

# **Tierärztliche Hochschule Hannover**

## **Einfluss von Injektionsanästhesie-Protokollen sowie intratestikulär verabreichtem Lidocain auf die Anästhesie- und Operationsqualität sowie den postoperativen Schmerz bei Warmbluthengsten nach Feldkastration**

INAUGURAL – DISSERTATION  
zur Erlangung des Grades einer Doktorin  
der Veterinärmedizin  
- Doctor medicinae veterinariae -  
( Dr. med. vet. )

vorgelegt von  
Lara Twele  
Gifhorn

Hannover 2017



Für meine Familie und Tobi



## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	13
2	Literaturübersicht.....	15
2.1	Medikamente.....	15
2.1.1	Alpha-2-Adrenozeptor-Agonisten und deren Anwendung.....	15
2.1.1.1	Wirkmechanismus .....	16
2.1.1.2	Pharmakokinetik.....	17
2.1.1.3	Pharmakodynamik.....	17
2.1.1.3.1	Sedative, analgetische und muskelrelaxierende Wirkungen .....	17
2.1.1.3.2	Kardiovaskuläre und respiratorische Wirkungen .....	19
2.1.1.3.3	Unerwünschte Wirkungen .....	20
2.1.1.4	Xylazin.....	21
2.1.2	Ketamin.....	21
2.1.2.1	Wirkmechanismus .....	22
2.1.2.2	Pharmakokinetik.....	23
2.1.2.3	Anwendung .....	23
2.1.2.4	Kardiovaskuläre und respiratorische Wirkungen .....	24
2.1.2.5	Unerwünschte Wirkungen .....	25
2.1.3	Guaifenesin.....	25
2.1.3.1	Anwendung .....	25
2.1.3.2	Chemische Eigenschaften.....	26
2.1.3.3	Wirkmechanismus .....	26
2.1.3.4	Pharmakokinetik.....	27
2.1.3.5	Pharmakodynamik.....	27
2.1.3.5.1	Kardiovaskuläre Wirkungen .....	27
2.1.3.5.2	Respiratorische Wirkungen .....	27
2.1.3.6	Unerwünschte Wirkungen .....	28
2.2	Totale intravenöse Anästhesie (TIVA).....	29
2.3	Narkoseprotokolle in der Feldanästhesie .....	30
2.3.1	Anforderungen .....	30
2.3.2	TIVA für kurze Anästhesiedauer (< 30 Minuten) .....	30
2.3.3	TIVA für mittellange Anästhesiedauer (30-90 Minuten) .....	31
2.3.4	TIVA für lange Anästhesiedauer (> 90 Minuten) .....	33

2.4	Schmerz .....	34
2.4.1	Gesetzlicher und ethischer Hintergrund.....	34
2.4.2	Definition des Schmerzes .....	35
2.4.3	Physiologie des Schmerzes.....	35
2.4.4	Klassifikationen des Schmerzes .....	36
2.5	Schmerzmanagement .....	37
2.5.1	Einstellung der Tierärzte .....	37
2.5.2	Verantwortlichkeit der Tierärzte .....	38
2.5.3	Systemische Analgesie bei Kastration.....	38
2.5.4	Lokalanästhesie bei Kastration .....	38
2.5.5	Einfluss der Lokalanästhesie auf den postoperativen Schmerz.....	40
2.6	Schmerzerkennung und Schmerzbeurteilung beim Pferd .....	41
2.6.1	Grundlagen und Besonderheiten .....	41
2.6.2	Anforderungen .....	42
2.6.3	Physiologische Parameter .....	42
2.6.4	Schmerzassoziiertes Verhalten.....	43
2.6.5	Activity- und Time Budget Analyse .....	43
2.6.6	Schmerzskalen .....	44
2.6.6.1	Simple Descriptive Scale (SDS).....	44
2.6.6.2	Visual Analogue Scale (VAS) und Numeric Rating Scale (NRS)....	45
2.6.6.3	Composite Pain Scale (CPS) .....	45
2.6.6.4	Composite Pain Scale nach Bussi�eres et al. (2008).....	46
2.6.7	Schmerzgesichtsskalen .....	46
2.6.7.1	Horse Grimace Scale (HGS) .....	47
2.6.7.2	Horse Grimace Scale bei akuter Hufrehe .....	51
2.6.7.3	Weitere Schmerzgesichtsskalen .....	51
3	Material und Methode.....	53
3.1	Studiendesign.....	53
3.2	Probandengut.....	53
3.3	Zuordnung zu den Versuchsgruppen .....	54
3.4	Versuchsaufbau .....	54
3.4.1	Klinische Allgemeinuntersuchung und andrologische Untersuchung....	54
3.4.2	Verhaltensuntersuchung .....	54
3.4.3	Gewichtsbestimmung.....	54

## Inhaltsverzeichnis

---

3.4.4	Präoperative Vorbereitung .....	55
3.4.5	Perioperative Medikation.....	55
3.4.6	Prämedikation und Einleitung .....	55
3.4.7	Narkoseerhaltung.....	56
3.4.8	Lokalanästhesie und Kastrationsmethode .....	57
3.4.9	Überwachung der Allgemeinanästhesie.....	57
3.4.10	Überwachung der Operationsqualität .....	58
3.4.11	Unzureichende Anästhesie – oder Operationsqualität.....	59
3.4.12	Aufwachphase .....	60
3.4.13	Verbrauch von Anästhetika.....	63
3.4.14	Jugularvenen .....	63
3.4.15	Postoperativer Schmerz .....	63
3.4.15.1	Composite Pain Scale (CPS).....	64
3.4.15.2	Horse Grimace Scale – Live Scoring .....	67
3.4.15.3	Horse Grimace Scale - Fotoaufnahmen .....	68
3.4.15.4	Horse Grimace Scale - Bildauswahl .....	68
3.4.15.5	Horse Grimace Scale - Bewertung der Bilder (Person 1) .....	68
3.4.15.6	Horse Grimace Scale - Bewertung der Bilder (weitere Gutachter). 69	
3.4.16	Nachsorge .....	70
3.5	Ethische Erklärung .....	70
3.6	Statistik.....	70
4	Ergebnisse .....	73
4.1	Probanden.....	73
4.1.1	Alter .....	73
4.1.2	Gewicht.....	73
4.1.3	Klinische Allgemeinuntersuchung und andrologische Untersuchung....	75
4.1.4	Verhaltensuntersuchung .....	75
4.2	Anästhesie .....	76
4.2.1	Prämedikation und Einleitung .....	76
4.2.2	Dauer der Anästhesie .....	76
4.2.3	Aufrechterhaltung der Anästhesie (Gruppe BOLUS) .....	77
4.2.4	Vitalparameter.....	78
4.2.4.1	Herzfrequenz.....	78
4.2.4.2	Atemfrequenz .....	80

## Inhaltsverzeichnis

---

4.2.5	Okuläre Reflexe, Schluckakt und Muskeltonus .....	80
4.3	Operation .....	82
4.3.1	Dauer der Operation .....	82
4.3.2	Operationsqualität.....	82
4.4	Unzureichende Anästhesie und Operationsqualität.....	83
4.4.1	Zusätzliches Xylazin-Ketamin und Xylazin-Ketamin-Guaifenesin .....	83
4.4.2	Thiopental .....	84
4.5	Gesamtverbrauch von Medikamenten.....	85
4.5.1	Xylazin .....	85
4.5.2	Ketamin.....	86
4.5.3	Thiopental .....	87
4.6	Aufstehphase .....	88
4.6.1	Dauer der Aufstehphase .....	88
4.6.2	Qualität der Aufstehphase.....	89
4.6.3	Jugularvenen .....	92
4.7	Postoperative Schmerzbeurteilung.....	93
4.7.1	Ausschluss von Probanden.....	93
4.7.2	Composite Pain Scale.....	94
4.7.3	Horse Grimace Scale – Live Scoring .....	95
4.7.4	Auswertung mit 44 Pferden.....	98
4.7.5	Horse Grimace Scale – Fotoaufnahmen.....	99
4.7.6	Intra-Rater-Vergleich der HGS-Scores: Live und Fotos .....	101
4.7.7	Inter-Rater-Vergleich der HGS-Scores der Foto-Auswertung .....	103
4.7.8	Inter-Rater-Vergleich der Globalen Einschätzung des Schmerzes .....	107
4.8	Verlauf der Wundheilung.....	108
5	Diskussion .....	109
5.1	Diskussion der Methodik .....	109
5.1.1	Versuchszeitpunkt.....	109
5.1.2	Probanden .....	109
5.1.3	Gewichtsbestimmung.....	110
5.1.4	Verblindung.....	110
5.1.5	Auswahl der TIVA-Protokolle .....	111
5.1.6	Dosierung der Medikamente .....	112
5.1.6.1	Prämedikation und Einleitung.....	112

## Inhaltsverzeichnis

---

5.1.6.2	Erhaltung der Anästhesie .....	112
5.1.6.3	Unzureichende Anästhesie- oder Operationsqualität .....	113
5.1.7	Lokalanästhesie .....	113
5.1.8	Bestimmung der Anästhesie- und Operationsqualität .....	114
5.1.9	Aufstehphase .....	115
5.1.10	Postoperativer Schmerz .....	116
5.1.10.1	Composite Pain Scale .....	116
5.1.10.2	Horse Grimace Scale – Live Scoring .....	117
5.1.10.3	Horse Grimace Scale – Fotoaufnahmen.....	117
5.2	Diskussion der Ergebnisse .....	118
5.2.1	Anästhesie .....	118
5.2.1.1	Prämedikation und Einleitung.....	118
5.2.1.2	Vitalparameter .....	118
5.2.1.3	Anästhesiequalität .....	120
5.2.2	Operationsbedingungen.....	120
5.2.3	Einfluss des Lidocains .....	121
5.2.4	Unzureichende Anästhesie- und Operationsqualität .....	122
5.2.5	Aufstehphase .....	126
5.2.6	Postoperativer Schmerz.....	127
5.2.6.1	Einfluss systemischer Analgetika .....	127
5.2.6.2	Einfluss der Lokalanästhesie.....	129
5.2.6.3	Weitere Einflüsse .....	132
5.2.6.4	Composite Pain Scale .....	132
5.2.6.5	Horse Grimace Scale – Live-Scoring.....	135
5.2.6.6	Horse Grimace Scale - Intra-Rater-Vergleich (Live und Fotos) ....	137
5.2.6.7	Horse Grimace Scale - Inter-Rater-Vergleich (Fotos).....	138
5.2.6.8	Abgrenzung von Schmerz zu anderen emotionalen Erfahrungen	141
5.2.7	Fazit und Ausblick.....	144
6	Zusammenfassung .....	147
7	Summary .....	149
8	Literaturverzeichnis .....	151
9	Anhang.....	176

## Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad
%	Prozent
µg	Mikrogramm
AF	Atemfrequenz
ASA	ASA-Risikoklassifikation (perioperatives Risiko)
CI	Cardiac Index
cm	Zentimeter
CO	Herzauswurf (Cardiac Output)
Cp	Plasmakonzentration
CPS	Composite Pain Scale
DTI	Dauertropfinfusion
GABA	γ-Aminobuttersäure
ggr	geringgradig
EEG	Elektroenzephalografie
EKG	Elektrokardiogramm
et al.	et alii (= „und andere“)
FACS	Facial action coding system
FAU	Facial action unit
h	Stunde
HF	Herzfrequenz
HGS	Horse Grimace Scale
ICC	Inter-Correlation-Coefficient
i. v.	intravenös
κ	Kappa-Konkordanzindex
kg	Kilogramm
KGW	Körpergewicht
L	Liter
MAC	minimale alveoläre Konzentration
MAP	mittlerer arterieller Blutdruck
MZP	Messzeitpunkt
mg	Milligramm
min	Minute

## Abkürzungsverzeichnis

---

MIR	minimale Infusionsrate
ml	Milliliter
ms	Millisekunde
NaCl	Kochsalz (Natriumchlorid)
n. b.	nicht beurteilbar
n. m.	nicht messbar
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor
NRS	numerische Rating Skala
PaCO <sub>2</sub>	arterieller Kohlendioxidpartialdruck
PaO <sub>2</sub>	arterieller Sauerstoffpartialdruck
p. o.	peroral
PIVA	Partielle intravenöse Anästhesie
SDS	einfach beschreibende Skala
Std	Stunde
TIVA	Totale intravenöse Anästhesie
VAS	visuelle Analogskala
VWK	Venenverweilkatheter
WDR	wide dynamic range
ZNS	Zentrales Nervensystem



## 1 Einleitung

Kastrationen von Hengsten gehören zu den häufigsten elektiven chirurgischen Eingriffen (SEARLE et al. 1999). Obwohl Kastrationen am stehenden, sedierten Pferd durchgeführt werden können, machen es bestimmte Umstände unbedingt erforderlich, die Kastration in Allgemeinanästhesie durchzuführen. Dabei stellt die Anästhesie von Pferden unter Feldbedingungen besondere Anforderungen an die verwendeten Medikamente. Neben einem möglichst geringen technischen Aufwand und einer einfachen Anwendbarkeit, sind hier besonders eine gute Steuerbarkeit, eine möglichst geringe kardiopulmonale Beeinflussung und die Sicherheit für Mensch und Tier zu nennen. Darüber hinaus sollte eine gute Muskelrelaxation erreicht werden, um die Operationsbedingungen zu verbessern und die Bestimmung der Anästhesietiefe zu erleichtern (STAFFIERI u. DRIESSEN 2007).

Gerade bei chirurgischen Eingriffen unter Feldbedingungen ist die Bolus-Injektionsnarkose mit Xylazin und Ketamin eine etablierte Methode (MUIR et al. 1977). Ein Nachteil dieser Form der Injektionsnarkose ist die relativ kurze Anwendbarkeit (etwa 20-30 Minuten). Aufgrund der Kumulationsgefahr der Ketaminmetaboliten kann es nach mehrfacher Anwendung zu einer unkoordinierten Aufstehphase kommen.

Der Triple-Drip ist eine häufig im Feld verwendete Form der total intravenösen Anästhesie (TIVA) (BETTSCHART-WOLFENBERGER 2012a) und setzt sich in der Regel aus Xylazin, Guaifenesin und Ketamin zusammen. Ein Vorteil gegenüber der Bolusapplikation ist die gute Regulierbarkeit der Narkosetiefe über die Tropfgeschwindigkeit, die individuell angepasst werden kann. Jedoch besteht bei längerer Anwendung auch hier die Gefahr einer Akkumulation von Ketamin- und Guaifenesinmetaboliten, was in verlängerten und ataktischen Aufstehphasen resultieren kann (BETTSCHART-WOLFENBERGER 2012a).

Eine Lokalanästhesie ist bei Kastrationen am stehenden, sedierten Pferd weit verbreitet (GREEN 2001), wohingegen sie bei Eingriffen unter Allgemeinanästhesie eher selten durchgeführt wird (PRICE et al. 2002). Dabei wird angenommen, dass die Lokalanästhesie der Hoden und des Samenstrangs die Nozizeption verringert und zu einer Relaxation des *M. cremaster* führt. Zudem konnte gezeigt werden, dass bei der Kastration unter der Lokalanästhesie mit Lidocain weniger spontane Bewegungen als Antwort auf den chirurgischen Stimulus hin auftreten. Die Autoren

konnten außerdem sehen, dass die intratestikuläre Lidocain-Injektion zu einer signifikanten Reduktion an zusätzlichen verabreichten Anästhetika führte (PORTIER et al. 2009). Aus der Humanmedizin ist bekannt, dass der perioperative Einsatz von Lokalanästhetika im Rahmen der *präventiven Analgesie* den postoperativen Schmerz mindern kann (BARREVELD et al. 2013).

Die Schmerzerkennung beim Pferd stellt eine große Herausforderung dar. Daher ist sie seit etwa einem Jahrzehnt Gegenstand vieler Studien. Es wird versucht, möglichst objektive Modelle und Instrumente zur Erkennung und Quantifizierung von Schmerzen zu entwickeln. Die kompositorische Schmerzskala und die Schmerzgesichtsskala sind dabei in jüngerer Zeit vorgestellte Instrumente, die sich bei der Schmerzbeurteilung nach Kastration als vielversprechend erwiesen haben.

Nach Kenntnis der Autoren existiert bisher keine Studie, die einen direkten Vergleich einer wiederholten Bolus-Injektionsnarkose (Xylazin und Ketamin) und einer Dauertropfinfusionsnarkose (Xylazin, Ketamin und Guaifenesin) an einer homogenen Gruppe von Warmblutpferden untersucht hat.

Ziel dieser Studie ist es, die Anästhesie- und Operationsqualität sowie die Aufwachphase unter beiden Protokollen zu vergleichen und zusätzlich den Einfluss von intratestikulär verabreichtem Lidocain zu untersuchen. Dabei soll die Hypothese geprüft werden, ob eine Dauertropfinfusion mit dem Zusatz des zentralen Muskelrelaxans Guaifenesin auch bei Kurznarkosen im Feld Vorteile gegenüber der wiederholten Bolus-Applikation mit sich bringt. Zudem gilt es, den Einfluss von Lidocain auf die intraoperative Nozizeption sowie auf den postoperativen Schmerz zu untersuchen.

## 2 Literaturübersicht

### 2.1 Medikamente

#### 2.1.1 Alpha-2-Adrenozeptor-Agonisten und deren Anwendung

Alpha-2-Adrenorezeptor-Agonisten sind in den letzten Jahrzehnten in der Pferdepraxis angekommen und erfreuen sich großer Akzeptanz. In Deutschland sind momentan drei Vertreter für das Pferd zugelassen (Xylazin, Detomidin und Romifidid), welche sich in equipotenten Dosierungen hauptsächlich hinsichtlich ihrer Wirkdauer unterscheiden (ENGLAND et al. 1992).

Allen Alpha-2-Adrenorezeptor-Agonisten ist gemein, dass sie zu einer dosisabhängigen Sedation, Anxiolyse, Analgesie und Muskelrelaxation führen (ENGLAND et al. 1992; ENGLAND u. CLARKE 1996; DAUNT u. STEFFEY 2002; VALVERDE 2010). Aus diesem Grund eignet sich diese Stoffgruppe gut zur präanästhetischen Medikation (LÖSCHER et al. 2002; HOPSTER et al. 2008), sowohl alleinig als auch in Kombination mit anderen Sedativa oder Analgetika. Die von MUIR et al. (1977) erstmals beschriebene Xylazin-Ketamin-Narkose findet auch heutzutage noch breite Anwendung als Bolus-Injektionsnarkose für kurze Eingriffe in der Pferdepraxis.

Zudem führt im Rahmen der partiellen intravenösen Anästhesie (PIVA) die Applikation der Alpha-2-Adrenozeptor-Agonisten während der Inhalationsnarkose zu einer dosis- und zeitabhängigen Reduktion von volatilen Anästhetika (ENGLAND u. CLARKE 1996; STEFFEY et al. 2000; STEFFEY u. PASCOE 2002). Es konnte gezeigt werden, dass Xylazin (STEFFEY et al. 2000), respektive Detomidin (STEFFEY u. PASCOE 2002) in der Lage sind, die Minimale Alveoläre Konzentration (MAC) von Isofluran im Vergleich zu einer Mononarkose mit Isofluran signifikant zu senken.

Zudem finden Alpha-2-Adrenozeptor-Agonisten Anwendung als epidurale Lokalanästhetika (LEBLANC et al. 1988; ROBINSON u. NATALINI 2002) sowie auch als Analgetika bei intraartikulärer Applikation in Kombination mit Morphinderivaten beim Hund (SOTO et al. 2014). Die letztgenannte Anwendung ist beim Pferd noch nicht beschrieben, jedoch „besitzt dieser Applikationsweg ein großes Potenzial, sodass weitere Studien gerechtfertigt sind“ (VALVERDE 2010).

### 2.1.1.1 Wirkmechanismus

Adrenozeptoren sind im zentralen und peripheren Nervensystem lokalisierte G-Protein-gekoppelte Transmembranrezeptoren, an welche Noradrenalin und Adrenalin binden können (KHAN et al. 1999; GUIMARAES u. MOURA 2001).

Schon im Jahre 1948 gelang es in Versuchen mit verschiedenen Sympathomimetika, an isolierten Organen eine Unterteilung der Adrenozeptoren in Alpha- und Beta-Adrenozeptoren vorzunehmen (AHLQUIST 1948). So führten Noradrenalin und Alpha-Methyl-Noradrenalin durch Aktivierung der glatten Muskulatur und Kontraktion des *Vas deferens* und des Uterus zur Stimulierung der später als Alpha-adrenerg bezeichneten Rezeptoren. Dem gegenüberstehend führten Adrenalin, Isoprenalin und Alpha-Methyl-Adrenalin zu den gegenteiligen Effekten, sodass die ihnen zugeteilten Rezeptoren als Beta-adrenerge Rezeptoren bezeichnet wurden (AHLQUIST 1948; ENGLAND u. CLARKE 1996). Die Beta-Rezeptoren wurden später aufgrund ihrer Aktivität in Beta-1- und Beta-2-Rezeptoren eingeteilt (LANDS et al. 1967).

Auch die Alpha-Adrenozeptoren wurden aufgrund der Selektivität ihrer Liganden in Alpha-1- und Alpha-2-Adrenozeptoren unterteilt, wobei die Alpha-1-Adrenozeptoren postsynaptisch und die Alpha-2-Adrenozeptoren sowohl prä- als auch postsynaptisch und extrasynaptisch (TIMMERMANS 1986) lokalisiert sind (KHAN et al. 1999; VALVERDE 2010). Präsynaptische Alpha-2-Adrenozeptoren sind in den sympathischen Nervenendigungen und den noradrenergen Neuronen des ZNS zu finden. Dort hemmen sie die Ausschüttung von Noradrenalin (KHAN et al. 1999). Postsynaptische Alpha-2-Adrenozeptoren hingegen erfüllen ihre physiologische Funktion in einer Vielzahl anderer Gewebe (KHAN et al. 1999). Mittels Radioliganden war eine weitere Einteilung in Alpha-2a, Alpha-2b und Alpha-2c-Adrenozeptoren möglich (BYLUND 1985).

Alpha-2-Adrenozeptor-Agonisten wirken zu einem gewissen Grad auch am Alpha-1-Adrenozeptor und lösen dort gegenteilige Effekte, wie ein gesteigertes Bewusstsein und erhöhte Aktivität, aus. Die Alpha-2/Alpha-1-Selektivität dieser Stoffklasse variiert stark von Medetomidin (1620:1) über Detomidin (260:1) zu Xylazin (160:1) (VIRTANEN et al. 1988).

