedriger war als in der Kontrollgruppe Nennenswerte Veränderungen des arteriellen Mitteldrucks sowie der Atemfrequenz traten nicht auf

Intra operationem konnte bezüglich der Hamodynamik kein Unterschied zwischen den Gruppen mit und ohne Xylazin festgestellt werden Die Herzfrequenz beider Gruppen bewegte sich über die gesamte Operationszeit im physiologischen Rahmen Der arterielle Mitteldruck beider Gruppen lag intra operationem im hypotensiven bis unteren Referenzbereich

Post operationem lag die Herzfrequenz in der Kontrollgruppe stets über der mit Xylazin behandelten Gruppe Bezüglich des mittleren Blutdrucks waren keine Unterschiede zwischen den Gruppen zu beobachten Die Atemfrequenz stieg in der Kontrollgruppe ab der 160 Minute post operationem ebenfalls im Gegensatz zur mit Xylazin behandelten Gruppe an Ein deutlicher Unterschied zeigte sich beim Vergleich der Gruppen bezüglich der Reaktion auf die Druckausübung auf das Operationsfeld Bis auf einen Hund der Kontrollgruppe reagierten alle Hunde auf die Palpation, wobei die Schmerzaußerung mit der Zeit post operationem zunahm In der mit Xylazin behandelten Gruppe reagierten nur 5 von 20 Hunden und diese in der Regel später

Die Kortisolkonzentrationen pra-, intra- und post operationem beider Gruppen waren annähernd gleich Im Gegensatz zum experimentellen Teil waren die Ausgangskortisolkonzentrationen schon vor der Prämedikation in beiden Gruppen deutlich niedriger, was auf eine Einwirkung von Stressoren im Vorfeld der Untersuchungen zurückgeführt wurde Auch die Noradrenalinkonzentrationen beider Gruppen lagen pra-, intra- und post operationem auf etwa gleichem Niveau

In der Untersuchung an Patienten, die mit Xylazin behandelt wurden, traten bei 3 von 20 Hunden und auch in der Kontrollgruppe traten bei 3 von 20 Hunden Bradykardien und AV-Blocke auf

Aufgrund der Ergebnisse aus der Untersuchung an Patienten wird von einer Analgesie durch epidural verabreichtes Xylazin von mehr als 4 Stunden ausgegangen. Xylazin zeigte sich in der vorliegenden Studie als ein wirksames Analgetikum. In einer Dosierung von 0,25 mg/kg ist es zur zusätzlichen Schmerzausschaltung im Rahmen der Epiduralanalgesie, besonders im Hinblick auf die postoperative Analgesie, gut geeignet.

Bei kardiovaskulär beeinträchtigten und/oder alten Patienten sollte auf den Einsatz von Xylazin auch im Rahmen einer Epiduralanalgesie verzichtet werden.

## 7. SUMMARY

Edda Rector

Evaluation of the antinociceptive effect of xylazine-HCl after lumbosacral injection into the epidural space of dogs

In a first section of studies 7 dogs anaesthetized with isoflurane in oxygen (1,9 Vol-% E1) were examined before and after lumbosacral injection of xylazine (0,25 mg/kg) into the epidural space. Over a 240 minute period the dogs were first stimulated in a visceral manner (extension of the colon descendens by a balloon-catheter) every 15 minutes. In a second part, the dogs were stimulated somatically by pressure to the interdigital skin of a hindlimb. Heart rate, mean arterial pressure, cortisole- and catecholamine concentration were used to determine the analgesic properties of epidurally injected xylazine. Furthermore, plasma xylazine concentration was controlled in both series.

Before epidural anaesthesia, heart rate and mean arterial pressure increased during stimulation significantly in both groups. Cortisole and catecholamines, markedly decreased by general anaesthesia, did not vary. After following epidural injection with xylazine, hemodynamic reactions were distinctly diminished, in the somatically stimulated group more than in the visceraally stimulated group. Catecholamines decreased constantly and cortisol concentration stayed beneath starting concentration.

Up to 30 minutes after epidural injection, plasma xylazine concentrations of about 100 ng/ml were found in both groups. Up to 60 minutes after epidural injection, plasma xylazine concentrations of more than 60 ng/ml still were found. From the 120<sup>th</sup> minute on, xylazine concentration decreased below 30 ng/ml.

From these results, it can be concluded that there is a well-suited analgesic effect of epidurally applied xylazine for approximately 240 minutes.

In a second clinical investigation, 40 surgical patients (dogs) were divided into two groups. The anaesthesia regime was the same as in the first section of studies. One group was treated with xylazine, the other (control) group received aqua pro injectione epidurally. The division of epidural injection (xylazine or aqua pro injectione) was randomized.

Before surgery, both groups were stimulated by pressure on the nailbed of a hind- and forelimb before and after the epidural injection under general anaesthesia. Heart rate, mean arterial pressure and rate of ventilation were used to determine the analgesic effect. Before epidural

anaesthesia, heart rate increased significantly while stimulating (2<sup>nd</sup> minute during a 3 minute measuring time) both extremities. Following the injection of xylazine epidurally this reaction was diminished in both groups on both limbs. The first minute during the 3 minute measuring time after epidural injection showed a marked decrease in heart rate in the xylazine group compared to the control group. These results could be observed in the hindlimb- as well as in the front leg testing. Concerning the mid arterial pressure and the rate of ventilation there were no differences to be seen in both groups on both legs.

During surgery, heart rate and mean arterial pressure were measured every 15 minutes. There were no hemodynamic differences between both groups.

During a 240 minute post operative examination heart rate, mean arterial pressure, rate of ventilation and reaction to pressure on the surgery site were used to determine the analgesic properties of xylazine. Heart rate in the control group was higher than in the xylazine group over the complete 240 minutes. Concerning the mid arterial pressure there were no differences to be seen in both groups. In comparison to the xylazine group, from the 160<sup>th</sup> minute on the rate of ventilation was higher in the control group. There was a significant difference between the groups concerning the pressure on the surgery site. All but one dog in the control group reacted to this stimulation by lifting their head, looking at the surgery site, flexing the operated limb, or by vocalization. During the 240 minutes they reacted faster and heavier. In the xylazine group, only 5 of 20 dogs reacted to the stimulation later on.

The cortisol values before, during, and after surgery showed no differences between both groups. In contrast to the first (experimental) section of studies, cortisol concentrations were significantly lower. This can be referred to a number of external influences before the examination of the clinical patients was started. Norepinephrine values before, during, and after surgery also showed no differences between both groups.

Only 4 of 20 dogs in the group treated with xylazine stood up during the 240 minute post operative period. In the control group, all but 3 dogs got up during this time. Furthermore, in 3 of 20 dogs in the xylazine group bradycardia and AV-blocks were observed 20-30 minutes after epidural injection and in 3 of 20 dogs in the control group bradycardia and AV-blocks were observed later on. From these results it can be concluded that there is an acceptable analgesic property of xylazine administered epidurally.

In the present study, xylazine (0,25 mg/kg) was found to be a well-suited analgesic to support antinociception by epidural application, especially in regard to the aspect of postoperative

**analgesia** Epidural injection of xylazine should be avoided in patients with cardiovascular diseases and/or old patients.