### 2.1.1.2 Pharmakokinetik

Die Alpha-2-Adrenozeptor-Agonisten werden in der Leber metabolisiert und anschließend über den Urin ausgeschieden (MUIR 2009b). In einer Studie, die das pharmakokinetische Profil von Xylazin bei verschiedenen Tierarten (Pferd, Rind, Schaf, Hund) untersuchte, konnten speziesspezifische Unterschiede festgestellt werden. Dabei konnte für das Pferd gezeigt werden, dass sich nach intravenöser Applikation von 0,6 mg/kg KGW Xylazin eine schnelle Distributionsphase von 5,9 Minuten einstellte, wobei die Plasmahalbwertszeit bei 49,51 Minuten lag (GARCIA-VILLAR et al. 1981).

### 2.1.1.3 Pharmakodynamik

#### 2.1.1.3.1 Sedative, analgetische und muskelrelaxierende Wirkungen

Die erwünschten Wirkungen der Alpha-2-Adrenozeptor-Agonisten werden durch Bindung an die zentralen Alpha-2-Adrenozeptoren erzielt (VIRTANEN et al. 1985; VALVERDE 2010). Eine hohe Dichte an Alpha-2a-Adrenozeptoren ist im *Locus coeruleus* der *Formatio reticularis* (FOOTE et al. 1983; SCHEININ u. SCHWINN 1992) und im Dorsalhorn des Rückenmarks zu finden (LAWHEAD et al. 1992; HAMALAINEN u. PERTOVAARA 1995). Der *Locus coeruleus* stellt die größte zusammenhängende noradrenerge Zellgruppe im Gehirn dar, ist im Hirnstamm lokalisiert und beeinflusst unter anderem den Schlaf-Wachzustand und den Sympathikotonus (SCHEININ u. SCHWINN 1992).

Alpha-2-Adrenozeptoren vermitteln ihre Hauptwirkung über inhibitorische G-Proteine, welche die Aktivität der Adenylatzyklase sowie die Kalziumkanäle hemmen und zudem zu einer G-Protein gesteuerten Aktivierung von Kaliumkanälen (Hyperpolarisation) führen (KHAN et al. 1999).

„Der Netto-Effekt der [präsynaptischen] Aktivierung der Alpha-2-Adrenozeptoren ist die Modulation der Aktivität des sympathischen Nervensystems durch Inhibition von Noradrenalin“ (VALVERDE 2010), sodass der ohnehin schon durch endogenes Noradrenalin inhibierte *Locus coeruleus* nun auch exogen in seiner Aktivität gehemmt wird (RUFFOLO et al. 1993).

Klinisch äußert sich diese zentral gesteuerte Sedation und Muskelrelaxation beim Pferd in Somnolenz, Absenken des Kopfes, Hängenlassen der Unterlippe, Ptosis des oberen Augenlides und einer dosisabhängigen Ataxie (ENGLAND u. CLARKE 1996; VALVERDE 2010). ENGLAND et. al (1992) verglichen in einer Studie die sedativen

Effekte der drei Alpha-2-Adrenozeptor-Agonisten und kamen zu dem Ergebnis, dass es in allen Protokollen fünf bis zehn Minuten nach Applikation zu einer signifikanten Abnahme der Reaktion auf taktile Stimuli kam. Die Reaktion auf akustische und visuelle Stimuli war jedoch nicht einheitlich. Letzteres untermauert die Beobachtungen einer Vielzahl weiterer Studien, dass die Pferde „weckbar“ sind und es zu plötzlichen, schnellen und zielgerichteten Abwehrbewegungen kommen kann (CLARKE u. TAYLOR 1986). Daher empfiehlt sich bei invasiveren Untersuchungen oder chirurgischen Eingriffen die kombinierte Gabe von Alpha-2-Adrenozeptor-Agonisten und einem Opioid. Butorphanol – ein  $\kappa$ -Opioid-Rezeptor-Agonist und  $\mu$ -Opioid-Rezeptor-Antagonist (GARNER et al. 1997) – hat sich hier als besonders verlässlich erwiesen, da es zu einem Synergismus kommt, der in zunehmender Sedationstiefe und Analgesie mündet (CLARKE u. PATON 1988; SCHATZMANN et al. 2001). Um die unerwünschten Effekte der Opiode, wie eine gesteigerte Lokomotion und Exzitation (ROBERTSON et al. 1981; KALPRAVIDH et al. 1984a; HOPSTER et al. 2008), zu minimieren, sollten die Pferde vor der systemischen Applikation von Butorphanol bereits ausreichend sediert sein (COMBIE et al. 1981). Alpha-2-Adrenozeptor-Agonisten vermitteln neben weiteren physiologischen Effekten eine Analgesie (KYLES et al. 1993). Die analgetische Komponente der Alpha-2-Adrenozeptor-Agonisten beruht auf Mechanismen, die denen der Opiode ähnlich sind, weshalb Synergismen angenommen werden (DRASNER u. FIELDS 1988; STONE et al. 1997). Insbesondere der Alpha-2a-Rezeptor spielt eine entscheidende Rolle bei der Entstehung spinaler Analgesie (STONE et al. 1997). Neben dem bereits erwähnten *Locus coeruleus* (GUO et al. 1996) ist auch die direkte Aktivierung von Alpha-2-Adrenozeptoren (HAMALAINEN u. PERTOVAARA 1995), welche im Dorsalhorn des Rückenmarks lokalisiert sind (UNNERSTALL et al. 1984), von großer Bedeutung bei der Schmerzausschaltung. Die analgetische Wirkung der Alpha-2-Adrenozeptor-Agonisten konnte in experimentellen Studien mittels Bestimmung nozizeptiver Schwellenwerte belegt werden (MOENS et al. 2003).

Auf der anderen Seite konnte gezeigt werden, dass eine erhöhte Aktivität an Alpha-1-Adrenorzeptoren die analgetische Komponente der Alpha-2-Wirkung negativ beeinträchtigt (GIL et al. 2009).

### 2.1.1.3.2 Kardiovaskuläre und respiratorische Wirkungen

Allen Alpha-2-Adrenozeptor-Agonisten ist gemein, dass sie nach systemischer Applikation einen dosisabhängigen Einfluss auf das kardiovaskuläre System beim Pferd haben (MUIR et al. 1979; WAGNER et al. 1991; YAMASHITA et al. 2000).

Vor allem nach intravenöser Gabe – weniger nach intramuskulärer – stehen zunächst die peripheren Wirkungen der Alpha-2-Adrenozeptor-Agonisten im Vordergrund. Postsynaptische Alpha-1- und Alpha-2b-Rezeptoren führen zur Vasokonstriktion der glatten Muskulatur im arteriellen und venösen Gefäßbett und somit zu initialer Hypertension (RUFFOLO 1985; SARAZAN et al. 1989; YAMASHITA et al. 2000; PHILIPP et al. 2002). Diese hypertensive Phase dauert etwa zwei bis fünf Minuten an (WAGNER et al. 1991) und darauf folgt eine hypotensive Phase. Einerseits ist diese bedingt durch die zentral gesteuerte Abnahme des Sympathikotonus zugunsten des Vagustonus, andererseits kommt es durch die erhöhte Nachlast des Herzens zu einer baroreflektorischen Antwort (WAGNER et al. 1991). Auf diese Weise kommt das typische biphasische Blutdruckprofil zustande (VALVERDE 2010).

Klinisch erkennbare Effekte sind Bradykardien und das vermehrte Auftreten von Atrioventrikulären Blöcken (AV-Blöcken) zweiten Grades. In einer Studie konnten MUIR et al. (1979) zeigen, dass die Bradyarrhythmie nach Gabe von 1,1 mg/kg KGW Xylazin i. v. bei neun Pferden nach fünf Minuten am stärksten ausgeprägt war, danach stiegen die Werte wieder an, blieben aber unter den Baseline-Werten (MUIR et al. 1979). Diverse Studien haben ebenfalls zeigen können, dass der Herzauswurf (CO) trotz nur geringfügig erniedrigtem Schlagvolumen merklich abnimmt (WAGNER et al. 1991; MUIR 2009b).

Zusammenfassend werden die kardiovaskulären Effekte der Alpha-2-Adrenozeptor-Agonisten von gesunden, kreislaufstabilen Pferden gut toleriert (WAGNER et al. 1991). Jedoch ist bei kreislauf labilen Patienten besondere Vorsicht geboten (WAGNER et al. 1991; YAMASHITA et al. 2000).

Die Wirkungen der Alpha-2-Adrenozeptor-Agonisten auf den Respirationstrakt werden kontrovers diskutiert. So beobachteten Muir et al. (1979), dass die Applikation von 1,1 mg/kg KGW Xylazin i. v. in einer signifikanten Abnahme der Atemfrequenz resultierte, wobei sich der arterielle Sauerstoffpartialdruck ( $\text{PaO}_2$ ) und der Kohlenstoffdioxidpartialdruck ( $\text{PaCO}_2$ ) nicht signifikant im Vergleich zu den Baseline-Werten änderten (MUIR et al. 1979). Auch WAGNER et al. (1991) konstatierten eine signifikante Abnahme der Atemfrequenz nach Applikation von

Xylazin und Detomidin bei einer transienten Abnahme des  $\text{PaO}_2$  und nicht signifikanter Beeinflussung des  $\text{PaCO}_2$ . Ursächlich für die Abnahme der Atemfrequenz ist die zentral bedingte Depression (KHAN et al. 1999). In anderen Arbeiten wiederum konnte kein Effekt auf die Atemfrequenz, den Tidal Flow und die pulmonale Ventilation festgestellt werden (KERR et al. 1972). Demgegenüber stehen Studien, in denen die Romifidin-Gabe starke Schwankungen der Atemfrequenz nach sich zog (FREEMAN u. ENGLAND 1999).

### 2.1.1.3.3 Unerwünschte Wirkungen

Neben den bereits angesprochenen kardiovaskulären Effekten verursachen die Alpha-2-Adrenozeptor-Agonisten noch weitere unerwünschte Wirkungen, die auf die Aktivierung der peripheren Alpha-2-Adrenozeptoren zurückzuführen sind. Zum einen zeigen die Pferde vermehrtes Schwitzen, insbesondere in der Flankenregion sowie im Kopf-Halsbereich (HOLMES u. CLARK 1977; POULSEN NAUTRUP 1989; WAGNER et al. 1991). Zum anderen ist eine vermehrte Diurese zu beobachten (WAGNER et al. 1991), denn die Alpha-2-Adrenozeptor-Agonisten setzen die Sekretion des antidiuretischen Hormons Vasopressin herab (SMYTH et al. 1985). In Studien an Ratten konnte zudem gezeigt werden, dass es zu einer vermehrten Freisetzung des atrialen natriuretischen Peptids (ANP) am Herzen kommt (CHEN et al. 1989). Darüber hinaus wirken die Alpha-2-Adrenozeptor-Agonisten hemmend auf die Motilität des Gastrointestinaltrakts (MERRITT et al. 1998). Eine inhibierte Insulinsekretion führt außerdem zu einer klinisch nicht relevanten Hyperglykämie (GASTHUYS et al. 1987; ANGEL u. LANGER 1988). Weitere Änderungen des Blutbilds ergeben sich durch die Senkung von Hämatokrit und Gesamteiweiß (POULSEN NAUTRUP 1989; WAGNER et al. 1991). Bei Hengsten und Wallachen kann die Applikation von Alpha-2-Adrenozeptor-Agonisten zur Protrusion des Penis führen (ENGLAND et al. 1992), wohingegen es bei Stuten aufgrund der Alpha-2-Wirkung zu erhöhtem intrauterinen Druck kommt (SCHATZMANN et al. 1994). Zahlreiche Studien bestätigen die Sicherheit der Anwendung während der Trächtigkeit, jedoch wird eine gute Überwachung empfohlen (VALVERDE 2010). Aufgrund der muskelrelaxierenden Komponente der Alpha-2-Adrenozeptor-Agonisten kann es durch Relaxation der Nasenflügel und der Larynxmuskulatur zum Stridor kommen, der sich als typisches „schnarchen“ manifestiert (REITEMEYER et al. 1986). Verstärkt wird dies durch die gesenkte Kopfhaltung beim sedierten Pferd. In einigen Fällen kann dies zur Obstruktion der oberen Atemwege führen, weshalb

sich gerade während der Erholungsphase nach der Anästhesie die nasotracheale Intubation empfiehlt. Besondere Vorsicht ist bei der gleichzeitigen Verabreichung von Detomidin und potenzierten Sulfonamiden geboten, da in der Literatur Fälle eines plötzlichen Todes beschrieben sind (TAYLOR et al. 1988).

### 2.1.1.4 Xylazin

Im Jahre 1962 in Deutschland synthetisiert, kann Xylazin als Prototyp der Alpha-2-Adrenozeptor-Agonisten in der Pferdemedizin genannt werden, welcher auch heute noch breitflächig eingesetzt wird. Seit 1968 wird Xylazin als Xylazinhydrochlorid unter dem Namen Rompun<sup>®</sup> vertrieben und heute befinden sich zahlreiche Generika sowohl in 2%iger- als auch in 10%iger Lösung auf dem deutschen Markt. Als Sedativum und Analgetikum findet es Anwendung bei nahezu allen Spezies (SCHMIDT-OECHTERING u. BECKER 1992), wobei tierartige Unterschiede in der Wirkung beachtet werden müssen. So reagiert der Wiederkäuer im Vergleich zum Pferd sehr empfindlich, sodass vergleichbare sedative Effekte mit deutlich geringeren Dosen erzielt werden. Das Schwein hingegen reagiert deutlich weniger empfindlich, sodass die Sedation mit Xylazin meist wenig effektiv ist (CLARKE 2014a). Bei der Katze findet Xylazin in subsedativen Dosen Anwendung als Emetikum (LÖSCHER et al. 2002).

Xylazin weist mit 160:1 die geringste Alpha-2/Alpha-1-Selektivität auf (VIRTANEN et al. 1988). ENGLAND et al. (1992) verglichen die sedativen Effekte der drei Alpha-2-Adrenozeptor-Agonisten und fanden für Xylazin die equipotente Dosierung von 1 mg/kg KGW zu 80 µg/kg KGW Romifidin und 20 µg/kg KGW Detomidin. Nach langsamer intravenöser Gabe setzt die Sedation durchschnittlich binnen drei bis fünf Minuten (MUIR 2009b) ein und bleibt etwa 30-60 Minuten bestehen (HOLMES u. CLARK 1977). Was die kardiovaskulären und respiratorischen Effekte betrifft, sind sich die drei Alpha-2-Adrenozeptor-Agonisten sehr ähnlich, sodass für Xylazin das bereits Erwähnte gilt.

### 2.1.2 Ketamin

Ketamin gehört zu der Gruppe der „dissoziativen Anästhetika“, welche zu einer Anästhesie, Analgesie und Katalepsie führen (HAAS u. HARPER 1992; MUIR 2009a). Aus der Anwendung in der Humanmedizin ist bekannt, dass die dissoziative Wirkung einen Zustand der „Trennung zwischen Körper und Umwelt“ hervorruft (MUIR 2009a; MORGAN u. CURRAN 2012). Besonders populär ist das Ketamin

sowohl in der Tier- als auch in der Humanmedizin aufgrund seiner kurzen Wirkdauer und dem Fehlen von starken kardiovaskulären und respiratorischen Nebenwirkungen (MUIR et al. 1999; MUIR 2009a). Dies macht die Substanz als „Feldanästhetikum“ auch heutzutage noch zu einem wichtigen Bestandteil der Kinder- und Notfallmedizin, insbesondere in Entwicklungsländern (HODGES et al. 2007; DONG et al. 2015).

### 2.1.2.1 Wirkmechanismus

Chemisch betrachtet handelt es sich bei Ketamin um ein Cyclohexanon-Derivat. In einer Studie aus dem Jahr 1968 konnte mittels EEG-Ableitungen an Katzen gezeigt werden, dass das thalamoneokortikale Projektionssystem der Haupt-Wirkort des Ketamins zu sein scheint (MIYASAKA u. DOMINO 1968). Dort kommt es zu einer Dämpfung bei gleichzeitiger Stimulation des limbischen Systems (MIYASAKA u. DOMINO 1968; DETSCH u. KOCHS 1997; KRESS 1997), was zu „psychomimetischen und lokomotorischen Begleiterscheinungen“ (KRESS 1997) führt.

Lange nach der Erstanwendung des Ketamins als Anästhetikum im Jahre 1964 (MORGAN u. CURRAN 2012) ist der genaue Wirkmechanismus noch nicht vollends geklärt. Fest steht jedoch, dass es seine Hauptwirkung als nicht-kompetitiver Antagonist am *N*-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor (NMDA) entfaltet (HAAS u. HARPER 1992). Der NMDA-Rezeptor stellt einen postsynaptisch lokalisierten Ionenkanal-Komplex dar und unterliegt einer spannungsabhängigen  $Mg^{2+}$ -Blockade, die erst bei stärkerer Depolarisation aufgehoben wird. Gleichzeitig zählt er zu den Rezeptoren des exzitatorischen Neurotransmitters Glutamat im ZNS. Die Bindung des Ketamins an der Phenyklidin-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptor-Komplexes „verhindert den Glutamat-induzierten Einstrom von  $Na^{2+}$ - und  $Ca^{2+}$ -Ionen, sofern das Neuron gleichzeitig depolarisiert ist (KRESS 1997). Ketamin-Wirkungen an anderen Rezeptoren werden in der Literatur teils kontrovers diskutiert, wobei verschiedene Studien Hinweise auf Wirkungen an Opioid-Rezeptoren sowie muskarinergen und nikotinergen Acetylcholin-Rezeptoren geben (HUSTVEIT et al. 1995; KRESS 1997). Das derzeit auf dem deutschen Markt erhältliche Ketamin für das Pferd besteht aus den Enantiomeren R(-)-Ketamin und S(+)-Ketamin. Das S(+)-Ketamin besitzt eine vierfach höhere Affinität zum NMDA-Rezeptor (KLEPSTAD et al. 1990), sodass Studien aus der Humanmedizin von kürzeren, sanfteren Aufwachphasen mit weniger unerwünschten Arzneimittelwirkungen, wie psychomimetischen Effekten, berichten

(ENGELHARDT 1997). Eine klinische und pharmakokinetische Studie untersuchte den Einfluss von S(+)-Ketamin bei der Hengstkastration im Feld. Mit einer Dosierung von 2,5 mg/kg KGW i. v. ließen sich in puncto Induktion und Aufwachphase vergleichbare Ergebnisse erzielen wie nach 2,2 mg/kg KGW i. v. des racematischen Ketamins, wobei aufgrund der schnelleren Elimination des S(+)-Ketamins ein zusätzlicher Bolus nach 10 bis 15 Minuten erforderlich war (CASONI et al. 2015).

### 2.1.2.2 Pharmakokinetik

Nach intravenöser Bolus-Gabe von 2,2 mg/kg KGW Ketamin kann eine kurze Distributionsphase von 2,9 Minuten und eine längere Eliminationsphase von 42, respektive 65 Minuten beobachtet werden (KAKA et al. 1979; WATERMAN et al. 1987). Ähnliche Werte ließen sich auch nach einer kontinuierlichen Infusion mit Ketamin (1,5 mg/kg/Std) nachvollziehen (LANKVELD et al. 2006). Die Wirkdauer eines Ketamin-Bolus ist dosisabhängig und beträgt etwa zehn Minuten (MUIR 2009a). Die Metabolisierung des Ketamins erfolgt in der Leber und in der Lunge (KNOBLOCH et al. 2006) mithilfe des Cytochrom-P450-Systems. Der Hauptmetabolit, das Norketamin, besitzt noch ein Drittel bis ein Fünftel der Potenz des Ketamins (KOHRS u. DURIEUX 1998; KNOBLOCH et al. 2006). Zudem verbleiben etwa 40 % des Ketamins durch die schnelle Umverteilung vom zentralen in das periphere Kompartiment zum Zeitpunkt der Aufwachphase nicht-metabolisiert im Körper (KAKA et al. 1979).

Aufgrund dessen können wiederholte Bolus-Gaben von Ketamin zur Kumulation führen (LANKVELD et al. 2006). Eine Umverteilung des verbliebenen Ketamins und seiner aktiven Metaboliten zurück in das zentrale Kompartiment während der Aufwachphase, können diese darüber hinaus verlängern und durch die nachteilige Wirkung auf die Muskelkoordination auch verschlechtern (BETTSCHEART-WOLFENBERGER 2012b).

### 2.1.2.3 Anwendung

Ketamin findet als Injektionsanästhetikum in der Pferdemedizin breite Anwendung (MUIR 2009a). Es wird insbesondere zur Induktion in Kombination mit Muskelrelaxantien (MUIR et al. 1977; SCHMIDT-OECHTERING et al. 1990; HOPSTER et al. 2008) und zur Aufrechterhaltung von Kurznarkosen (MUIR et al. 1977; GREENE et al. 1986; MCCARTY et al. 1990) im Rahmen der TIVA eingesetzt.

Dabei wird durch die sympathomimetische Wirkung des Ketamins der kreislaufdepressiven Wirkung des Xylazins entgegengewirkt (MUIR et al. 1977).

Zudem konnte gezeigt werden, dass Ketamin einen MAC-sparenden-Effekt von bis zu 37 % bei Halothannarkosen aufweist (MUIR u. SAMS 1992). Eine neuere Studie untermauert dies, und es konnten durch die Anwendung einer Dauertropfinfusion (1 mg/kg/Std) Ketamin etwa 20 % des volatilen Anästhetikums Isofluran eingespart werden (PÖPPEL et al. 2015).

Nicht nur unter anästhetischen, sondern auch unter analgetischen Gesichtspunkten spielt Ketamin eine wichtige Rolle. Besondere Bedeutung kommt hier dem NMDA-Rezeptor zu, der sowohl beim Menschen (KLEPSTAD et al. 1990) als auch im Tiermodell (FISHER et al. 2000) an der Perzeption von Schmerzen beteiligt zu sein scheint. Sowohl im ZNS als auch im Dorsalhorn des Rückenmarks und viszeral zu finden, sind NMDA-Rezeptoren im Rahmen der synaptischen Plastizität an der Langzeitpotenzierung beteiligt (KRESS 1997). Eine anhaltende Aktivierung der NMDA-Rezeptoren führt jedoch über Veränderungen der Ionenströme zu erhöhter Ansprechbarkeit und kann im „Wind-up-Phänomen“ resultieren (COSTIGAN u. WOOLF 2000), weshalb NMDA-R-Antagonisten, wie Ketamin, in subanästhetischen Dosen zunehmend sowohl präventiv als auch therapeutisch (WAGNER et al. 2002; CORRELL et al. 2004) eingesetzt werden. Die analgetische Wirkung bietet zudem auch Vorteile bei Zahnextraktionen am stehenden, sedierten Pferd. In einer aktuellen Studie konnte gezeigt werden, dass Ketamin als Zusatz bei Romifidin-basierter Sedierung zu einem tieferen Sedierungsgrad und Einsparung des Alpha-2-Adrenozeptor-Agonisten führte (WITTENBERG-VOGES et al. 2016).

Darüber hinaus wird Ketamin in einer equinen Makrophagenzelllinie eine „Zytokin-modulierende Aktivität“ zugesprochen, was es für die Therapie von Endotoxämien interessant macht (LANKVELD et al. 2005).

### 2.1.2.4 Kardiovaskuläre und respiratorische Wirkungen

Ketamin nimmt durch seine kaum kardiovaskulär und respiratorisch depressiven Wirkungen (MUIR et al. 1999) im Vergleich zu den volatilen Anästhetika eine Sonderstellung ein. Zwar konnten für Ketamin direkt negativ inotrope Effekte auf das Myokard nachgewiesen werden (DIAZ et al. 1976), jedoch überwiegen bei klinischer Dosierung die durch die Hemmung der Wiederaufnahme von Katecholaminen hervorgerufenen sympathomimetischen Effekte des Ketamins. Dies kann sich in einer Erhöhung der Herzfrequenz, einem erhöhten myokardialen Sauerstoffbedarf

und erhöhtem Herzauswurf und Blutdruck äußern (MUIR et al. 1977; HASKINS et al. 1985).

Der Effekt von Ketamin auf den Respirationstrakt ist als minimal anzusehen, wobei ein charakteristisches „apneustisches“ Atemmuster auftreten kann (MUIR 2009a). Das Atemminutenvolumen bleibt jedoch erhalten (BERRY 2015).

### 2.1.2.5 Unerwünschte Wirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ketamin-Wirkungen im klinischen Einsatz resultieren meist aus unzureichender Sedierung (MUIR 2009a) und äußern sich in Exzitationen (FIELDING et al. 2006; MUIR 2009a). Daher sollte Ketamin beim Pferd niemals als alleiniges Anästhetikum angewendet werden (HUBBELL et al. 2000; MUIR 2009a).

Bei der Anwendung von Ketamin ist außerdem zu beachten, dass wiederholte Bolusgaben zur Kumulation und somit, aufgrund der negativen Beeinflussung der Muskelkoordination, zu verschlechterter Aufstehqualität führen können, ohne die Anästhesietiefe merklich zu beeinflussen (MUIR u. SAMS 1992). Zudem zeichnen sich Ketamin-basierte Anästhesien durch Katalepsie und Nystagmus aus, was die Bestimmung der Anästhesietiefe anhand der okulären Reflexe erschwert.

Kontraindiziert ist die Anwendung von Ketamin in anästhetischen Dosierungen bei ZNS- und Schädel-Traumata, da der intrakranielle Druck erhöht wird (CLARKE 2014c). Studien konnten jedoch zeigen, dass Ketamin in subanästhetischen Dosierungen nach ZNS-Trauma neuroprotektive Effekte aufweist (WANG et al. 2017).

### 2.1.3 Guaifenesin

#### 2.1.3.1 Anwendung

Guaifenesin gehört zu der Gruppe der zentral wirksamen Muskelrelaxantien und wurde zuerst von WESTHUES u. FRITSCH (1961) in der Pferdemedizin angewendet. Aus der Humanmedizin war die Substanz bereits als Expektorans bekannt, bis in den 1940er Jahren die muskelrelaxierenden Eigenschaften beim Menschen (GINZEL et al. 1949; JACKSON u. LUNDVALL 1970) und später auch beim Tier entdeckt wurden (FUNK 1970).

Guaifenesin findet auch heutzutage noch breite Anwendung. Dies ist vor allem seiner Kompatibilität mit den meisten Sedativa und Anästhetika geschuldet. Außerdem zeichnet es sich durch ruhige Aufwachphasen aus, bei denen die Pferde kurz in

Sternallage und dann mit den ersten Versuchen zum Stehen kommen (MUIR 2009a). Neben dem Einsatz in Kombination mit einem Alpha-2-Adrenozeptor-Agonisten und Ketamin als „Triple-Drip“ im Rahmen der TIVA, eignet sich Guaifenesin auch als Adjuvans bei der Inhalationsnarkose (PIVA). Darüber hinaus kann es bei der Einleitung der Anästhesie genutzt werden, indem 80-100 mg/kg KGW rasch infundiert werden (WESTHUES u. FRITSCH 1961).

### 2.1.3.2 Chemische Eigenschaften

Guaifenesin gehört chemisch betrachtet zur Gruppe der Guajakolderivate. Es handelt sich um ein weißes, kristallines Pulver mit bakteriziden und bakteriostatischen Eigenschaften (GRANDY u. MCDONELL 1980), welches in sterilem Wasser, 0,9 %iger Kochsalzlösung und 5 %-iger Dextrose löslich ist. Als Lösungsvermittler dient Propylenglycol. Auf dem deutschen Markt sind momentan gebrauchsfertige 5%ige, 10%ige und 15%ige-Guaifenesin-Lösungen verfügbar.

### 2.1.3.3 Wirkmechanismus

Neben den zentral muskelrelaxierenden Eigenschaften sind beim Pferd auch leicht sedative, analgetische und antipyretische Effekte beschrieben (LÖSCHER et al. 2006). Durch eine selektive Bindung an spezifische GABA-inhibitorische Interneurone im Hirnstamm, in den subkortikalen Hirnregionen und im Rückenmark wird einerseits der Muskeltonus herabgesetzt und andererseits eine leichte Sedation erreicht (MUIR 2009a). In einem Selbstversuch am Menschen wurden „hypnotische und analgetische“ Effekte beschrieben, wobei erstere wahrscheinlich auf die Wirkung des Guaifenesins an der *Formatio reticularis* zurückzuführen sind (GYCHA 1953).

Eine analgetische Komponente wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Eine Studie konnte zeigen, dass Guaifenesin eine schwache aber signifikante antiinflammatorische und analgetische Komponente bei der Ratte aufweist (SOFIA 1980) und die analgetische Potenz anderer Pharmaka zu verstärken scheint (DOLEZAL u. KRŠIAK 2002; SLIVA et al. 2009). Darüber hinaus wird der Effekt von Guaifenesin bei Fibromyalgie-bedingten Schmerzen diskutiert (WALL et al. 2007). Jedoch sollte Guaifenesin niemals alleine angewendet werden, da etwaige analgetische Wirkungen nicht ausreichend sind (FUNK 1970; SCHATZMANN et al. 1978; MUIR 2009a).

### 2.1.3.4 Pharmakokinetik

Die Metabolisierung von Guaifenesin findet in der Leber durch Glukuronidierung statt. Die Ausscheidung erfolgt über den Urin (DAVIS u. WOLFF 1970), wobei nach Verabreichung sehr hoher Dosen bestimmte Kristalle im Sediment nachweisbar sind (FUNK 1970). Nach intravenöser Applikation kommt es zu einer raschen Distributionsphase. Niedrige Dosierungen (30-50 mg/kg KGW) führen zur Sedation, wobei Dosierungen von 75-100 mg/kg nötig sind, um eine Muskelrelaxation zu erreichen (MUIR 2009a). Die mittlere Plasmahalbwertszeit von Guaifenesin liegt bei 1,77 Stunden (MATTHEWS et al. 1997). Beim Hengst/Wallach ist die Halbwertszeit 1,4-fach höher als bei der Stute (GRANDY u. MCDONELL 1980). Ein Nachteil des Guaifenesins ist die Kumulationsgefahr bei länger andauernden Eingriffen (CLARKE 2014b). Aus diesem Grund sollte die Anwendungsdauer im Rahmen der totalen intravenösen Anästhesie (TIVA) auf maximal 60–90 Minuten beschränkt und Guaifenesin zur Narkoseeinleitung durch ein Benzodiazepin ersetzt werden. Bei Eseln ist zu beachten, dass zum Niedergehen bereits eine Dosierung ausreichend ist, welche 60 % der des Pferdes entspricht (MATTHEWS et al. 1997). Zudem reagieren Esel empfindlicher auf Guaifenesin (CLARK-PRICE u. DIVERS 2008; MATTHEWS 2009), was sich durch die starke interkostale und diaphragmatische Relaxation in einer Atemdepression äußern kann.

### 2.1.3.5 Pharmakodynamik

#### 2.1.3.5.1 Kardiovaskuläre Wirkungen

Die klinisch relevanten Dosierungen von Guaifenesin haben nur sehr minime Wirkungen auf das Herz-Kreislaufsystem (FUNK 1970; GRANDY u. MCDONELL 1980; HUBBELL et al. 1980; KARRASCH et al. 2015). Die alleinige intravenöse Applikation von Guaifenesin bewirkt lediglich eine moderate Abnahme des systolischen, diastolischen und mittleren arteriellen Blutdrucks bei nicht-signifikanten Veränderungen der Herzfrequenz und des Herzauswurfs (HUBBELL et al. 1980).

#### 2.1.3.5.2 Respiratorische Wirkungen

Der große Vorteil bei der Anwendung des Guaifenesins gegenüber peripher wirksamen Muskelrelaxantien ist die nur sehr geringe Beeinträchtigung des respiratorischen Systems (FUNK 1970; GRANDY u. MCDONELL 1980), denn die Funktion des Diaphragmas bleibt erhalten (FUNK 1970; BISHOP 1978). Die

Atemfrequenz bleibt meist unverändert (FUNK 1970; HUBBELL et al. 1980) oder sinkt leicht (MATTHEWS et al. 1997). Eine signifikante Abnahme des PaO<sub>2</sub> für eine kurze Zeit nach der Induktion mit Guaifenesin konnte beobachtet werden (SCHATZMANN et al. 1978), ist jedoch vermutlich eher auf die Lagerung der Pferde zurückzuführen (MUIR 2009a).

### 2.1.3.6 Unerwünschte Wirkungen

Ein Nachteil in der Anwendung von Guaifenesin ist, dass vergleichsweise sehr große Volumina appliziert werden müssen. Dies ist der Tatsache geschuldet, dass hochkonzentriertes (20 %) Guaifenesin zu intravasaler Hämolyse führen kann (BISHOP 1978). In einer *in-vivo*-Studie aus dem Jahre 1978 konnte eine hämolytische Grenze bei reiner Guaifenesin-Lösung von 16-20 % festgelegt werden (SCHATZMANN et al. 1978), wobei der Zusatz von zum Beispiel Glucose oder Fructose das Risiko einer Hämolyse zu senken vermag (WESTHUES u. FRITSCH 1961; SCHATZMANN et al. 1978). Zudem sind Fälle von Urtikaria nach Verabreichung von 10-15%igen Guaifenesin-Lösungen beschrieben (MATTHEWS et al. 1993; MUIR 2009a).

Guaifenesin führt konzentrationsabhängig zu Veränderungen am Venenendothel und erhöht somit das Risiko für die Entstehung von Thrombosen und Thrombophlebitiden (BÜTTIKER et al. 1989; HERSCHL et al. 1992). In beiden Studien wurden verschiedene Guaifenesin-Konzentrationen im Vergleich zu physiologischer Kochsalzlösung über einen Katheter in jeweils eine der Jugularvenen infundiert. Nach Euthanasie der Tiere sind die Venen entnommen und makroskopisch sowie in der zweiten Studie auch histologisch untersucht worden. BÜTTIKER et al. (1989) fanden in ihrer Studie nach Gabe der 15%igen Guaifenesin-Lösung in allen 17 untersuchten Jugularvenen sichtbare Endothelveränderungen sowie bereits 30 Minuten post infusionem kleine Thromben. In der Gruppe der mit 5%iger Guaifenesin-Lösung infundierten Pferde konnte nur bei einem Tier eine Endothelveränderung nachvollzogen werden. In der Studie von HERSCHL et al. (1992) ließen sich nach Applikation der 10%igen Guaifenesin-Lösung auch histologisch Endothelverluste und fibrinöse Thromben nachweisen. Beide Autoren empfehlen somit eine möglichst geringe Guaifenesin-Konzentration, vor allem bei Risikopatienten (BÜTTIKER et al. 1989).

### 2.2 Totale intravenöse Anästhesie (TIVA)

Eine Allgemeinanästhesie zeichnet sich durch vier Kriterien aus: Hypnose, Analgesie, Reflexlosigkeit und Muskelrelaxation. Das ideale Injektionsanästhetikum, welches sowohl genannte pharmakodynamische Eigenschaften aufweist und darüber hinaus über eine ideale Kinetik verfügt – kurz wirksam, keine Kumulation – existiert nicht (ROBERTSON 1997). Die totale intravenöse Anästhesie (TIVA) zeichnet sich daher durch die Verwendung von mindestens zwei verschiedenen Medikamenten aus und hat zum Ziel, den oben genannten Kriterien bestmöglich gerecht zu werden. Als Applikationsmethode kommen einzelne Bolus-Gaben, intermittierende Bolus-Gaben oder Dauertropfinfusionen in Betracht (ROBERTSON 1997). Die Wirkdauer ist abhängig von der Plasmakonzentration, welche wiederum anhand der pharmakokinetischen Daten – Verteilungsvolumen, Halbwertszeit, Clearance – ermittelt werden kann (YAMASHITA u. MUIR 2009). Ein initialer Bolus führt zum raschen Anstieg der Plasmakonzentration und Eintreten der erwünschten Wirkung, jedoch kommt es schnell zur Abnahme der Plasmakonzentration und damit einer wirksamen Konzentration über die Zeit. Werden wiederholte Boli verabreicht, stellen sich zyklische Fluktuationen der Plasmakonzentration ein (YAMASHITA u. MUIR 2009). Dabei kann es entweder zu ineffektiven Plasmakonzentrationen oder zur Kumulation von Medikamenten kommen. Letzteres ist vor allem der Fall, wenn die Medikamente unzureichend metabolisiert und wiederholte Bolus-Gaben zu früh oder in zu großer Menge erfolgen (ROBERTSON 1997). Kumulationen sind besonders ungünstig bei Ketamin (MUIR u. SAMS 1992) und Guaifenesin (KÄSTNER 2010), denn sie führen zu schwankender Anästhesietiefe und auch zu verlängerten und verschlechterter Aufwachphasen. Dauertropfinfusionen sind aufgrund ihres gleichmäßigen kinetischen Profils den zuvor genannten Applikationsmethoden überlegen. Sie führen zu gleichmäßigeren Plasmakonzentrationen, was in stabilerer Anästhesietiefe, stabileren kardiopulmonalen Parametern und einer Reduktion des Medikamentenverbrauchs resultiert (ROBERTSON 1997). Etwa 90 % der Plasmakonzentrationen sind nach 3,3 Halbwertszeiten des jeweiligen Medikaments erreicht (SAMS u. MUIR 2009).

### 2.3 Narkoseprotokolle in der Feldanästhesie

#### 2.3.1 Anforderungen

Injektionsanästhesien stellen bei Eingriffen im Feld die Methode der Wahl dar (STAFFIERI u. DRIESSEN 2007). Gründe hierfür sind zunächst die Praktikabilität im Sinne eines geringen technischen Aufwands. Die Anästhetika sollten sicher und einfach anzuwenden sein sowie zu einer verlässlichen Einleitungsphase und sanften Aufwachphase bei minimaler kardiovaskulärer Depression führen. Eine Vielzahl verschiedener Feldanästhesieprotokolle ist in der Literatur beschrieben. Eine Einteilung erfolgt am besten anhand der Dauer der Anästhesie.

#### 2.3.2 TIVA für kurze Anästhesiedauer (< 30 Minuten)

Für kurze Eingriffe im Feld hat sich die wiederholte Bolus-Applikation als ein etabliertes und sicheres Verfahren bewährt (KÄSTNER 2010). Zum Einsatz kommen hier meist ein Alpha-2-Adrenozeptor-Agonist in Kombination mit einem dissoziativen Anästhetikum oder Barbiturat und einem Muskelrelaxans (YAMASHITA u. MUIR 2009). Die von MUIR et al. (1977) erstmals beschriebene Xylazin-Ketamin-Anästhesie hat sich aufgrund ihrer kurzen Wirkdauer, verlässlichen Anästhesietiefe und den sicheren Aufwachphasen durchgesetzt. Üblicherweise wird Xylazin in einer Dosierung von 1,1 mg/kg KGW i. v. verabreicht. Zur Potenzierung der Sedation und dem zusätzlichen analgetischen Effekt hat sich die Co-Administration mit Butorphanol als positiv herausgestellt (SCHATZMANN et al. 2001). Nach 3-5 Minuten erfolgt die rasche Injektion von Ketamin 2,2 mg/kg KGW i. v. Die Kombination von Ketamin mit Benzodiazepinen in der Dosierung 0,01-0,05 mg/kg KGW i. v. sorgt für Muskelrelaxation (YAMASHITA u. MUIR 2009). Die Aufstehphase wird mit einer Aufstehdauer von 15-25 Minuten nach Induktion (YAMASHITA u. MUIR 2009) vielfach als ruhig und sanft beschrieben (MUIR et al. 1977; HALL u. TAYLOR 1981). Da sowohl die Schutzreflexe als auch ein lateraler Nystagmus erhalten bleiben (MUIR et al. 1977), sollte eine Verlängerung der Anästhesiedauer durch wiederholte Xylazin-Ketamin-Boli zeitorientiert erfolgen (KAEGI et al. 1988). Dies geschieht durch die Gabe der halben initialen Dosis von Xylazin und Ketamin alle 10 Minuten (BETTSCHEART-WOLFENBERGER 2012a). Aufgrund der kumulativen Eigenschaften des Ketamins sollten mehr als zwei wiederholte Bolus-Gaben vermieden werden. MCCARTY et al. (1990) konnten

zeigen, dass es nach der Gabe von zwei oder mehr zusätzlichen Xylazin-Ketamin-Boli zu signifikant verlängerten (> 50 Minuten), jedoch nicht verschlechterten Aufwachphasen kam.

Um eine verbesserte Muskelrelaxation zu erreichen, ist auch die Narkoseeinleitung mit 25-100 mg/kg KGW einer Guaifenesin-Lösung möglich. Das ausreichend sedierte Pferd erhält eine Guaifenesin-Injektion bis es ataktisch wird und als Anästhetikum können Ketamin oder Thiopental verabreicht werden (STAFFIERI u. DRIESSEN 2007; YAMASHITA u. MUIR 2009). Ein Nachteil dieser Methode ist jedoch, dass es aufgrund der Kumulation der Guaifenesinmetaboliten und deren nachteiliger Wirkung auf die Muskelkoordination zu ataktischen Aufstehphasen kommen kann (BETTSCHEART-WOLFENSBERGER 2012a), sodass die Induktion mit Ketamin und einem Benzodiazepin vorzuziehen ist.

Zudem kann Xylazin auch durch Detomidin und Romifidin ersetzt werden. Aufgrund der längeren Wirkdauer dieser Alpha-2-Adrenozeptor-Agonisten beschränkt sich die wiederholte Bolus-Gabe dann jedoch in der Regel auf das Ketamin. Außerdem kann die Dauer der Aufwachphase etwas verlängert sein (YAMASHITA u. MUIR 2009).

Neben den auf dissoziativen Anästhetika basierten Kurznarkosen sind auch Barbiturat-basierte Kurznarkosen im Feld möglich. Das ultrakurz wirksame Thiopental zählt aufgrund seines GABA<sub>A</sub>-Effekts zu den „echten Anästhetika“, ist jedoch stark kreislauf- und atemdepressiv (MUIR 2009a). Wiederholte Injektionen können darüber hinaus aufgrund der kumulativen Eigenschaften zu schlechteren Aufstehphasen führen (MUIR 2009a).

### 2.3.3 TIVA für mittellange Anästhesiedauer (30-90 Minuten)

Für mittellange Eingriffe im Feld ist die wiederholte Bolus-Applikation von Xylazin und Ketamin ebenfalls denkbar. In einer Studie wurde die Anästhesie bei 64 Pferden für bis zu 70 Minuten mit bis zu neun wiederholten Bolus-Gaben von etwa einem Drittel der initialen Dosis in zwölf-minütigen Intervallen aufrechterhalten. Die Autoren sahen kaum kardiorespiratorische Depressionen und die Dauer der Aufwachphase war signifikant länger nach zwei Bolus-Applikationen, jedoch nicht mehr nach drei oder mehr. Dennoch gilt zu beachten, dass die Tiere durchgehend mit Sauerstoff versorgt waren. Zudem geben die pharmakokinetischen Daten von Ketamin in dieser Studie Hinweise darauf, dass durch kontinuierliche Infusion die Fluktuationen der Plasmakonzentration und somit das Wachwerden der Pferde hätten vermieden werden können (MCCARTY et al. 1990).

Für mittellange Eingriffe im Feld empfiehlt sich der Einsatz einer Dauertropfinfusion. Diese sorgt im Vergleich zur intermittierenden Bolus-Applikation für konstantere Plasmaspiegel und damit auch für eine gleichmäßigere Anästhesietiefe (KÄSTNER 2010). In einer Studie von MAMA et al. (2005) sind nach Induktion mit Xylazin, Ketamin und Guaifenesin verschiedene Kombinationen von Infusionsdosen ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) von Xylazin und Ketamin – mit oder ohne Sauerstoffgabe – verglichen worden. Die Autoren sahen in der Gruppe, die mit 150  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Min}$  und 100%igem Sauerstoff aufrechterhalten wurde, keine ausreichende Anästhesie, wobei diese Gruppe die kürzeste Aufstehdauer zeigte. In allen anderen Gruppen konnten zufriedenstellende Ergebnisse hinsichtlich einer zuverlässigen Anästhesieerhaltung für eine Stunde erzielt werden. Die Aufstehdauer korrelierte mit der Dosis und der Plasmakonzentration des Xylazins, was bei längerer Infusionsdauer nachteilig sein könnte. Zudem stellen die Autoren die Notwendigkeit einer Sauerstoff-Supplementierung heraus (MAMA et al. 2005).

Die am häufigsten angewendete TIVA für solche Eingriffe im Feld ist die Triple-Drip-Dauertropfinfusion (BETTSCHART-WOLFENSBERGER 2012a). Erstmals von MUIR et al. (1978) beschrieben, setzt sich der Triple-Drip aus einem Alpha-2-Adrenozeptor-Agonisten, Ketamin und Guaifenesin zusammen. Die Vorteile des Triple-Drips liegen in der nur sehr geringen kardiopulmonalen Depression, den guten Operationsbedingungen und den ruhigen Aufstehphasen (MUIR et al. 1978; YOUNG et al. 1993; TAYLOR et al. 1998). GREENE et al. (1986) beobachteten eine moderate Hypoventilation unter Triple-Drip-Infusion, sodass es sich empfiehlt, bei mittellangen Eingriffen reinen Sauerstoff zu supplementieren, um Hypoxien zu vermeiden (YAMASHITA u. MUIR 2009). Im Vergleich zur Inhalationsnarkose bleibt selbst bei adäquater Anästhesietiefe die Aktivität am Auge erhalten (ROBERTSON 1997), was sich im Vorhandensein eines Nystagmus und in palpebralen Reflexen äußert. Zudem kann gelegentliches Schlucken beobachtet werden (YOUNG et al. 1993). Somit kann eine ausreichende Anästhesietiefe am besten anhand der Reaktion auf einen chirurgischen Stimulus festgemacht werden und eine Titration sollte nach Effekt erfolgen (ROBERTSON 1997; STAFFIERI u. DRIESSEN 2007).

Eine Anästhesiedauer von 90 Minuten sollte aufgrund der Kumulation von Ketamin- und Guaifenesinmetaboliten sowie deren nachteiliger Wirkung auf die Muskelkoordination und einer entsprechend verlängerten und deutlich risikobehafteten Aufwachphase nicht überschritten werden (STAFFIERI u.

DRIESSEN 2007; BETTSCHART-WOLFENSBERGER 2012a). Ab einer Anästhesiedauer von 60 Minuten werden zudem eine Reduktion der Infusionsrate und der Verzicht auf Guaifenesin bei der Narkoseeinleitung empfohlen (KÄSTNER 2010; BETTSCHART-WOLFENSBERGER 2012a).

Für den Triple-Drip wurden verschiedene Dosierungen untersucht. So verwendeten GREENE et al. (1986) 0,5 mg/ml Xylazin, 1 mg/ml Ketamin und 50 mg/ml Guaifenesin mit einer Infusionsrate 2,75 ml/kg/Std für die Anästhesie von Ponys, ohne jedoch einen chirurgischen Eingriff zu tätigen. Die Autoren berichteten von nur geringgradiger kardiorespiratorischer Depression und guten Aufstehphasen. Für den Vergleich des Triple-Drips gegenüber einer Halothannarkose verwendeten YOUNG et al. (1993) 1 mg/ml Xylazin, 2 mg/ml Ketamin und 100 mg/ml Guaifenesin mit einer initialen Infusionsrate von 1 ml/kg/Std für verschiedene elektive Eingriffe. Die mediane Infusionsdauer betrug dabei 65 Minuten bei einer medianen Infusionsrate von 1,1 ml/kg/Std. Die kardiovaskulären Parameter bei den Pferden, welche die Infusion erhielten, waren stabil. Der PaO<sub>2</sub> bei diesen Pferden war auch nach 60-minütiger Anästhesiedauer signifikant höher als in der Halothangruppe. Die Pferde erreichten nach 38 (30,5-46,5) Minuten den sicheren Stand.

Auch der Einsatz von Detomidin als Alpha-2-Adrenozeptor-Agonist in Kombination mit Ketamin und Guaifenesin führte im Vergleich zur Halothananästhesie bei Kastration von Ponyhengsten zu deutlich besserer kardiorespiratorischer Funktion (TAYLOR et al. 1998). Ähnliche positive Auswirkungen auf die kardiorespiratorische Situation konnten auch mit einer Romifidin-Ketamin-Guaifenesin-Infusion in Vergleich zu Halothannarkose gesehen werden (MCMURPHY et al. 2002). Für alle Triple-Drip Kombinationen gilt, dass eine möglichst niedrige Konzentration des Guaifenesins gewählt werden sollte, um die Gefahr von Venenreizungen und die Entstehung von Thrombophlebitiden zu vermeiden (BÜTTIKER et al. 1989; HERSCHL et al. 1992).

### 2.3.4 TIVA für lange Anästhesiedauer (> 90 Minuten)

Länger andauernde Eingriffe im Feld stellen eine Herausforderung dar, denn die in der Literatur beschriebenen Anästhesieprotokolle beschränken sich aufgrund der Kumulation der oben genannten Anästhetika auf das Propofol. Ein wesentlicher Vorteil von Propofol liegt darin, dass es nur wenig kumuliert (BETTSCHART-WOLFENSBERGER et al. 2001) und sich durch einen schnellen Wirkungseintritt mit kurzer Wirkdauer auszeichnet, was in der Regel zu guten Aufstehphasen führt. Somit kann Propofol als sehr gutes Agens für Dauertropfinfusionen angesehen werden

(NOLAN u. HALL 1985). Diverse Protokolle von Propofol mit einem Alpha-2-Agonisten oder Ketamin sind beschrieben. In einer Studie erfolgte die Erhaltung der Anästhesie mit Propofol (0,89-1 mg/kg/Std) und Medetomidin (3,5 µg/kg/Minuten) über vier Stunden. Die Ponys zeigten nur eine geringgradige Beeinträchtigung des kardiovaskulären Systems und kurze Aufwachphasen (31 ± 10 Minuten) (BETTSCHART-WOLFENSBERGER et al. 2003). Dennoch ist die Anwendung von Propofol in der Feldanästhesie aufgrund der hohen erforderlichen Volumina und den damit verbundenen Kosten, der geringen analgetischen Potenz sowie einer ausgeprägten Atemdepression ungeeignet (KÄSTNER 2010).

## 2.4 Schmerz

### 2.4.1 Gesetzlicher und ethischer Hintergrund

Die gesetzliche Grundlage in Deutschland bildet § 1 des Tierschutzgesetzes von 1972, in dem es heißt: „Zweck dieses Gesetzes ist es, aus der Verantwortung des Menschen für das Tier als Mitgeschöpf dessen Leben und Wohlbefinden zu schützen. Niemand darf einem Tier ohne vernünftigen Grund Schmerzen, Leiden oder Schäden zufügen.“

Über die gesetzliche Ebene hinaus nimmt die Tierethik in der heutigen Gesellschaft einen immer höheren Stellenwert ein (PROCTOR 2012). Dass dies nicht immer der Fall war, zeigt die Jahrhunderte alte Diskussion einschlägiger Biologen und Philosophen um die Frage, ob Tiere überhaupt in der Lage sind, bewusst Gefühle, wie Schmerz, Freude oder Leid, bewusst wahrzunehmen (PROCTOR 2012). BENTHAM (1789), ein Vorreiter der Tierrechte, schrieb „The Question is not, can they reason, nor can they talk but, can they suffer?“ Ein bekanntes Zitat von (DARWIN 1872) lautet „Tiere empfinden wie der Mensch Freude und Schmerz, Glück und Unglück“ und ebnete den Weg für weitere Entwicklungen. So wurde „Schmerz“ eine der „Fünf Freiheiten“, welche vom „Farm Animal Welfare Council“ im Rahmen der Messung und Bewertung der Tiergerechtigkeit (animal welfare) definiert worden sind (COUNCIL 1992). In der Humanmedizin wird Schmerz neben Körpertemperatur, Blutdruck sowie Herz- und Atemfrequenz als „5th Vital Sign“ angesehen (LYNCH 2001). Es steht zur Diskussion ob, Schmerz auch in der Tiermedizin im Kontext der „good veterinary practice“ als „4th Vital Sign“ seine Berechtigung hat (RICHMOND 2016).

### 2.4.2 Definition des Schmerzes

Schmerz beim Menschen wird von der „International Association for the study of pain“ (IASP 1979) als ein „unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis definiert, das mit aktueller oder potentieller Gewebeschädigung verknüpft ist oder mit den Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird.“ Hier wird deutlich, dass Schmerz sowohl sensorische als auch emotionale Komponenten beinhaltet, welche nicht nur höher gestellten Individuen zugesprochen werden sollten, sondern allen Vertebraten (FLECKNELL 2008). Es kann davon ausgegangen werden, dass eine affektive Komponente bei dieser Erfahrung eine Rolle spielt (TAYLOR et al. 2002). Die meisten Menschen können Emotionen durch verbale Kommunikation ausdrücken, wohingegen dies kleinen Kindern, alten oder mental beeinträchtigten Menschen aber auch Tieren verwehrt bleibt. Aus diesem Grund folgte die IASP 1994, dass „das Unvermögen der verbalen Kommunikation nicht die Möglichkeit negiert, dass ein Individuum Schmerz erfährt.“ (IASP 1979). Schmerzen beim Tier werden als eine „aversive sensorische und emotionale Erfahrung [...], welche die Physiologie des Tieres und dessen Verhalten zu verändern vermögen“, definiert (MOLONY u. KENT 1997).

### 2.4.3 Physiologie des Schmerzes

Die Nozizeption beschreibt die physiologische Wahrnehmung schmerzhafter Stimuli ausgehend von peripheren Nozizeptoren und lässt sich stark vereinfacht dargestellt in verschiedene Phasen unterteilen: Transduktion, Transmission, Modulation, Projektion und Perzeption (LERCHE u. MUIR 2009). Bei den Nozizeptoren handelt es sich um spezialisierte, primäre, sensorische Neuronen. Noxische Stimuli verschiedener Art (mechanisch, thermisch, chemisch, elektrisch) werden in Aktionspotentiale umgewandelt (Transduktion). Die Intensität des Schmerzes ist abhängig von der Dauer, der Lokalisation, der Modalität und vor allem der Intensität der Noxe (MUIR u. WOOLF 2001). Die Schmerzweiterleitung (Transmission) erfolgt durch verschiedene Arten von Fasern. A $\delta$ -Nozizeptoren stellen dünne, myelinisierte Nervenfasern dar und vermitteln den schnellen „scharfen“ Schmerz oder auch „first pain“. Demgegenüber stehen die unmyelinisierten C-Nozizeptoren, die den Schmerz deutlich langsamer vermitteln („second pain“). Die Qualität des Schmerzes dieser C-Fasern wird als „dumpf“ oder „brennend“ beschrieben (MUIR 2010). Beide Arten von Nozizeptoren innervieren sowohl die Haut (oberflächlicher Schmerz) als auch

somatische und viszerale Strukturen (tiefer Schmerz) (HELLYER et al. 2007). Auch der viszerale Schmerz wird über C-Nozizeptoren vermittelt (MUIR 2010). A $\beta$ -Nozizeptoren stellen low-threshold Mechanorezeptoren dar und vermitteln in der Regel keinen Schmerz (BOSMANS et al. 2009). Im Weiteren treten die afferenten Nervenfasern über das Dorsalhorn des Rückenmarks ein, wo sie mit den dort vorhandenen Neuronen synaptisch in Kontakt treten (VAN LOON 2012). Es werden nozizeptor-spezifische Neurone und „wide dynamic range“ (WDR) Neurone unterschieden. Letztere vermögen auch nicht-schmerzhaft stimuli weiterzuleiten. Schmerzhaft stimuli führen zur Freisetzung verschiedener Neurotransmitter. Die Schmerzweiterleitung von peripher nach zentral darf nicht als starres System verstanden werden. Die Modulation findet auf der Ebene der primären sensorischen Neurone und der Dorsalhornneurone statt und zeichnet sich durch reversible Änderungen der Erregbarkeit der Neurone aus, die auf molekularer Ebene stattfinden (BOSMANS et al. 2009). Informationen aus dem Rückenmark werden entweder über direkte monosynaptische Verbindungen oder Interneurone an das Gehirn projiziert. Zunächst am Thalamus eintreffend, wird ein Teil des sensorischen Inputs an den Cortex und das limbische System weitergeleitet. Bei erfolgreicher Übertragung der Signale findet hier schließlich die bewusste und subjektive Wahrnehmung (Perzeption) des Stimulus statt (MUIR u. WOOLF 2001).

### 2.4.4 Klassifikationen des Schmerzes

In der Literatur sind diverse Klassifikationen von Schmerz beschrieben. Eine Einteilung kann anatomischer (somatisch/viszeral), zeitlicher (akut/chronisch) oder ätiologischer (entzündlich/neuropathisch) Natur sein (BOSMANS et al. 2009), wobei Überschneidungen möglich sind. Akuter Schmerz fungiert als physiologischer Schutzmechanismus des Körpers, hat also eine lebensnotwendige Funktion (HELLYER et al. 2007). Chronische Schmerzzustände hingegen erfüllen keine physiologisch sinnvolle Funktion (HELLYER et al. 2007) und können zu physiologischen, metabolischen und immunologischen Veränderungen führen.

Der Übergang von physiologischen zu pathologischen Schmerzzuständen ist mitunter fließend. Pathologischer oder auch maladaptiver Schmerz weist keine protektive Funktion auf (HELLYER et al. 2007) und ist meist persistierend oder wiederkehrend – auch lange nachdem das traumatische Ereignis oder die Krankheit abgeklungen sein sollte. Es kommt also zu einer Entkopplung von Noxe und Schmerz. Als Konsequenz kann es zu langanhaltenden und übertriebenen

Reaktionen auf noxische Stimuli (Hyperalgesie) oder nicht-noxische Stimuli (Allodynie) kommen. Ausgelöst wird der pathologische Schmerz durch inflammatorische (operative Eingriffe, Traumata, Ischämien, Osteoarthritis, Laminitis, Infektion) oder neuropathische Prozesse (Nervenschnitte, Kompressionen) (MUIR u. WOOLF 2001).

### 2.5 Schmerzmanagement

#### 2.5.1 Einstellung der Tierärzte

Mehrere Studien konnten zeigen, dass die Evaluierung des Schmerzes auf persönlichen Erfahrungen, gewissen Vorlieben und Philosophien des jeweiligen Tierarztes beruht (PRICE et al. 2002; FLECKNELL 2008). Zudem haben Umfragen herausgestellt, dass diverse weitere Faktoren Einfluss auf die Schmerzerkennung und in der Konsequenz auf das Schmerzmanagement nehmen. Studien aus Großbritannien und Finnland zum Beispiel konnten zeigen, dass jüngere Tierärzte durchschnittlich höhere Schmerzscores vergeben als ältere Kollegen (PRICE et al. 2002; RAEKALLIO et al. 2003). Auch bei Frauen war dies zu beobachten und zusätzlich wendeten Frauen häufiger Analgetika an als ihre männlichen Kollegen (RAEKALLIO et al. 2003). Des Weiteren gaben 84 % der befragten Tierärzte in Brasilien an, dass sie ihr eigenes Wissen über Schmerzerkennung und -behandlung als nicht adäquat bezeichnen würden. Etwa 45 % der Tierärzte in Frankreich hatten laut einer Umfrage große Sorge, den Schmerz beim Tier in angemessener Weise erkennen und behandeln zu können (HUGONNARD et al. 2004). Der Status quo wird folgendermaßen beschrieben: „currently, pain control is a mixture of art and science“ (SANCHEZ u. ROBERTSON 2014) und lässt vermuten, dass Schmerzen beim Tier im Allgemeinen unterschätzt werden (FLECKNELL 2008).

Im Vergleich zur Kleintier- oder gar Humanmedizin hinkt das Thema Analgesie in der Pferdemedizin weit hinterher (TAYLOR et al. 2002). Bei einer Vielzahl von Tierärzten ist ein gewisser Widerwille im Einsatz perioperativer Analgesie zu verzeichnen. Als Gründe hierfür ist die Unfähigkeit der Schmerzerkennung, ein Mangel an Vertrautheit mit den verfügbaren Medikamenten oder auch die Sorge um mögliche unerwünschte Wirkungen zu nennen (BOSMANS et al. 2009). Hinzu kommen ebenfalls wirtschaftliche Gründe sowie das Fehlen von Therapieleitlinien (MUIR u. WOOLF 2001).

### 2.5.2 Verantwortlichkeit der Tierärzte

Nicht oder unzureichend behandelter Schmerz hat schwerwiegende Folgen in Bezug auf die Physiologie, die Konstitution, das Verhalten und die Psychologie des Tieres (MUIR u. WOOLF 2001). Somit liegt es in der „ethischen Verantwortlichkeit des praktizierenden Tierarztes“ (BOSMANS et al. 2009) ein für den Patienten individuelles Therapiekonzept durch den Einsatz präventiver und multimodaler Analgesie umzusetzen (BOSMANS et al. 2009).

### 2.5.3 Systemische Analgesie bei Kastration

Während im Nutztierbereich die Erkennung und Behandlung von Schmerzen nach Kastration immer stärker in den Fokus des Interesses gerät (MOLONY et al. 1995; MOLONY et al. 2002; HAGA u. RANHEIM 2005), herrscht unter Pferdepraktikern noch immer kein allgemeiner Konsens darüber, inwieweit Kastrationen Schmerzen mit sich bringen und wie diese behandelt werden sollten (SANZ et al. 2009). Dabei konnten Studien zeigen, dass Kastrationen zu peri- und postoperativem Schmerz führen und analgetische Behandlungen folglich notwendig sind (LOVE et al. 2009; SANZ et al. 2009). Aus einer Umfrage unter Pferdepraktikern in Großbritannien wurde deutlich, dass 70 % der befragten Tierärzte den Kastrationsschmerz als „gering“ einstufen (PRICE et al. 2002) und lediglich 36,9 % der Tierärzte routinemäßig Schmerzmittel nach der Kastration verabreichen (PRICE et al. 2005). Tierärzte, die nicht routinemäßig Analgetika verabreichten, gaben als Gründe dafür am häufigsten „die Reife“ und die „Allgemeinanästhesie“ an, was zum einen Hinweise darauf gibt, dass bei reiferen Hengsten ein höherer Gewebeschaden vermutet wird als bei juvenilen Tieren und dass die im Rahmen der Allgemeinanästhesie verwendeten Medikamente eine ausreichende analgetische Potenz aufweisen (PRICE et al. 2005). Das am häufigsten eingesetzte systemische Analgetikum beim Pferd ist Flunixin-Meglumin (SEARLE et al. 1999).

### 2.5.4 Lokalanästhesie bei Kastration

Eine Lokalanästhesie ist bei Kastrationen am stehenden, sedierten Pferd weit verbreitet (GREEN 2001), wohingegen sie bei Kastrationen, die in Allgemeinanästhesie stattfinden, eher selten durchgeführt wird (PRICE et al. 2002). Laut einer Umfrage in Großbritannien nutzen nur 9 % der befragten Praktiker eine Lokalanästhesie bei Hengstkastration im Feld (PRICE et al. 2005). Gründe für den sparsamen Einsatz von Lokalanästhetika sind unter anderem die Sorge vor

Hämatomen und Ödemen, eine erhöhte Infektionsgefahr, die Beeinträchtigung der Wundheilung sowie generalisierte oder lokale Toxizität (PORTIER et al. 2009).

Lidocain ist das in der Pferdepraxis wahrscheinlich am häufigsten angewendete Lokalanästhetikum (SKARDA et al. 2009). Es zählt zu den Lokalanästhetika vom Amidtyp und zeichnet sich durch einen schnellen Wirkungseintritt aus. Die Wirkdauer ist mit 90-180 Minuten beschrieben (SKARDA et al. 2009).

Lidocain kann sowohl subkutan, intratestikulär als auch intrafunikulär injiziert werden. HAGA u. RANHEIM (2005) sahen keine Unterschiede zwischen intratestikulärer und intrafunikulärer Lidocain-Injektion bei Ferkeln. In einer Studie beim Pferd mit intratestikulär verabreichtem C<sup>14</sup>-Lidocain konnte eine diffuse Verteilung bis in den Samenstrang nachvollzogen werden, wohingegen die Distribution innerhalb des Hodens und des *M. cremaster* selbst eher gering war (HAGA et al. 2006). Nach intratestikulärer Injektion von radioaktivem Lidocain bei Ferkeln lag binnen drei Minuten eine höhere Lidocain-Konzentration im Samenstrang vor als im Testis (HAGA u. RANHEIM 2005). Daraus schlussfolgerten die Autoren, dass beim Hengst die maximalen Effekte des Lidocains innerhalb der ersten zehn Minuten nach Injektion zu erwarten sind (HAGA et al. 2006).

Es wird angenommen, dass Lidocain die Nozizeption verringert und zu einer Relaxation des *M. cremaster* führt. Der Hoden, der Nebenhoden und Teile des Samenstrangs werden von viszerale Nervenfasern innerviert, wohingegen das Skrotum, die *Fascia spermatica* und der *M. cremaster* von somatischen Fasern versorgt werden (HODSON 1970). Die Resultate der Verteilung des C<sup>14</sup>-Lidocain deuten darauf hin, dass Lidocain seine analgetische Wirkung durch die schnelle Verteilung in den Samenstrang entfaltet und dort die afferenten viszerale Fasern inhibiert, wohingegen die somatischen Fasern der Haut und des *M. cremaster* keine Analgesie erfahren (HAGA et al. 2006). Somit lässt sich die in Studien beobachtete Relaxation des *M. cremaster* nach Lidocain-Injektion (HAGA et al. 2006) eher mit einer verminderten viszerale Nozizeption als mit einer direkten Paralyse des *M. cremaster* erklären.

In der bereits genannten Studie von HAGA et al. (2006) konnte zudem ein positiver Effekt von Lidocain bei Inhalationsnarkosen mit Isofluran nachgewiesen werden. Durch die Applikation von Lidocain sank der mittlere arterielle Blutdruck, der zunächst aufgrund des chirurgischen Stimulus angestiegen war. In einer Studie, die den Einfluss von Lidocain bei Kastration mit einer TIVA untersuchte, konnten weniger

spontane Bewegungen auf den chirurgischen Stimulus nachvollzogen werden. Ebenso sahen die Autoren, dass die intratestikuläre Lidocain-Injektion zu einer signifikanten Reduktion an zusätzlichen verabreichten Anästhetika führte (PORTIER et al. 2009).

### 2.5.5 Einfluss der Lokalanästhesie auf den postoperativen Schmerz

Die Empfindung von Schmerzen resultiert aus der Transmission noxischer Stimuli über myelinisierte A $\delta$ -Fasern- und unmyelinisierte C-Fasern von peripher nach zentral (DOHERTY u. SEDDIGHI 2010). Postoperativer Schmerz entsteht durch eine dynamische Interaktion verschiedener Mechanismen. Durch das chirurgische Trauma werden periphere Nozizeptorareale aktiviert und Entzündungsmediatoren freigesetzt, was die Erregbarkeit der Nozizeptoren zusätzlich erhöht (periphere Sensibilisierung) (ANGSTER u. HAINSCH-MÜLLER 2005). „Ähnlich dem Prozess der peripheren Sensibilisierung steigert ein lang anhaltender Einstrom von Reizsignalen aus dem peripheren Nozizeptorareal die Erregbarkeit von Hinterhornneuronen im Rückenmark“ (zentrale Sensibilisierung) (ANGSTER u. HAINSCH-MÜLLER 2005). Lokalanästhetika greifen durch die Blockade spannungsabhängiger Natriumkanäle in die frühe Phase (Transmission) ein (GOLZARI et al. 2014).

Aus der Humanmedizin ist bekannt, dass der perioperative Einsatz von Lokalanästhetikum im Rahmen der „präventiven Analgesie“ den postoperativen Schmerz mindern kann (BARREVELD et al. 2013).

Bisher liegen jedoch kaum Studien zur Untersuchung des postoperativen Kastrationsschmerzes nach intratestikulärer Lidocain-Injektion bei Pferden vor. Die Infiltrationsanästhesie der Samenstränge mit Mepivacain bei Hengstkastration zeigte in einer Studie signifikant geringere postoperative Schmerzscores gegenüber der alleinigen Gabe von Flunixin-Meglumin (STUCKE et al. 2014).

In der Literatur wird der Einfluss der Lokalanästhesie bei der Ferkelkastration auf den postoperativen Schmerz kontrovers diskutiert. Eine Studie konnte aufzeigen, dass 14 Tage alte Ferkel nach Lokalanästhesie bei Kastration keine schmerzbedingten Verhaltensänderungen zeigten (MCGLONE u. HELLMAN 1988).

Im Rahmen einer umfangreichen Studie wurden die Effekte von intratestikulärem Lidocain (LIDO) bei und nach Ferkelkastration untersucht. Es wurde bei Tieren der LIDO-Gruppe postoperativ mehr schmerzassoziiertes Verhalten, wie z. B. Schwanzwedeln, beobachtet als in den Gruppen, die zusätzlich mit Meloxicam

behandelt wurden (KLUIVERS-POODT et al. 2007). In einer weiteren Studie konnte anhand verschiedener Behandlungsgruppen gezeigt werden, dass intratestikulär verabreichtes Lidocain bei Ferkelkastration intraoperativ zur Analgesie führte, auf den postoperativen Schmerz jedoch keinen Einfluss nahm (HANSSON et al. 2011).

### 2.6 Schmerzerkennung und Schmerzbeurteilung beim Pferd

Die Schmerzerkennung und das Schmerzmanagement beim Tier haben in den letzten Jahrzehnten enorm an Bedeutung gewonnen (FLECKNELL 2008), wobei insbesondere Fortschritte in dem Verständnis der Schmerzphysiologie zu verzeichnen sind (DALLA COSTA et al. 2014; SANCHEZ u. ROBERTSON 2014). Zusätzlich ist eine Weiterentwicklung und größere Verfügbarkeit von Analgetika zu beobachten (GLEERUP u. LINDEGAARD 2016). Begriffe, wie Tiergerechtigkeit oder Tierwohl (animal welfare), erfreuen sich zunehmend des öffentlichen Interesses (NOLEN 2001). Dennoch stellt die Schmerzerkennung beim Tier weiterhin eine große Herausforderung dar. Daher ist es seit etwa einem Jahrzehnt Gegenstand vieler Studien, möglichst objektive Modelle und Instrumente zur Erkennung und Quantifizierung von Schmerzen zu entwickeln. Ein Goldstandard zur Schmerzerkennung und -therapie beim Pferd existiert jedoch noch nicht (DALLA COSTA et al. 2014; SANCHEZ u. ROBERTSON 2014; GLEERUP u. LINDEGAARD 2016).

#### 2.6.1 Grundlagen und Besonderheiten

In der täglichen Praxis muss der Tatsache Rechnung getragen werden, dass die meisten Pferde aufgestallt gehalten werden und es deshalb sinnvoll ist, das „Normalverhalten“ in der Box zu kennen. Weitere Merkmale, die es zu beobachten gilt, sind das Ruhe- und Fressverhalten und nicht zuletzt die Interaktion mit Artgenossen und dem Menschen. Inwieweit eine fremde Umgebung (Klinikaufenthalt) Einfluss auf das Verhalten des Pferdes nimmt und dadurch die Evaluierung von Schmerzen oder schmerzassoziiertem Verhalten beeinträchtigt, ist bisher nicht vollends geklärt.

Das Pferd als non-verbales Wesen und Fluchttier weist Verhaltensweisen auf, die etwaige Schmerzhaftigkeit maskieren können (TAYLOR et al. 2002). Aus diesem Grund wird der Schmerz beim Pferd häufig unzureichend behandelt (LIVINGSTON u. WILSON 2007). Zudem sind individuelle Variationen in der Äußerung von Schmerzhaftigkeit zu vermuten. Warmblüter scheinen bei vergleichbarem Schmerz,

beispielsweise Kolikschmerz, eine weniger hohe Schmerztoleranz zu zeigen als Ponys oder Kaltblüter. Ein weiterer, nicht zu unterschätzender Punkt ist, dass es durch mangelnde Kenntnisse über das Normal- oder schmerzassoziierte Verhalten beim Pferd zu Fehlinterpretationen durch den Menschen kommen kann.

### 2.6.2 Anforderungen

Die Erkennung und Quantifizierung von Schmerzen ist die Voraussetzung für ein adäquates Schmerzmanagement. Auch ein Therapieerfolg ist nur messbar, wenn eine Graduierung bzw. Quantifizierung von Schmerzen möglich ist. Um diesen Zielen zu begegnen, stehen verschiedene Möglichkeiten und Instrumente zur Verfügung, an welche Anforderungen gestellt werden. Zunächst einmal sollte eine Schmerzbeurteilung so objektiv wie möglich erfolgen können. Verfügbare Messinstrumente, wie z. B. Skalen, sollten einfach anzuwenden und wiederholbar sein, sodass der Tierarzt und idealerweise auch der Besitzer davon profitieren können (WAGNER 2010). Zudem sollte die Evaluierung in einer angemessenen Zeit erfolgen und in den Klinik- oder Praxisalltag integriert werden können. Wünschenswert sind ebenso für einen bestimmten Schmerztyp spezifische und validierte Skalen, die sensitiv genug sind, um verschiedene Graduierungen von Schmerz zu detektieren, und bestenfalls eine lineare Beziehung zur Schwere der Schmerzhaftigkeit aufweisen (ASHLEY et al. 2005). Außerdem sollten die Messinstrumente eine hohe Übereinstimmung zwischen Beobachtern mit sich bringen (ASHLEY et al. 2005).

Im Folgenden sollen Möglichkeiten der Schmerzbeurteilung kurz vorgestellt werden, wobei das Hauptaugenmerk auf der in dieser Studie verwendeten zusammengesetzten Schmerzskala und der Schmerzgesichts-Skala liegen soll.

### 2.6.3 Physiologische Parameter

Physiologische Parameter, wie die Herzfrequenz, Atemfrequenz und die Rektaltemperatur, sind mit wenig Aufwand einfach und wiederholbar messbar. Eine Umfrage unter Tierärzten hat ergeben, dass die Herzfrequenz als der Hauptindikator für das Vorhandensein von Schmerzen angesehen wird (PRICE et al. 2002). Jedoch ist die Herzfrequenz nicht sehr spezifisch und eine individuelle Variabilität sollte berücksichtigt werden. Ebenso können Einflussfaktoren, wie Dehydratation, Stress, Endotoxämien, Angst und Medikamente, ursächlich für Veränderungen der Herzfrequenz sein. Somit sollte die Herzfrequenz als alleiniger Parameter zur

Schmerzevaluierung sehr kritisch betrachtet werden (AUER 2016) und besser im Kontext mit einer zusammengesetzten Schmerzskala angewendet werden (DE GRAUW u. VAN LOON 2016).

In Bezug auf den Zusammenhang zwischen endokrinologischen Parametern und Schmerz ist die Studienlage als kontrovers einzustufen (DE GRAUW u. VAN LOON 2016). Cortisol konnte zwar mit einem erhöhten Stresslevel (z. B. beim Brennen und bei Mikrochip-Implantation) in Verbindung gebracht werden (ERBER et al. 2012), ist aber als alleiniger Parameter ungeeignet, da komplexe Wechselwirkungen zwischen physiologischem Stress, Distress und Schmerz bestehen (ASHLEY et al. 2005; WAGNER 2010) und eine strikte Trennung meist nicht möglich ist.

### 2.6.4 Schmerzassoziertes Verhalten

Verhaltensänderungen sollten als eine Art Selbstauskunft des Pferdes verstanden und jederzeit kritisch hinterfragt werden.

Zu den allgemeinen Schmerzzeichen beim Pferd zählen unter anderem Unruhe oder eine verminderte Aktivität sowie eine Reduktion der Futter- und Wasseraufnahme. Zudem können ein introvertiertes Verhalten und das Abwenden vom Menschen („hinten in der Box stehen“) häufig beobachtet werden. Auch Automutilation (MCDONNELL 2008) ist beschrieben.

Akuter Schmerz kann zu vermehrtem Rückzugs- oder Fluchtverhalten führen. Auch Aggressionen (ASHLEY et al. 2005) oder allgemeine Widersetzlichkeit können Hinweise bieten. Beim Vorliegen von chronischen Schmerzen oder Distress fallen betroffene Tieren häufiger durch apathisches Verhalten auf (HAUSBERGER et al. 2016). Beim Menschen gilt eine Komorbidität von Schmerz und Depression als sehr sicher (BAIR et al. 2003) und das Pferd wird als mögliches ethologisches Tiermodell für Depressionen diskutiert (FUREIX et al. 2012).

### 2.6.5 Activity- und Time Budget Analyse

Mittels dieser Analyse werden Verhaltens- und Bewegungsmuster der Tiere evaluiert. Dabei können einerseits sogenannte „activity budgets“ abgeleitet werden, also Häufigkeiten für bestimmte Aktivitäten (z. B. Fressen) (PRICE et al. 2003) oder andererseits „time budgets“, also die Zeitdauer eines bestimmten Ereignisses (PRITCHETT et al. 2003). Die Auswertung kann mittels einer speziellen Software erfolgen (z. B. EthoVision®, Noldus Information Technology), welche vielfach bei Labortieren und dem Menschen bei verschiedenen Fragestellungen Anwendung

findet. Auch für das Pferd existiert bereits eine derartige Software. Auf der anderen Seite kann die Auswertung von Videoaufnahmen manuell erfolgen, was sich als sehr sensitive aber auch sehr zeitaufwendige Methode, die keine Echtzeit-Ergebnisse liefert, herausgestellt hat. In einer Studie, in der die Entwicklung eines objektiven Messinstruments zur Schmerzbeurteilung nach Arthroskopie untersucht wurde, konkludierten die Autoren, dass die „activity budget analysis“ mittels Video den direkten Beobachtungen überlegen ist (PRICE et al. 2003). Eine Studie zur Beurteilung des Post-Kastrationsschmerzes beim Rind beschreibt den Einsatz von Pedometern (CURRAH et al. 2009).

### 2.6.6 Schmerzskalen

In den letzten Jahrzehnten wurde eine Vielzahl verschiedener Schmerzskalen oder auch „Pain Scoring Scales“ beschrieben. Es werden unidimensionale Skalen von multidimensionalen Skalen unterschieden. Gemeinsame Anforderungen an diese Skalen umfassen Begriffe der Zuverlässigkeit (reliability), der Gültigkeit (validity) und der Sensivität (sensitivity). Die Zuverlässigkeit beschreibt, inwieweit das vorliegende Messinstrument konstante oder wiederholbare Ergebnisse liefert. Dies kann dadurch geprüft werden, dass ein und derselbe Beobachter Messungen wiederholt (intra-observer reliability) oder ein weiterer Beobachter dieselben Messungen durchführt (inter-observer reliability) (WEARY et al. 2006). Die Validität einer Skala beschreibt, ob eine Skala in der Lage ist, das zu messen, wofür sie gedacht ist. Die Sensivität einer Skala gibt an, inwieweit sich gemessene Änderungen auch als Veränderungen in der Skala widerspiegeln. Die in der Tiermedizin verwendeten Skalen bedürfen im Allgemeinen noch Anpassungen und Verbesserungen (WEARY et al. 2006). Der Ausschluss wenig sensibler Parameter und die Validierung der Skalen für die verschiedenen Schmerzarten (DE GRAUW u. VAN LOON 2016; HAUSBERGER et al. 2016) kann zu stetiger Verbesserung beitragen und die vielversprechenden Skalen in den Alltag integrieren.

#### 2.6.6.1 Simple Descriptive Scale (SDS)

Einfach beschreibende Skalen sind unidimensionale Instrumente zur Schmerzevaluation. So steht „0“ beispielsweise für „kein Schmerz“ und „3“ für „starker Schmerz“. Nachteilig sind diese Skalen, sobald Überlappungen zwischen Kategorien auftreten, oder die Anwender nicht hinreichend geschult sind. Außerdem haben sich die Skalen für die komplexe Schmerzbeurteilung als unzureichend

erwiesen. In der Pferdemedizin werden die Lahmheitsgrade sowie die OBEL-Skala für Hufrehe (OBEL 1948) nach dem System der SDS bewertet.

### 2.6.6.2 Visual Analogue Scale (VAS) und Numeric Rating Scale (NRS)

Die aus der Humanmedizin stammende VAS stellt eine 100mm lange Skala dar, wobei die Schmerzintensität auf der Skala von links nach rechts ansteigt. Idealerweise trägt der Patient sein Schmerzempfinden selber auf der Skala ein. In der Veterinärmedizin bietet die Skala die Vorteile der Dokumentation des Verlaufs und Therapieerfolgs, wobei dem subjektiven Empfinden des Untersuchers Rechnung getragen werden sollte. In einer Studie wurde die Schmerzhaftigkeit bei Pferden von Studenten mittels VAS evaluiert und oftmals unterschätzt. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass eine gewisse Pferdeerfahrung und Kenntnisse über das Normalverhalten notwendig sind, um die VAS zuverlässig anzuwenden (AUER 2016). Außerdem ist eine objektive Quantifizierung des Schmerzes nicht möglich.

Die NRS beruht auf demselben Prinzip wie die VAS, jedoch kann nur zwischen festen Kategorien gewählt werden.

### 2.6.6.3 Composite Pain Scale (CPS)

Schmerz ist ein multidimensionales Geschehen (VAN LOON 2012). Beim Ausdruck von Schmerzen spielen physiologische, emotionale und verhaltensassoziierte Aspekte eine Rolle, weshalb kein alleiniger „Read-out-Parameter“ existiert (VAN LOON 2012). Aus diesem Grund hat sich die Anwendung von zusammengesetzten Schmerzskalen als verlässliches und objektives Messinstrument bewährt (VAN LOON et al. 2010; GLEERUP u. LINDEGAARD 2016). Diese sogenannten „Composite Pain Scales“ (CPS) oder „Composite Measure Pain Scales“ (CMPS) berücksichtigen neben Verhaltensänderungen und physiologischen Parametern auch interaktives Verhalten. Jede Kategorie wird einzeln bewertet und zu einem Gesamtscore summiert (GLEERUP u. LINDEGAARD 2016). Des Weiteren kann zwischen gewichteten und nicht-gewichteten Skalen unterschieden werden. Bei nicht-gewichteten Skalen wird allen Parametern dieselbe Bedeutung zugesprochen, wobei bei gewichteten Skalen bestimmte Parameter einen höheren Stellenwert einnehmen als andere (GLEERUP u. LINDEGAARD 2016). Für das Pferd wurden in den letzten Jahren eine Vielzahl von Composite Pain Scales sowohl für den orthopädischen Schmerz (BUSSIERES et al. 2008; LINDEGAARD et al. 2010) als auch für den viszeralen Schmerz (GRAUBNER et al. 2011; SUTTON et al. 2013) und

den Schmerz nach Weichteilchirurgie (z. B. Kastration) (TAFFAREL et al. 2015) publiziert.

Die bestehenden Composite Pain Scales haben sich als verlässliche Messinstrumente erwiesen, die eine möglichst objektive Schmerzerkennung ermöglichen und damit den NRS und VAS überlegen sind (DE GRAUW u. VAN LOON 2016). Studien, die von den CPS Gebrauch machten, sahen eine hohe Übereinstimmung zwischen Beobachtern (VAN LOON et al. 2010). Als eine der größten Limitationen dieser Skalen ist der mit der Evaluierung verbundene hohe Zeitaufwand zu nennen. Daher sind weitere Anpassungen und eventuelle Ausschlüsse von Parametern nötig (HAUSBERGER et al. 2016), um praxistaugliche CPS für den täglichen Gebrauch zu entwickeln. Eine weitere Herausforderung ist zudem die Entwicklung von Cut-off-Werten (DE GRAUW u. VAN LOON 2016).

#### 2.6.6.4 Composite Pain Scale nach Bussières et al. (2008)

Die von BUSSIERES et al. (2008) für den akuten orthopädischen Schmerz (Amphotericin-B-induzierte Synovitis) beschriebene und validierte CPS konnte erfolgreich für die Evaluierung von Schmerzen nach verschiedenen Eingriffen (z. B. Kastration, Kolik, Verletzung) angewendet werden (VAN LOON et al. 2010). Diese „multifactorial numerical rating CPS“ umfasst insgesamt 13 nicht-gewichtete Kategorien bestehend aus Verhaltensparametern, interaktivem Verhalten und physiologischen Parametern. In jeder Kategorie können jeweils 0-3 Punkte vergeben werden, sodass eine Gesamtpunktzahl zwischen 0 Punkten (keine Schmerzanzeichen) und 39 Punkten (maximaler Schmerz) möglich ist.

#### 2.6.7 Schmerzgesichtsskalen

Schon DARWIN (1872) postulierte in seinem Werk „The Expression of the Emotion in Man and Animals“, dass Tiere Emotionen anhand ihres Gesichtsausdrucks zeigen können. In der Humanmedizin finden Schmerzgesichts-Skalen vor allem in der Pädiatrie, bei Demenzkranken und auf Intensivstationen breite Anwendung.

Die Facial Action Coding Systems (FACS) beschreiben wertungsfrei die verschiedenen möglichen Gesichtsausdrücke im Sinne von Muskelanspannung oder Muskelentspannung als sogenannte Facial Action Units (FAU) und existieren für den Menschen (EKMAN u. FRIESEN 1978), für den Hund (WALLER et al. 2013), für die Katze (CAEIRO et al. 2017) für verschiedene Primaten (PARR et al. 2010; WALLER

et al. 2012; CAEIRO et al. 2013; WALLER et al. 2015) und das Pferd (WATHAN et al. 2015).

Demgegenüber stehen die sogenannten „Grimace Scales“ oder auch Schmergesichts-Skalen, die explizit der Erkennung von Schmerzen dienen, zunächst für Labornager entwickelt worden sind und sich dort auch etabliert haben. Es existieren die „Mouse Grimace Scale“ (LANGFORD et al. 2010), die „Rat Grimace Scale“ (SOTOCINAL et al. 2011) und die „Rabbit Grimace Scale“ (KEATING et al. 2012). Zudem sind Skalen für Katzen (HOLDEN et al. 2014), Schafe (MCLENNAN et al. 2016; HÄGER et al. 2017), Schweine (GÖRANSSON 2016) Rinder (GLEERUP et al. 2015a), Lämmer (GUESGEN et al. 2016) und Ferkel (DI GIMINIANI et al. 2016; VISCARDI et al. 2017) beschrieben. Für das Pferd existieren die „Horse Grimace Scale“ (DALLA COSTA et al. 2014) und das „Equine Pain Face“ (GLEERUP et al. 2015b).

Die Beurteilung von Gesichtsausdrücken ist in der Pferdemedizin seit jeher Gegenstand der täglichen Praxis („Pferd guckt unglücklich“), hat jedoch bisher eher unbewusst oder nicht systematisch stattgefunden (GLEERUP u. LINDEGAARD 2016).

Ziel ist daher die Detektion mittels Schmerzgesichtsskala von vor allem frühen und milden Schmerzzuständen (LANGFORD et al. 2010), die sich nur subtil bemerkbar machen. Die vorhandenen Schmerzgesichts-Skalen haben sich als vielversprechende Messinstrumente herausgestellt, die einfach anzuwenden und nach Schulung auch Tierbesitzern zugänglich gemacht werden können (VANDIERENDONCK u. VAN LOON 2016). Zudem zeigen die Skalen im Allgemeinen eine hohe Übereinstimmung zwischen Beobachtern (DE GRAUW u. VAN LOON 2016).

Dennoch bedarf es weiterer Forschung, um den vermeintlichen Ausdruck von Schmerzen von anderen emotionalen Zuständen, wie z. B. Angst, Stress oder Müdigkeit, abzugrenzen (DALLA COSTA et al. 2014; GLEERUP et al. 2015b). In aktuell publizierten Studien werden bereits erste Verfahren zur Abgrenzung anderer emotionaler Gemütszustände von Schmerzen untersucht (HINTZE et al. 2016; DALLA COSTA et al. 2017).

### 2.6.7.1 Horse Grimace Scale (HGS)

Auf der Grundlage von Studien beim Nager und einer Pilotstudie, in der nach Kastration von acht Hengsten Veränderungen im Verhalten und im Gesichtsausdruck

beobachtet wurden (DALLA COSTA et al. 2010), erfolgte die Entwicklung der „Horse Grimace Scale“, welche 2014 im Rahmen des EU-Projekts EU-AWIN („Animal Welfare Indicators“) publiziert wurde (DALLA COSTA et al. 2014) (Abbildung 1). Zudem entwickelten die Wissenschaftler eine Android-Applikation (App), die als Trainingstool für Tierärzte, Besitzer und Reiter fungiert. Die Horse Grimace Scale wurde anhand des post-Kastrationsschmerzes entwickelt und validiert und umfasst sechs sogenannte Facial Action Units (FAU), welche jeweils mit 0 (nicht vorhanden), 1 (moderat vorhanden) oder 2 (deutlich vorhanden) bewertet werden können. Die Autoren beschreiben nach hinten gerichtete Ohren, leicht geschlossene Augen und eine Anspannung oberhalb der Augen. Zudem ist eine Anspannung der Kaumuskulatur sowie des Maulbereichs zu erkennen. Die Pferde zeigen weiterhin geblähte Nüstern mit einer Abflachung des Profils (Abbildung 1).

In der Hauptstudie wurden 40 gesunde Hengste einer bedeckten Kastration mit skrotalem Zugang ohne primären Wundverschluss in Rückenlage in Allgemeinanästhesie unterzogen. Randomisiert erfolgte eine Gruppeneinteilung: Gruppe A (n = 19) erhielt eine perioperative Flunixin-Meglumin-Injektion (1,1 mg/kg i. v.), Gruppe B (n = 21) erhielt ebenfalls eine perioperative Flunixin-Meglumin-Injektion (1,1 mg/kg i. v.) und zusätzlich sechs Stunden nach der Kastration eine orale Flunixin-Meglumin-Gabe. Die Kontrollgruppe C (n = 6) wurde ebenfalls in Allgemeinanästhesie verbracht, jedoch ohne dass ein schmerzhafter Eingriff vorgenommen wurde. Diese Pferde erhielten ebenfalls eine perioperative Flunixin-Meglumin-Injektion (1,1 mg/kg i. v.). Mittels zwei in der Box fest installierter Videokameras wurden am Abend vor der Kastration und acht Stunden nach dem Eingriff Videosequenzen aufgezeichnet. 126 zufällig ausgewählte Bilder, welche aus den Videoaufnahmen extrahiert wurden, wurden fünf verblindeten Beobachtern zur Beurteilung mittels HGS vorgelegt. Außerdem sollten die Beobachter eine grobe Einteilung in „Schmerz“ und „kein Schmerz“ vornehmen. Zu den beiden Zeitpunkten erfolgte außerdem eine Schmerzbeurteilung mittels der Composite Pain Scale (BUSSIERES et al. 2008) durch zwei geübte und verblindete Tierärzte. Zwei erfahrene und verblindete Beobachter führten zudem Verhaltensbeobachtung durch und erfassten die Dauer von Verhaltenszuständen und die Häufigkeit von Ereignissen. In dieser Studie konnte gesehen werden, dass Tiere der Gruppen A und B nach der Kastration signifikant höhere Schmerzscores (HGS und CPS) aufwiesen als vor dem Eingriff, wobei keine signifikanten Unterschiede zwischen

Gruppe A und B festzustellen waren. Die Tiere zeigten zudem ein reduziertes exploratives Verhalten und waren weniger aufmerksam. Die Genauigkeit (accuracy) lag bei 73,3 % und die Übereinstimmung zwischen den verschiedenen Beobachtern (inter-observer reliability) war hoch (0,92) (DALLA COSTA et al. 2014).



Abbildung 1: Horse Grimace Scale mit Fotos und Beschreibungen der sechs Facial Action Units (FAU). Jede FAU wird ihrem Auftreten nach mit 0 (nicht vorhanden), 1 (moderat vorhanden) oder 2 (offensichtlich vorhanden) beurteilt.

© 2014 Dalla Costa et al. under the terms of CC by 4.0 license. Publiziert in: Dalla Costa E, Minero M, Lebelt D, Stucke D, Canali E, Leach MC (2014) Development of the Horse Grimace Scale (HGS) as a Pain Assessment Tool in Horses Undergoing Routine Castration. PLoS ONE 9(3): e92281. doi:10.1371/journal.pone.0092281.

Verfügbar unter: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0092281>

### 2.6.7.2 Horse Grimace Scale bei akuter Hufrehe

In einer aktuell publizierten Studie wurde die HGS bei Patienten mit akuter Hufrehe angewendet (DALLA COSTA et al. 2016). Zehn Pferde unterschiedlichen Alters sowie unterschiedlicher Rassen wurden zwischen 2012 und 2014 in einer Klinik mit akuter Hufrehe vorgestellt und in die Studie eingeschlossen. Die Tiere wurden vor einer Behandlung (TP1) und sieben Tage nach der Behandlung (TP7) mittels OBEL-Score und HGS untersucht. Wie auch in der ersten Studie (DALLA COSTA et al. 2014) wurden die Videoaufnahmen mittels zwei fest installierter HD-Kameras angefertigt und 40 Bilder daraus extrahiert. Diese Bilder (zwei Bilder pro Untersuchungszeitpunkt pro Pferd) wurden randomisiert vier verblindeten Tierärzten zur Beurteilung mittels HGS vorgelegt. Zwei dieser Tierärzte wurden zudem 15-sekündige Videoclips (1 Clip pro Untersuchungszeitpunkt pro Pferd), auf denen nur der Kopf des Pferdes zu sehen war, zur Beurteilung mittels HGS vorgelegt. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen zum ersten Messzeitpunkt sowohl signifikant höhere HGS-Scores (HGS-Score  $5,8 \pm 2,0$ ) als auch OBEL-Scores als zum Messzeitpunkt nach sieben Tagen (HGS-Score  $3,5 \pm 2,3$ ). Der HGS-Score der Videoaufnahmen war ebenfalls zum ersten Messzeitpunkt (HGS-Score  $5,0 \pm 2,6$ ) höher als zum Messzeitpunkt nach sieben Tagen (HGS-Score  $3,4 \pm 3,7$ ). Die Übereinstimmung zwischen den verschiedenen Beobachtern war bei den Fotos (ICC = 0,85) höher als bei den Videos (ICC = 0,74), wobei kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Verfahren festgestellt werden konnte (DALLA COSTA et al. 2016).

Ziel dieser Untersuchung war es, der Schmerzbewertung mittels HGS in der Praxis durch die Beurteilung bewegter Bilder einen Schritt näher zu kommen. Trotz der vielversprechenden Ergebnisse weisen die Autoren darauf hin, dass die Beurteilung bewegter Bilder und der sich damit über die Beobachtungszeit ändernden Gesichtszüge, deutlich schwieriger ist als die Beurteilung von Fotos. Zudem empfanden die Beobachter die Dauer der Videoclips als zu kurz. Die Autoren empfehlen abschließend weitere Validierungsstudien, bevor das Live-Scoring der HGS Einzug in den klinischen Alltag findet (DALLA COSTA et al. 2016).

### 2.6.7.3 Weitere Schmerzgesichtsskalen

Für das Pferd existieren bisher zwei nahezu zeitgleich publizierte Schmerzgesichtsskalen (DALLA COSTA et al. 2014; GLEERUP et al. 2015b). Die Horse Grimace Scale ist bereits oben erwähnt. Das Equine Pain Face (GLEERUP et

al. 2015b) wurde anhand von Gesichtsausdrücken beschrieben, die gesunde und unbehandelte Tiere zeigten, während sie induziertem somatischen Schmerz (Blutdruckmanschette und Capsaicin) ausgesetzt und dabei gefilmt wurden. Im Gegensatz zur Horse Grimace Scale wurden in dieser Studie keine Analgetika verabreicht und es wurde ein besonderes Augenmerk auf Stressvermeidung der Probanden gelegt. Auch in dieser Studie konnten sechs verschiedene FAUs definiert werden, die jedoch nicht alle zeitgleich auftraten (GLEERUP et al. 2015b). Darüber hinaus konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass die Tiere weniger Schmerz exprimierten, sobald ein Beobachter anwesend war, und weniger FAUs beobachtet wurden, wenn die Tiere „contact-seeking-behaviour“ ausübten. Die Kontaktaufnahme der Pferde zum Menschen in dieser Studie steht im Kontrast zu schmerzassoziiertem Rückzugsverhalten, könnte jedoch auf das gute Handling der Versuchspferde zurückzuführen sein (GLEERUP et al. 2015b). In den Niederlanden wurde zudem eine weitere Schmerzgesichtsskala entwickelt: The Equine Utrecht University Scale for Facial Assessment of Pain (EQUUS-FAP) (VANDIERENDONCK u. VAN LOON 2016). Hierbei handelt es sich um eine multifaktorielle, einfach beschreibende Skala, die neun Kategorien umfasst und anhand von akutem viszeralen Schmerz validiert wurde. Die EQUUS-FAP-Skala weist sehr ähnliche Kategorien auf wie auch die Horse Grimace Scale, jedoch liegt hier der Fokus vermehrt auf den Veränderungen des Ausdrucks (z. B. Bewegung des Kopfes, Wahrnehmung der Umgebung).

### 3 Material und Methode

#### 3.1 Studiendesign

Die vorliegende prospektive, randomisierte Studie wurde an 49 Hengsten durchgeführt, wovon 28 Tiere im Frühjahr 2015 in der Hengstprüfungsanstalt des Niedersächsischen Landgestüts Celle in Adelheidsdorf und 21 Tiere im Winter 2015 in der Pferdeklinik der Tierärztlichen Hochschule Hannover unter Feldbedingungen kastriert worden sind (Tabelle 1). Die Kastrationen wurden alle von dem gleichen erfahrenen Chirurgen durchgeführt und die Operationsqualität wurde von diesem bewertet. Die Anästhesie, die Aufstehphase und die postoperative Phase (bis 48 Stunden nach OP) wurden von demselben Anästhesisten überwacht und bewertet. Sowohl der Chirurg als auch der Anästhesist waren bezüglich der Gruppenzuordnung verblindet.

Allgemeinuntersuchung, spezielle klinisch-andrologische Untersuchung, Prämedikation, Narkoseeinleitung und Narkoseaufrechterhaltung sowie die Kastration und die Aufstehphase erfolgten in der eigenen Box der Probanden.

Tabelle 1: Anzahl der kastrierten Hengste pro Studientag- und Ort

Datum der Kastration	Anzahl der kastrierten Hengste	Studienort
28.04.2015	8	Adelheidsdorf
30.04.2015	14	Adelheidsdorf
06.05.2015	6	Adelheidsdorf
20.11.2015	7	Hannover
26.11.2015	7	Hannover
04.12.2015	7	Hannover

#### 3.2 Probandengut

Alle Probanden waren Warmblüter der Hannoveraner Zuchtrichtung und befanden sich im Eigentum des Niedersächsischen Landgestüts Celle. Die Tiere wurden in Einzelboxen (ca. 4,5 m x 3 m) auf Stroh mit Sozialkontakt zu den Boxennachbarn gehalten und zweimal täglich mit Heu und Krafffutter gefüttert. Die Gewöhnungsphase an diese Box betrug mindestens einen Tag. Der

Ausbildungsstand der Pferde war dem Alter entsprechend. Die Probanden besaßen allesamt einen Impfschutz gegen Tetanus und wurden regelmäßig entwurmt.

### 3.3 Zuordnung zu den Versuchsgruppen

Die Hengste wurden randomisiert zunächst in die Gruppen DRIP (n = 25) und BOLUS (n = 24) eingeteilt. Pferde in der Gruppe DRIP erhielten eine Dauertropfinfusion („Triple-Drip“) als Narkoseerhaltung und die Pferde der Gruppe BOLUS wiederholte Bolus-Gaben mit Xylazin und Ketamin.

Des Weiteren wurde innerhalb jeder Gruppe nach der Narkoseeinleitung und vor dem Beginn der Kastration randomisiert entweder Lidocain (DRIP<sub>Lido</sub> n = 12; BOLUS<sub>Lido</sub> n = 12) oder Kochsalzlösung (DRIP<sub>NaCl</sub> n = 13; BOLUS<sub>NaCl</sub> n = 12) intratestikulär injiziert.

### 3.4 Versuchsaufbau

#### 3.4.1 Klinische Allgemeinuntersuchung und andrologische Untersuchung

Alle Probanden wurden präoperativ einer klinischen Allgemeinuntersuchung im Sinne einer Narkosevoruntersuchung unterzogen. Zusätzlich erfolgte eine kurze klinisch-andrologische Untersuchung, um sicherzustellen, dass beide Hoden vollständig in das Scrotum abgestiegen waren.

#### 3.4.2 Verhaltensuntersuchung

Nach Gewöhnung der Pferde an ihre Box erfolgte im Rahmen der Allgemeinuntersuchung ebenfalls die Dokumentation des Verhaltens der Probanden. Als physiologisch galt „ruhig und aufmerksam“. Abweichende Verhaltensmuster wurden frei dokumentiert.

#### 3.4.3 Gewichtsbestimmung

Diese Bestimmung des Körpergewichts erfolgte mittels Waage und zusätzlich zur Schätzung mithilfe folgender Gleichung nach CARROLL u. HUNTINGTON (1988):

$$\frac{\text{Brustumfang}^2 [\text{cm}] \times \text{Körperlänge} [\text{cm}]}{11900}$$

Dabei wird die Körperlänge als Abstand von der Bugspitze (*Tuberculum majus ossis*

*humeri*) zum Sitzbeinhöcker (*Tuber ischiadicum*) gemessen. Der Brustumfang wird durch Anlegen des Maßbands hinter dem Ellenbogen und nach der Expiration ermittelt (CARROLL u. HUNTINGTON 1988).

Die Berechnung der Dosierungen der verwendeten Medikamente in dieser Studie erfolgte anhand der mittels Waage ermittelten Gewichte der Probanden.

### 3.4.4 Präoperative Vorbereitung

Die Tiere fasteten sechs bis acht Stunden vor dem chirurgischen Eingriff, wobei jederzeit der freie Zugang zu Trinkwasser gewährleistet war. Im Bereich einer *V. jugularis* wurde ein Feld von etwa 5 cm x 4 cm geschoren und aseptisch vorbereitet, um dann einen Venenverweilkatheter (Intraflon 2, 12G-80 mm, Vygon GmbH & CO. KG, France) in die entsprechende Vene einzubringen. Der Venenverweilkatheter wurde postoperativ direkt nach Erreichen des sicheren Standes entfernt.

### 3.4.5 Perioperative Medikation

Alle Probanden erhielten Flunixin-Meglumin (1,1 mg/kg KGW i. v., Flunidol® RPS 50 mg/ml, CP-Pharma GmbH, D) präoperativ sowie einmalig am Tag nach der Kastration in derselben Dosierung. Zudem wurden die Pferde sowohl am Tag vor als auch bis mindestens drei Tage nach der Kastration mit Trimethoprim und Sulfadiazin (5 mg/kg KGW und 25 mg/kg KGW p. o., Equibactin vet., CP-Pharma GmbH, D) behandelt.

### 3.4.6 Prämedikation und Einleitung

Die Prämedikation erfolgte bei allen Pferden identisch mit Xylazin (0,7 mg/kg KGW i. v., Xylavet®, CP-Pharma GmbH, D) und Butorphanol (0,05 mg/kg KGW i. v., Alvegesic®, CP-Pharma GmbH, D). Sobald die Pferde eine ausreichende Sedationstiefe zeigten, wurde die Narkose mit Diazepam (0,05 mg/kg KGW i. v.) und Ketamin (2,2 mg/kg KGW i. v., Narketan®, 100 mg/ml, Vétoquinol GmbH, D) eingeleitet. Die Pferde wurden beim Ablegen unterstützt. Nach dem Niedergehen wurden die Pferde möglichst mittig in der Box in Seitenlage positioniert. Die obere Hinterhand wurde zur besseren Zugänglichkeit zum Operationsfeld mithilfe eines Seiles hochgebunden. Die Pferde atmeten spontan Raumluft.

### 3.4.7 Narkoseerhaltung

Unmittelbar im Anschluss an die Einleitung erfolgte die Narkoseaufrechterhaltung. Um eine Verblindung des Anästhesisten und des Chirurgen zu gewährleisten, wurden alle Tiere an eine 1000 ml-Infusion (Triple-Drip [Gruppe DRIP] oder Kochsalzlösung [Gruppe BOLUS]) angeschlossen, bei der die Beschriftung entfernt und die Flasche zusätzlich durch einen blickdichten Handschuh unkenntlich gemacht wurde. Zudem erhielten alle Tiere in zehn-minütigen Abständen einen Bolus bestehend aus Xylazin und Ketamin (Gruppe BOLUS) oder Kochsalzlösung (Gruppe DRIP).

#### Gruppe DRIP:

Die Narkoseerhaltung erfolgte mit einer Infusion bestehend aus 5 ml Xylazin (Xylavet 100 mg/ml®, CP-Pharma GmbH, D), 20 ml Ketamin (Narketan 100 mg/ml, Vétoquinol GmbH, D) in 1000 ml Guaifenesin (My-50® mg/ml, CP-Pharma GmbH, D). Die initiale Infusionsrate betrug 2 ml/kg/Std (1 mg/kg/Std Xylazin, 4 mg/kg/Std Ketamin und 100 mg/kg/Std Guaifenesin). Bei der Verwendung eines handelsüblichen Infusionsbestecks (20 Tropfen/1 ml) entspricht dies 1 Tropfen/100 kg/Sekunde. Bei Operationsbeginn wurde die Infusionsrate um die Hälfte auf 1 ml/kg/Std reduziert (0,5 mg/kg/Std Xylazin, 2 mg/kg/Std Ketamin und 50 mg/kg/Std Guaifenesin).

Aus Gründen der Verblindung wurde den Pferden dieser Gruppe alle zehn Minuten ein Bolus einer Kochsalzlösung intravenös (Isotone Kochsalzlösung 0,9 %, B. Braun Melsungen AG, D) verabreicht.

#### Gruppe BOLUS:

Die Narkoseerhaltung der Probanden in dieser Gruppe erfolgte mit 2%igem Xylazin (0,25 mg/kg KGW i. v. bzw. 1,25 ml/100 kg KGW) und Ketamin (1 mg/kg KGW i. v. bzw. 1 ml/100 kg KGW) verdünnt auf 20 ml NaCl als Bolus in einer Mischspritze alle zehn Minuten. Aus Verblindungszwecken erhielten die Probanden dieser Gruppe eine Infusion von 1000 ml NaCl. Die initiale Infusionsrate betrug 2 ml/kg/Std und wurde bei Operationsbeginn um die Hälfte reduziert.

### 3.4.8 Lokalanästhesie und Kastrationsmethode

Nach der unsterilen Waschung des Operationsfeldes mit Chlorhexidinglukonat und Desinfektion mit Alkohol erfolgte mindestens drei Minuten vor dem Zug am ersten Hoden je nach Zugehörigkeit der Gruppe eine beidseitige transskrotale, intratestikuläre Injektion mittels einer Kanüle (18G, 4 cm) von entweder 10 ml Lidocain (Lidocainhydrochlorid 2 % 20 mg/ml, Bela-pharm GmbH & Co. KG, D) oder 10 ml NaCl (Isotone Kochsalzlösung 0,9 %, B. Braun Melsungen AG, D). Der Hautschnitt des Skrotums erfolgte nach steriler Vorbereitung mittels einer Skalpellklinge über eine Länge von etwa sieben Zentimetern. Nach dem Hervorlagern der Hoden mit der sie umgebenden Scheidenhaut wurden die Samenstränge mittels Transfixationsligatur mit resorbierbarem Nahtmaterial (Vicryl 1, Ethicon®, B) ligiert. Im Anschluss erfolgte eine bedeckte Kastration ohne Wundverschluss zunächst des rechten und dann des linken Hodens. Dabei wurden die Hoden nach mindestens zwei-minütigem Quetschen distal der Ligatur mittels Emaskulator nach Serra abgesetzt.

### 3.4.9 Überwachung der Allgemeinanästhesie

Die Überwachung der Allgemeinanästhesie begann ab dem Anschließen der Infusionen und dauerte bis zum Operationsende (= Infusionsende). Alle fünf Minuten erfolgte die Erhebung der Vitalparameter (Herzfrequenz (Schläge/Minute) Atemfrequenz (Atemzüge/Minute)) durch manuelles Auszählen sowie weiterer Parameter, wobei ein einfach beschreibender Score mit 1–3 Punkten Anwendung fand (Tabelle 2).

Tabelle 2: Einfach beschreibender Score zur Erhebung der okulären Reflexe (Lidschluss, Bulbusstellung, Nystagmus), des Schluckakts und des Muskeltonus während der Anästhesie von 49 Hengsten, bei denen die Anästhesie entweder mit Triple-Drip-Dauertropfinfusion oder wiederholter Bolus-Applikation aufrechterhalten wurde.

Vitalparameter		
<b>Herzfrequenz</b>	Schläge/Minute	
<b>Atemfrequenz</b>	Atemzüge/Minute	
Okuläre Reflexe		
<b>Lidschluss</b>	herabgesetzt	1
	vorhanden	2
	spontan	3
<b>Bulbusstellung</b>	medial	1
	zentral	2
	lateral	3
<b>Nystagmus</b>	nicht vorhanden	1
	vorhanden	3
Schluckakt		
<b>Schluckakt</b>	nicht vorhanden	1
	vorhanden	3
Muskeltonus		
<b>Muskeltonus</b>	nicht vorhanden	1
	reduziert	2
	vorhanden	3

#### 3.4.10 Überwachung der Operationsqualität

Für die Beurteilung der Operationsqualität wurde die Reaktion auf den Hautschnitt mittels Ja-Nein-Entscheidung herangezogen.

In fünf minütigen Abständen erfolgte die Evaluierung des Tonus des *M. cremaster* (Tabelle 3). Falls eine eindeutige Zuordnung nicht möglich war, wurden halbe Punkte vergeben.

Tabelle 3: Einfach beschreibender Score zur Erhebung des Tonus des *M. cremaster* während der Anästhesie von 49 Hengsten, bei denen die Anästhesie entweder mit Triple-Drip-Dauertropfinfusion oder wiederholter Bolus-Applikation aufrechterhalten wurde.

Kremastertonus		
Kremastertonus	nicht vorhanden	1
	reduziert	2
	Tonus vorhanden	3
	Hoden nicht vorlagerbar	4

### 3.4.11 Unzureichende Anästhesie- oder Operationsqualität

Eine unzureichende Narkosetiefe lag vor, wenn es zu einer Erhöhung des Muskeltonus auf den chirurgischen Stimulus (Score = 3) kam oder das Pferd schluckte (Score = 3). Die Operationsqualität war als ungenügend zu beurteilen, wenn der Kremastertonus stark erhöht und der Hoden damit nicht vorlagerbar war (Score = 4). Lag mindestens eines dieser Ereignisse vor, erfolgte eine zusätzliche Anästhetika-Applikation. Diese sah wie folgt aus:

#### Gruppe DRIP:

In dieser Gruppe wurde bei unzureichender Narkosetiefe die Infusionsrate kurzzeitig erhöht (maximale Infusionsgeschwindigkeit [„auf Schuss“] für fünf Sekunden pro 100 kg KG). Dies entspricht einem Bolus von 0,2 mg/kg KGW Ketamin, 0,04 mg/kg KGW Xylazin und 5 mg/kg KGW Guaifenesin. Um die Verblindung zu gewährleisten, wurde den Pferden zusätzlich ein Bolus einer Kochsalzlösung (2,5 ml Isotone Kochsalzlösung 0,9 %, B. Braun Melsungen AG, D) verabreicht.

#### Gruppe BOLUS:

Probanden dieser Gruppe erhielten bei unzureichender Narkosetiefe intravenös einen Bolus von 2%igem Xylazin (0,04 mg/kg KGW bzw. 0,2 ml/100 kg KGW) und Ketamin (0,2 mg/kg KGW bzw. 0,2 ml/100 kg KGW) verabreicht in einer Mischspritze. Um die Verblindung zu gewährleisten, wurde die Kochsalzlösungs-Infusionsrate für fünf Sekunden pro 100 kg KGW auf das Maximum erhöht

Lag eine unzureichende Anästhesie- oder Operationsqualität kurz vor der planmäßigen Gabe der Nachinjektion der Erhaltung vor, so wurde diese um maximal eine Minute vorgezogen.

Zeigten die Tiere auch nach zweimaliger Gabe eines Bolus eine unzureichende Anästhesie- oder Operationsqualität oder traten spontane Bewegungen auf, so erhielten die Pferde einen Thiopental-Bolus (1 mg/kg KGW i. v., Trapanal® 2,5g, Inresa Arzneimittel, D).

### 3.4.12 Aufwachphase

Die Aufwachphase fand in den Boxen der Probanden statt und wurde von einem Untersucher bewertet. Dabei wurde die Zeitdauer (Minuten) vom Infusionsende bis

- 1) zur ersten Bewegung
- 2) zum Erreichen der Brustlage
- 3) zum ersten Aufstehversuch und
- 4) zum Erreichen des sicheren Standes

protokolliert.

Außerdem fand zur Beurteilung der Qualität der Aufstehphase die von CLARK-PRICE et al. (2008) publizierte „Recovery Quality Scale“ Anwendung (Tabelle 4). Hierbei handelt es sich um eine 100-Punkte-Skala mit elf Kategorien, wobei elf Punkte eine ideale und 100 Punkte eine sehr schlechte bzw. nicht erfolgreiche Aufstehphase darstellen.

Tabelle 4: "Recovery Quality Scale" nach CLARK-PRICE et al. (2008). Skala zur Bewertung der Aufstehqualität von 49 Hengsten, bei denen die Anästhesie entweder mit Triple-Drip-Dauertropfinfusion oder wiederholter Bolus-Applikation aufrechterhalten wurde. 100-Punkte-Skala mit elf Kategorien (11 = minimale Punktzahl, 100= maximale Punktzahl).

Punkte	Kategorie
<b>Aktivität in Seitenlage (5)</b>	
1	ruhig, gelegentliches Strecken, Anheben des Kopfes
3	angespannt,
5	strampelnd
<b>Aufrichten in Sternallage (10)</b>	
1	sanft, planmäßig
5	überstürzt aber kontrolliert
10	zusammenbrechen, hinfallen
<b>Anzahl der Aufrichtversuche in Sternallage (10)</b>	
1	0-1
3	2
5	3
7	4
8	5
10	>5
<b>Sternalphase (10)</b>	
1	organisierte Pause
3	nicht existent
6	verlängert
7	multiple Sternalphasen
10	starke Bemühungen um Sternalphase aufrecht zu erhalten
<b>Aufstehversuche (10)</b>	
1	planmäßig
3	organisiertes Krabbeln
6	benutzt Wand als Stütze
10	von der Wand abprallend
<b>Standfestigkeit (10)</b>	
1	fast vollständig
3	leicht wackelig
6	hundesitzig bevor Stand erreicht
10	wiederholte Versuche aufgrund von Schwäche

## Material und Methode

---

Anzahl der Aufstehversuche (10)	
1	1
3	2
5	3
7	4
8	5
10	>5
Balance und Koordination (10)	
1	solide
3	moderates Schwanken
5	reflexartig
8	torkelnd
10	fällt wieder hin
Umknicken im Fesselgelenk (5)	
1	nicht zu beobachten
2	nur Hintergliedmaßen - mild
3	nur Hintergliedmaßen - deutlich
4	alle vier Gliedmaßen - moderat
5	exzessiv, verlängert
Gesamteindruck (10)	
1	ruhig
3	ruhig/entschlossen
5	ängstlich
7	konfus, benommen
8	aufgebracht
10	rasend/wild
Aufwachphase Gesamt (10)	
1	ausgezeichnet
3	gut
5	ausreichend
7	mangelhaft
10	ungenügend

### 3.4.13 Verbrauch von Anästhetika

Der Gesamtverbrauch von Xylazin, Ketamin und Thiopental während der Erhaltung der Anästhesie inklusive der zusätzlichen Anästhetika wurde nach Abschluss der Versuche rechnerisch ermittelt. Der angegebene Verbrauch umfasst nicht das für die Prämedikation verwendete Xylazin und nicht das für die Einleitung verwendete Ketamin.

### 3.4.14 Jugularvenen

Die Kathetereinstichstelle, die *V. jugularis* und das umliegende Gewebe wurden nach Entfernen des Venenverweilkatheters regelmäßig untersucht.

### 3.4.15 Postoperativer Schmerz

Sowohl eine Composite Pain Scale (CPS) als auch die Horse Grimace Scale (HGS) wurden 2, 6, 12, 24 und 48 Stunden nach Erreichen des sicheren Standes angewandt. Die Beurteilung des postoperativen Schmerzes anhand der Composite Pain Scale und der Horse Grimace Scale (Live-Scoring) erfolgte durch dieselbe Person (Person 1). Der verblindete Untersucher (Person 1) befand sich dabei zu Beginn der Beobachtung vor der Box des zu untersuchenden Pferdes, sodass dieses sich an die Situation gewöhnen konnte. Soweit möglich, erfolgten die Beobachtungen zunächst von außerhalb der Box. Für die Beurteilung des interaktiven Verhaltens, der physiologischen Parameter und genaueren Evaluierung des Schmerzgesichts war ein Betreten der Box unvermeidlich. Nachdem das Live-Scoring abgeschlossen war, wurden Fotoaufnahmen vom Pferdekopf durch Person 1 angefertigt.

Zudem wurden zu den oben genannten Untersuchungszeiten auch die Katrationswunde und die Kathetereinstichstelle kontrolliert und die Beobachtungen protokolliert.

### 3.4.15.1 Composite Pain Scale (CPS)

Als Grundlage galt die von BUSSIERES et al. (2008) entwickelte Composite Pain Scale. Im Unterschied zu der Originalarbeit wurde in dieser Studie auf die Kategorie *Palpation der schmerzhaften Region* verzichtet, sodass die verwendete Skala zwölf Kategorien umfasst (Tabelle 5). Zunächst wurden die sieben Verhaltensparameter (Aufreten, Schwitzen, Treten unter den Bauch, Scharren, Körperhaltung, Kopfbewegung, Appetit) aus einer gewissen Distanz heraus protokolliert, um das Verhalten der Probanden so wenig wie möglich zu beeinflussen. Im weiteren Verlauf erfolgten das Betreten der Pferdebox und die Beobachtung des interaktiven Verhaltens (Reaktion auf den Beobachter). Im Anschluss daran wurden die physiologischen Parameter (Herzfrequenz, Atemfrequenz, Darmgeräusche und Temperatur) gemessen. Andere Auffälligkeiten wurden separat protokolliert. Alle Parameter wurden mit null bis maximal drei Punkten bewertet und in Bezug auf die physiologischen Parameter wurden zusätzlich die realen Werte dokumentiert.

## Material und Methode

Tabelle 5: Modifizierte Composite Pain Scale nach BUSSIERES et al. (2008). Zusammengesetzte Skala mit 12 Kategorien zur Bewertung der Schmerzhaftigkeit nach Kastration (0 = minimale Punktzahl, 36 = maximale Punktzahl).

Kategorie	Kriterien	Score
<b>Verhalten</b>		
<b>Auftreten</b>	Aufgeweckt, Kopf und Ohren gesenkt, Bewegung ohne Widerwille	<b>0</b>
	Aufgeweckt und aufmerksam, gelegentliches Bewegen des Kopfes, Bewegung ohne Widerwille	<b>1</b>
	Unruhe, gespitzte Ohren, abnormer Gesichtsausdruck, dilatierte Pupillen	<b>2</b>
	Aufgeregt, kontinuierliche Bewegungen, abnormer Gesichtsausdruck	<b>3</b>
<b>Schwitzen</b>	Keine offensichtlichen Anzeichen	<b>0</b>
	Dampf	<b>1</b>
	Körperoberfläche ist feucht, Schweißtropfen sind erkennbar	<b>2</b>
	Exzessives Schwitzen, Wassertropfen fließen ab	<b>3</b>
<b>Treten unter den Bauch</b>	Ruhiges Stehen, kein Treten	<b>0</b>
	Gelegentliches Treten (1-2 mal/5 Minuten)	<b>1</b>
	Frequentes Treten (3-4 mal/5 Minuten)	<b>2</b>
	Exzessives Treten (> 5 mal/5 Minuten), intermittierende Versuche sich hinzulegen und zu wälzen	<b>3</b>
<b>Scharren</b>	Ruhiges Stehen, kein Scharren	<b>0</b>
	Gelegentliches Scharren (1-2 mal/5 Minuten)	<b>1</b>
	Frequentes Scharren (3-4 mal/5 Minuten)	<b>2</b>
	Exzessives Scharren (> 5 mal/5 Minuten), intermittierende Versuche sich hinzulegen und zu wälzen	<b>3</b>
<b>Körperhaltung</b>	Ruhiges Stehen, normales Gehen	<b>0</b>
	Gelegentliche Umverteilung des Gewichts, ggr. Tremor	<b>1</b>
	Entlastende Haltung, abnorme Gewichtsverteilung	<b>2</b>
	Sägebockartige Haltung (Versuche zu Urinieren), Erschöpfung, Muskel Tremor	<b>3</b>
<b>Kopfbewegung</b>	Keine Anzeichen von Unbehagen, Kopf meist aufrecht getragen	<b>0</b>
	Intermittierende Kopfbewegungen (lateral oder vertikal), zur Flanke schauen (1-2/5 Min), Lippe rollen (1-2/5 Min)	<b>1</b>
	Intermittierende und schnelle Kopfbewegungen (lateral oder vertikal), frequentes zur Flanke schauen (3-4/5 Min), Lippe rollen (3-4/5 Min)	<b>2</b>
	Kontinuierliche Kopfbewegungen, exzessives zur Flanke schauen (> 5/5 Min), Lippe rollen (> 5/5 Min)	<b>3</b>

## Material und Methode

<b>Appetit</b>	Frisst Heu vollständig oder darf kein Heu fressen	<b>0</b>
	Zögert Heu zu fressen	<b>1</b>
	Zeigt wenig Interesse an Heu, frisst wenig oder nimmt Heu ins Maul ohne zu kaufen oder zu schlucken	<b>2</b>
	Zeigt weder Interesse, noch frisst es Heu	<b>3</b>
<b>Interaktives Verhalten</b>		
<b>Reaktion auf Beobachter</b>	Ist Menschen gegenüber aufmerksam	<b>0</b>
	Übertriebene Reaktion auf auditorischen Stimulus	<b>1</b>
	Exzessive bis aggressive Reaktion auf auditorischen Stimulus	<b>2</b>
	Stupor, Erschöpfung, keine Reaktion auf auditorischen Stimulus	<b>3</b>
<b>Physiologische Parameter</b>		
<b>Temperatur (°C)</b>	36,9°C - 38,5°C	<b>0</b>
	36,4°C - 36,9°C oder 38,5 - 39,0°C	<b>1</b>
	35,9°C - 36,4°C oder 39,0°C - 39,5°C	<b>2</b>
	35,4°C - 35,9°C oder 39,5°C - 40,0°C	<b>3</b>
<b>Herzfrequenz</b>	24-44 Schläge/Minute	<b>0</b>
	45-52 Schläge/Minute	<b>1</b>
	53-60 Schläge/Minute	<b>2</b>
	> 60 Schläge/Minute	<b>3</b>
<b>Atemfrequenz</b>	8-13 Atemzüge/Minute	<b>0</b>
	14-16 Atemzüge/Minute	<b>1</b>
	17-18 Atemzüge/Minute	<b>2</b>
	> 18 Atemzüge/Minute	<b>3</b>
<b>Darmgeräusche</b>	Normale Motilität	<b>0</b>
	Herabgesetzte Motilität	<b>1</b>
	Keine Motilität	<b>2</b>
	Hypermotilität	<b>3</b>
<b>Gesamtscore (maximal)</b>		<b>36</b>

3.4.15.2 Horse Grimace Scale – Live Scoring

Der Gesichtsausdruck der Probanden wurde mittels Horse Grimace Scale von dem Untersucher (Person 1) aus einer Distanz von 1,5-2 Metern heraus anhand der sechs beschriebenen Facial Action Units erhoben und mit 0 (nicht vorhanden), 1 (moderat vorhanden) oder 2 (offensichtlich vorhanden) bewertet (Tabelle 6).

Tabelle 6: Horse Grimace Scale nach DALLA COSTA et al. (2014) mit sechs Facial Action Units (FAU) zur Bewertung der Schmerzhaftigkeit nach Kastration. Jede FAU wird ihrem Auftreten nach mit 0 (nicht vorhanden), 1 (moderat vorhanden) oder 2 (offensichtlich vorhanden) beurteilt (0 = minimale Punktzahl, 12 = maximale Punktzahl).

Facial Action Units	Ausprägung	Score
<b>Steif nach hinten gerichtete Ohren</b>	nicht ausgeprägt	<b>0</b>
	moderat ausgeprägt	<b>1</b>
	deutlich ausgeprägt	<b>2</b>
<b>Verengung des Lidspalts</b>	nicht ausgeprägt	<b>0</b>
	moderat ausgeprägt	<b>1</b>
	deutlich ausgeprägt	<b>2</b>
<b>Anspannung oberhalb der Augen</b>	nicht ausgeprägt	<b>0</b>
	moderat ausgeprägt	<b>1</b>
	deutlich ausgeprägt	<b>2</b>
<b>Anspannung und hervortreten der Kaumuskulatur</b>	nicht ausgeprägt	<b>0</b>
	moderat ausgeprägt	<b>1</b>
	deutlich ausgeprägt	<b>2</b>
<b>Anspannung des Mauls und hervortretendes „Kinn“</b>	nicht ausgeprägt	<b>0</b>
	moderat ausgeprägt	<b>1</b>
	deutlich ausgeprägt	<b>2</b>
<b>Anspannung der Nüstern und Abflachung des Profils</b>	nicht ausgeprägt	<b>0</b>
	moderat ausgeprägt	<b>1</b>
	deutlich ausgeprägt	<b>2</b>
<b>Gesamtscore (maximal)</b>		<b>12</b>

### 3.4.15.3 Horse Grimace Scale - Fotoaufnahmen

Nach erfolgtem Live-Scoring wurde – um eine eindeutige Zuordnung der Fotos zu dem jeweiligen Pferd zu gewährleisten – ein Foto von der Boxentafel angefertigt, auf der die Nummer des Probanden und der Untersuchungszeitpunkt vermerkt waren. Im weiteren Verlauf erfolgte das Betreten der Pferdebox und es wurden Fotoaufnahmen mittels Fotokamera (Canon® Legria HF G10) vom Pferdekopf aus latero-lateraler Richtung angefertigt. Falls nötig wurden mehrere Fotoaufnahmen pro Pferd gemacht.

### 3.4.15.4 Horse Grimace Scale - Bildauswahl

Initial lagen insgesamt 453 Fotoaufnahmen vor. Eine nicht an der Studie beteiligte Person, die keine Erfahrung mit der Schmerzerkennung bei Pferden hatte, nahm eine Bearbeitung der Fotos vor. Dabei wurden zunächst Fotos von eindeutig minderwertiger Qualität (stark verpixelt, schlechte Ausleuchtung, schlechter Autofokus oder stark verschwommen) und Fotos, auf denen eindeutig nicht alle sechs Facial Action Units zu sehen waren, ausgeschlossen. Im Anschluss wurden die Fotos von der Person in Anlehnung an andere Studien (LANGFORD et al. 2010; DALLA COSTA et al. 2014) so zugeschnitten, dass nur der Kopf und möglichst wenig Hintergrund sichtbar waren. Jedem Foto wurde randomisiert eine Bildnummer zugeordnet, sodass bei der späteren Auswertung keine Rückschlüsse von der Bildnummer auf den Untersuchungszeitraum möglich waren.

### 3.4.15.5 Horse Grimace Scale - Bewertung der Bilder (Person 1)

Die Auswertung erfolgte durch denselben Beobachter (Person 1), welcher auch das Live-Scoring vorgenommen hatte. Insgesamt wurden 311 Fotos mittels HGS ausgewertet, wobei pro Foto die sechs Facial Action Units (FAU) mit jeweils 0 (nicht vorhanden), 1 (moderat vorhanden) oder 2 (deutlich vorhanden) bewertet worden sind. War die Bewertung einer FAU nicht möglich, so wurde dies mit „n. b.“ (nicht beurteilbar) gekennzeichnet. Ebenfalls in Anlehnung an eine andere Studie (DALLA COSTA et al. 2016) erfolgte eine globale Einschätzung der Schmerzhaftigkeit, welche mit 0-3 Punkten bewertet worden ist (0 = kein Schmerz, 1 = milder Schmerz, 2 = moderater Schmerz, 3 = deutlicher Schmerz).

Für die Bewertung des postoperativen Schmerzes zwischen den unterschiedlichen Gruppen zu den fünf Messzeitpunkten anhand der HGS-Gesamtscores sind nur Fotos (n = 172) in Betracht gekommen, bei denen alle sechs FAUs von Person 1 beurteilt werden konnten.

Um die Übereinstimmung des Live-Scorings und des Scorings der Fotos von Person 1 zu bestimmen, wurden nur die Pferde berücksichtigt, von welchen zu allen fünf Messzeitpunkten ein auswertbares Bild zur Verfügung stand (vollständiges Datenset). Lagen mehrere Bilder pro Pferd und Messzeitpunkt vor, so wurde das Bild mit der niedrigsten Bildnummer eingeschlossen.

#### 3.4.15.6 Horse Grimace Scale - Bewertung der Bilder (weitere Gutachter)

Eine Bewertung der Fotos mit vollständigem Datenset erfolgte mittels Horse Grimace Scale (Tabelle 6) durch drei weitere Beobachter (Person 2, Person 3 und Person 4), welche unterschiedliche Erfahrungen in der Schmerzbeurteilung beim Pferd aufweisen (Tabelle 7). Zudem erfolgte die Einschätzung der globalen Schmerzhaftigkeit (0 = kein Schmerz, 1 = milder Schmerz, 2 = moderater Schmerz, 3 = deutlicher Schmerz).

Das Training der Beobachter erfolgte mittels der von DALLA COSTA et al. (2014) publizierten Horse Grimace Scale (Abbildung 1) mit Beschreibungen der sechs Facial Action Units (Tabelle 6). Darüber hinaus hatten die Beobachter die Möglichkeit, ein Training mithilfe einer Smartphone Applikation (Horse Grimace Scale-App) – welche von AWIN WP4 entwickelt und wissenschaftlich validiert wurde – durchzuführen. Diese vermittelte anhand einer Videosequenz den theoretischen Hintergrund (Definition von Schmerz und Relevanz der Schmerzerkennung und Schmerzbeurteilung) und bot die Möglichkeit, ein selbstständiges Training mit der Trainingsfunktion der Applikation zu absolvieren. Die Gesamtdauer der Auswertung (Minuten) wurde protokolliert und anschließend die Dauer der Auswertung pro Foto (Sekunden/Foto) berechnet.

Tabelle 7: In das Live-Scoring (Person 1) und in die Bewertung der Bilder involvierte Personen (Personen 1-4) bei der Bewertung der Schmerzhaftigkeit nach Kastration.

Person	Erfahrung
Person 1 (TÄ 1)	<b>Tierärztin</b> mit viel Pferdeerfahrung Durchführung des <b>Live-Scorings</b>
Person 2 (TÄ 2)	<b>Tierärztin</b> mit viel Pferdeerfahrung und Erfahrung im Scoring von postoperativen Schmerz beim Pferd
Person 3 (Studentin)	<b>Tiermedizinstudentin</b> (im praktischen Jahr) mit viel Pferdeerfahrung
Person 4 (Züchterin)	<b>Züchterin und Reiterin</b> mit viel Pferdeerfahrung

### 3.4.16 Nachsorge

Im Falle einer Verschlechterung des Allgemeinbefindens - einhergehend mit einer erhöhten Körpertemperatur und/oder hochgradigen Wundheilungsstörungen - wurde die medikamentöse Therapie individuell verlängert oder erneut begonnen.

Zudem wurden die Tiere ab dem zweiten Tag nach Kastration ein- bis zweimal täglich für jeweils 10-20 Minuten kontrolliert im Schritt bewegt. Falls notwendig wurde eine Hydrotherapie bei Tieren mit Scrotal- bzw. Präputialödem durchgeführt.

### 3.5 Ethische Erklärung

Alle Probanden dieser Studie wurden auf Wunsch und freiwilliger Basis des Besitzers einer Kastration unterzogen. Bei keinem der Pferde wurde aus Studienzwecken auf eine analgetische Behandlung verzichtet. Die in dieser Studie verwendeten Schmerzskalen sind rein aus Dokumentationszwecken angewendet worden und bildeten keine Grundlage für klinische Entscheidungen. Die Entscheidung bezüglich weiterführender Untersuchungen, der Fortführung der medikamentellen Therapie oder der Gabe zusätzlicher Analgetika oder anderer Medikamente wurde im Einzelfall auf Basis subjektiver klinischer Kriterien von erfahrenen Tierärzten getroffen.

### 3.6 Statistik

Die Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mittels des Statistikprogramms SAS 9.3 (SAS Institute Inc. Cary, USA), wobei ein Signifikanzniveau von 0,05 angenommen wurde. Die graphische Darstellung der Ergebnisse fand mit Hilfe der Software GraphPad PRISM 6 (GraphPad Software, Inc. USA) statt.

Die Annahme auf Normalverteilung der quantitativen Merkmale wurde mittels visueller Beurteilung der qq-plots der Modellresiduen sowie dem Kolmogorov-Smirnov-Test geprüft. In Abhängigkeit von der Verteilungsanalyse sowie der Skalierung der Daten wurden sowohl parametrische als auch nichtparametrische Verfahren benutzt. Gruppenvergleiche bei Scores und nicht normal- bzw. lognormalverteilten Daten wurden mittels Wilcoxon-Two-Sample-Test berechnet.

Für die Prüfung der Altersstufen auf Verteilung der Häufigkeiten zwischen den Gruppen BOLUS und DRIP wurde zusätzlich der Exakte-Test nach Fischer verwendet. Die Prüfung des Zusammenhangs zwischen gewogenem Körpergewicht und geschätztem Körpergewicht (nach der Formel von Carroll und Huntington (1988)) erfolgte mittels linearer Regressionsanalyse.

Der Verlauf der Herz- und Atemfrequenz über die Zeit wurde mittels 3-faktorieller Varianzanalyse für gepaarte Beobachtungen (bis einschließlich zum Messzeitpunkt (MZP) 15 Minuten) bewertet. Die Daten für die Atemfrequenz wurden aufgrund einer rechtsschiefen Verteilung logarithmiert. Für die Betrachtung der Scores für die okulären Reflexe, den Muskeltonus und den Schluckakt über die Zeit wurden die Gruppen zu den einzelnen Messzeitpunkten mittels Wilcoxon-2-Sample-Test verglichen.

Die Anzahl der benötigten Gaben an zusätzlichen Anästhetika wurde mittels Binominaltests zwischen den Gruppen verglichen und die Verteilung der zusätzlichen Anästhetika-Applikationen mittels Chi-Quadrat-Test ( $n > 5$ ) berechnet.

Der Verbrauch an Xylazin und Ketamin, welcher während der Erhaltung der Anästhesie entstanden ist, wurde in Gruppe BOLUS anhand der Anzahl der Erhaltungen und zusätzlichen Xylazin-Ketamin-Gaben berechnet. In Gruppe DRIP wurde aus der Infusionsdauer und Infusionsrate der Verbrauch ermittelt. Anschließend wurde in beiden Gruppen der Verbrauch in mg/kg KGW und mg/kg/Std für jede Gruppe berechnet. Der Thiopental-Verbrauch wurde anhand der benötigten Applikationen bestimmt und für jede Gruppe in mg/kg KGW angegeben.

Zur Untersuchung des postoperativen Schmerzes (CPS, HGS-Live und HGS-Fotos) in Bezug auf Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen zu den verschiedenen Messzeitpunkten wurde der Wilcoxon-Two-Sample-Test angewendet.

Die Übereinstimmung zwischen den HGS-Live Scores und den HGS-Foto-Scores von Person 1 (TÄ 1) (Intra-Rater-Vergleich) wurde mittels gewichtetem Fleiss' Kappa (Anteil der Verteilung der Diagonalwerte unter Berücksichtigung der Abweichungen in den Nebendiagonalen) berechnet, wobei  $\kappa = 1$  die vollständige Übereinstimmung der Gutachter und  $\kappa < 0$  eine zufällige Übereinstimmung anzeigt. Laut einer Einteilung von LANDIS u. KOCH (1977) gelten Werte von  $\kappa \leq 0$  als „schlechte Übereinstimmung“, Werte von  $\kappa$  zwischen 0 und 0,20 als „geringe Übereinstimmung“, Werte von  $\kappa$  zwischen 0,21 und 0,40 als „ausreichende Übereinstimmung“, Werte von  $\kappa$  zwischen 0,41 und 0,60 als „mittelmäßige“ Übereinstimmung“, Werte von  $\kappa$  zwischen 0,61 und 0,80 als „starke Übereinstimmung“ und Werte von  $\kappa$  zwischen 0,81 und 1,00 als fast vollständige bzw. vollständige Übereinstimmung". Die interne Symmetrie der Abweichungen der Nebendiagonalen wurde mittels Bowker-Tests (modifizierter McNemar-Test für  $\geq 3 \times 3$ -Tafel) berechnet. Der Vergleich der Beurteilung der Fotos sowie der globalen Einschätzung des Schmerzes zwischen

den vier Beobachtern (Inter-Rater-Vergleich) erfolgte ebenfalls mittels gewichtetem Fleiss' Kappa und Bowker-Tests.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Probanden

Die Einteilung der 49 Probanden in die jeweilige Gruppe, ebenso wie das Alter, das gewogene Gewicht sowie die Messungen von Brustumfang und Körperlänge und das daraus ermittelte Gewicht sind in Anhang 1 aufgeführt.

#### 4.1.1 Alter

Den Großteil der Probanden stellten in allen Gruppen 3-jährige Tiere. Die Verteilung des Alters auf die Gruppen ist in Anhang 2 dargestellt.

Es gab bezüglich des Alters der Probanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen DRIP und BOLUS sowie DRIP<sub>Lido</sub> und DRIP<sub>NaCl</sub>. Ein Tier der Gruppe BOLUS<sub>Lido</sub> war bereits acht Jahre alt, was zu einem signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen BOLUS<sub>Lido</sub> und BOLUS<sub>NaCl</sub> geführt hat (Tabelle 8).

#### 4.1.2 Gewicht

Das exakte Gewicht der Probanden wurde mithilfe einer Waage ermittelt. Dies war bei drei Probanden (Nr. 19, 21, 22) nicht möglich, sodass bei diesen Tieren von einem Gewicht von etwa 550 kg (dem Mittelwert aller anderen Pferde) ausgegangen wurde. Es konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Gewichts gesehen werden (Tabelle 8).

Zudem erfolgte eine Schätzung des Gewichts mithilfe der Gleichung nach CARROLL u. HUNTINGTON (1988). Die dazu nötige Vermessung war bei zwei Probanden (Nr. 36 und Nr. 38) nicht möglich. Die lineare Regressionsbeziehung beider Methoden zur Bestimmung des Körpergewichts ergab ein Bestimmtheitsmaß von  $R^2 = 0,3761$  ( $p < 0,0001$ ) (Abbildung 2). Die mittlere Differenz zwischen gewogenem und gemessenem Körpergewicht lag bei  $37,30 \pm 40,04$  kg, sodass ein Großteil der mittels Waage ermittelten Gewichte durch die Formel nach CARROLL u. HUNTINGTON (1988) unterschätzt wurden ( $p < 0,0001$ ).

## Ergebnisse

Tabelle 8: Alter und Gewicht der Probanden.

Dargestellt ist jeweils der Median (Minimum-Maximum) des Alters (Jahre) und des Gewichts (kg KGW) der 49 Hengste, bei denen die Anästhesie entweder mit Triple-Drip-Dauertropfinfusion (DRIP) oder wiederholter Bolus-Applikation (BOLUS) aufrechterhalten wurde und bei denen eine intratestikuläre Applikation von Lidocain (Lido) oder Kochsalzlösung (NaCl) erfolgte. Anzahl der Pferde pro Gruppe: BOLUS: n = 24, DRIP: n = 25, BOLUSLido: n = 12, BOLUSNaCl: n = 12, DRIPLido: n = 12, DRIPNaCl: n = 13

p < 0,05 entspricht einem signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

	<b>BOLUS</b>	<b>DRIP</b>	<b>BOLUSLido</b>	<b>BOLUSNaCl</b>	<b>DRIPLido</b>	<b>DRIPNaCl</b>
<b>Alter</b>	3 (2-8)	3 (2-4)	3 (2-8)	3 (2-3)	3 (2-3)	3 (2-4)
p =	0,4464		0,0415		0,4429	
<b>Gewicht</b>	555 (460-625)	540 (430-627)	561,5 (460-610)	547 (500-625)	540 (430-627)	546,8 (455-623)
p =	0,4661		0,5061		0,8702	

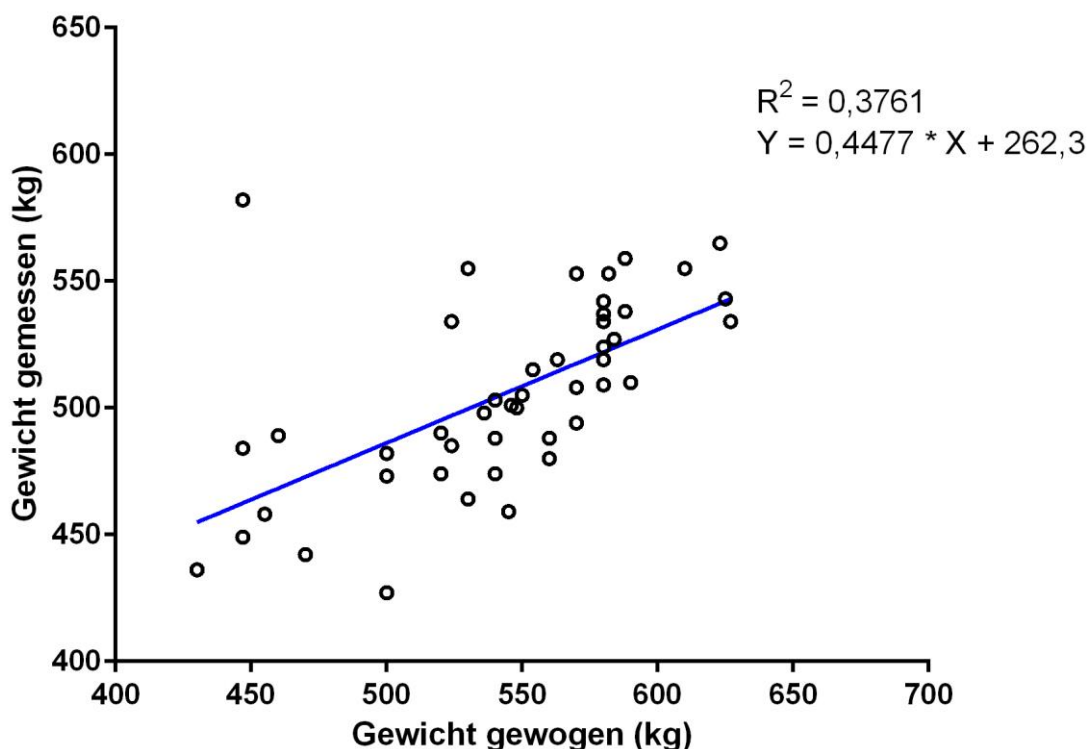


Abbildung 2: Lineare Regressionsbeziehung zwischen dem mittels Waage ermitteltem Körpergewicht (kg) und der Schätzung des Gewichts mithilfe der Gleichung nach CARROLL und HUNTINGTON (1988). Des Weiteren ist das errechnete Bestimmtheitsmaß ( $R^2$ ) aufgeführt.

Dargestellt sind Daten von 49 Hengsten, bei denen die Anästhesie entweder mit Triple-Drip-Dauertropfinfusion (DRIP) oder wiederholter Bolus-Applikation (BOLUS) aufrechterhalten wurde und bei denen eine intratestikuläre Applikation von Lidocain (Lido) oder Kochsalzlösung (NaCl) erfolgte.

#### 4.1.3 Klinische Allgemeinuntersuchung und andrologische Untersuchung

Alle 49 Probanden wiesen Vitalparameter (Herzfrequenz, Atemfrequenz, Rektaltemperatur) im physiologischen Normbereich auf (Anhang 3). Insgesamt wurden 47 Hengste ASA 1 klassifiziert. Ein Tier (Pferd Nr. 9: Gruppe BOLUSNaCl) fiel mit einem holosystolischen Herzgeräusch Grad 3/5 auf (ASA 2), ein weiterer Proband (Pferd Nr. 22: Gruppe BOLUSLido) hatte ein endsystolisches Herzgeräusch Grad 2-3/5 (ASA 2). Die Jugularvenen aller Hengste waren gut anstaubar mit zügigem Abfluss. Bei allen 49 Probanden waren beide Hoden vollständig ins Skrotum abgestiegen.

#### 4.1.4 Verhaltensuntersuchung

Tiere, mit abweichendem Verhaltensmuster vom Normalverhalten („ruhig und aufmerksam“) sind in Tabelle 9 dargestellt

Tabelle 9: Probanden mit abweichendem Verhaltensmuster

Dargestellt sind die Probanden (n = 12), bei denen abweichende Verhaltensmuster vom Normalverhalten („ruhig und aufmerksam“) im Rahmen der Narkosevoruntersuchung festgestellt wurden.

Pferd Nr.	Gruppe	Lidocain	HF (Schläge/Min)	AF (Atemzüge/Min)	Temperatur (°C)	Verhalten
4	Bolus	Lido	40	16	37,8	nervös
6	Drip	ohne	32	16	37,2	nervös
7	Drip	Lido	36	16	37,9	ruhig, wehrhaft beim VWK legen
8	Bolus	ohne	36	12	37,1	etwas ängstlich
13	Bolus	Lido	40	16	n. m.	ausgeprägtes Hengstverhalten
20	Bolus	ohne	36	16	37,8	etwas nervös
21	Drip	Lido	40	12	37,7	etwas nervös
26	Drip	ohne	36	12	37,4	verhaltensauffällig, scharren, treten gegen die Wand
32	Drip	ohne	32	12	37,9	ausgeprägtes Hengstverhalten
38	Bolus	ohne	36	14	37,9	sehr wehrhaft, tritt gezielt
39	Drip	Lido	40	12	38,0	etwas misstrauisch
40	Drip	ohne	36	12	37,7	etwas misstrauisch

## 4.2 Anästhesie

### 4.2.1 Prämedikation und Einleitung

Bei allen 49 Hengsten war der Sedierungsgrad als gut zu beurteilen. Die Dauer von der Prämedikation bis zur Narkoseeinleitung betrug durchschnittlich  $3,6 \pm 1,2$  Minuten. Die Induktion der Allgemeinanästhesie war als sehr gut zu beurteilen. Ein Pferd aus Gruppe DRIPLido (Pferd Nr. 7) ging mittelgradig unkoordiniert nieder und ein weiteres Tier (Pferd Nr. 38; Gruppe BOLUSNaCl) zeigte eine kurze Exzitationsphase nach der Induktion. Von der Verabreichung der Induktion bis zum Anschließen der Infusion dauerte es im Mittel  $2,1 \pm 0,7$  Minuten und bis zum Operationsbeginn vergingen durchschnittlich weitere  $5,1 \pm 1,2$  Minuten.

### 4.2.2 Dauer der Anästhesie

Die Gesamtdauer der Aufrechterhaltung der Anästhesie (von der Einleitung bis zum Operationsende) war in Gruppe DRIP kürzer als in Gruppe BOLUS. Sowohl in Gruppe BOLUS als auch in Gruppe DRIP konnte in den Gruppen mit intratestikulärer Applikation von Lidocain eine Minderung der Anästhesiedauer beobachtet werden. Die Anästhesiedauer war in Gruppe BOLUSNaCl signifikant ( $p = 0,0492$ ) länger als in Gruppe DRIPNaCl (Tabelle 10).

Tabelle 10: Dauer der Anästhesie

Dargestellt ist jeweils der Median (Minimum-Maximum) der Dauer der Anästhesie (Minuten) von 49 Hengsten, bei denen die Anästhesie entweder mit Triple-Drip-Dauertropfinfusion (DRIP) oder wiederholter Bolus-Applikation (BOLUS) aufrechterhalten wurde und bei denen eine intratestikuläre Applikation von Lidocain (Lido) oder Kochsalzlösung (NaCl) erfolgte. Anzahl der Pferde pro Gruppe: BOLUS:  $n = 24$ , DRIP:  $n = 25$ , BOLUSLido:  $n = 12$ , BOLUSNaCl:  $n = 12$ , DRIPLido:  $n = 12$ , DRIPNaCl:  $n = 13$

$p < 0,05$  entspricht einem signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

	<b>BOLUS</b>	<b>DRIP</b>	<b>BOLUSLido</b>	<b>BOLUSNaCl</b>	<b>DRIPLido</b>	<b>DRIPNaCl</b>
<b>Dauer (Min)</b>	23,5 (18-49)	21 (16-33)	22 (18-49)	24,5 (20-35)	20 (16-33)	22 (16-30)
<b>p =</b>	0,0618		0,2844		0,6612	

#### 4.2.3 Aufrechterhaltung der Anästhesie (Gruppe BOLUS)

Die Zeitabstände von der Induktion bis zur ersten Erhaltung der Anästhesie und zwischen den Erhaltungen für die Gruppe BOLUS sind in Tabelle 11 dargestellt. Die Anzahl der notwendigen Injektionen zur Erhaltung ist in Abbildung 3 zu sehen. Bei einem Probanden (Pferd Nr. 4) aus Gruppe BOLUSLido war das Umlagern des Pferdes nötig, da der Samenstrang nicht fixierbar war, sodass eine vierte Erhaltung verabreicht wurde. Die Nachinjektion zur Erhaltung wurde in Gruppe BOLUSNaCl häufiger vorgezogen als in Gruppe BOLUSLido (Tabelle 11).

Bei zwei Pferden kam es zu fehlerhaften Applikationen. Hierzu zählten eine zu späte Applikation der dritten Erhaltung nach 11 Minuten (Pferd Nr. 1) sowie eine zu frühe Applikation der zweiten Erhaltung fünf Minuten (Pferd Nr. 25).

Tabelle 11: Aufrechterhaltung der Anästhesie in Gruppe BOLUS (n =24)

Dargestellt sind Zeitabstände (Minuten) als Median (Minimum-Maximum) von der Induktion bis zur ersten Erhaltung und zwischen den Erhaltungen) von 24 Hengsten, bei denen die Anästhesie mit wiederholter Bolus-Applikation (BOLUS) aufrechterhalten wurde und bei denen eine intratestikuläre Applikation von Lidocain (Lido) oder Kochsalzlösung (NaCl) erfolgte. Anzahl der Pferde pro Gruppe: BOLUS: n = 24, BOLUSLido: n = 12, BOLUSNaCl: n = 12.

Zusätzlich ist die Anzahl (n) der Tiere, bei denen eine Nachinjektion zur Erhaltung vorgezogen wurde, dargestellt.

	<b>BOLUS</b>	<b>BOLUSLido</b>	<b>BOLUSNaCl</b>
<b>Erste Erhaltung (Min)</b>	10 (9-10)	10 (9-10)	10 (9-10)
vorgezogen n =	8	3	5
<b>Zweite Erhaltung (Min)</b>	10 (5-10)	10 (5-10)	10 (9-10)
vorgezogen n =	2	0	2
<b>Dritte Erhaltung (Min)</b>	10 (9-11)	9,5 (9-10)	10,5 (10-11)
vorgezogen n =	1	1	/
<b>Vierte Erhaltung (Min)</b>	10 (10-10)	10 (10-10)	/
vorgezogen n =	/	/	/

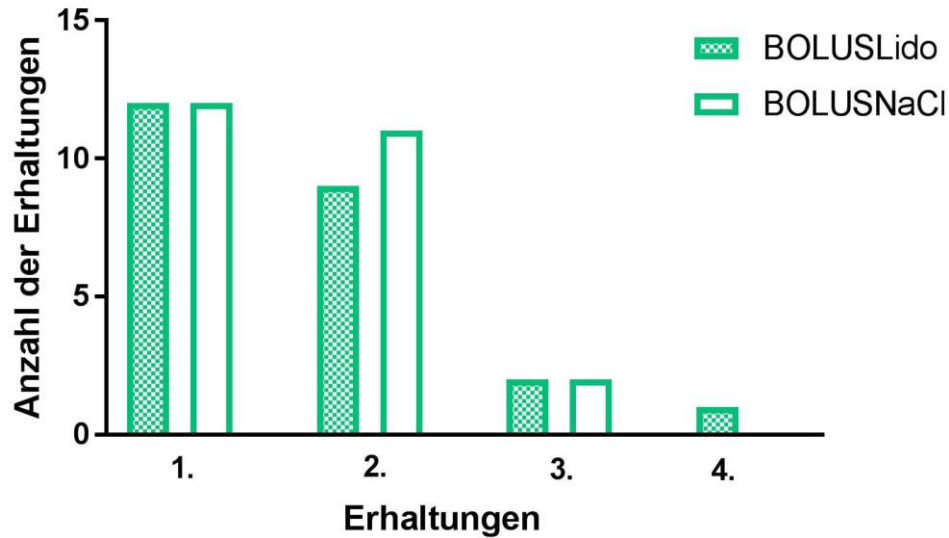


Abbildung 3: Anzahl der benötigten Erhaltungen in Gruppe BOLUS

Dargestellt ist die Anzahl der benötigten Nachinjektionen zur Erhaltung (1.-4.) der Anästhesie in Gruppe BOLUS (n = 24). Innerhalb der Gruppe sind Tiere, die Lidocain intratestikulär erhalten haben in der gemusterten Säule (BOLUSLido: n = 12) und Tiere, die Kochsalz (BOLUSNaCl: n = 12) erhalten haben, in der transparenten Säule dargestellt.

#### 4.2.4 Vitalparameter

Aufgrund der unterschiedlichen Anästhesiedauer lag nur zu den Messzeitpunkten 0-15 Minuten von allen 49 Probanden eine statistisch vergleichbare Anzahl an Daten vor.

##### 4.2.4.1 Herzfrequenz

Der Median der gemessenen Herzfrequenzen während der Anästhesie unterschied sich zwischen den Gruppen nicht signifikant (Tabelle 12). Bei Betrachtung des Verlaufs über die Zeit gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ( $p = 0,1692$ ), jedoch bestand in Gruppe BOLUS eine Interaktion zwischen Gruppe und Messzeitpunkt. Es kam zu einer signifikanten ( $p = 0,0005$ ) Zunahme der Herzfrequenz zum Messzeitpunkt 15 gegenüber den vorherigen Messzeitpunkten (Abbildung 4). Wie in Abbildung 4 zu erkennen, nahm die Herzfrequenz zu den Messzeitpunkten 25 (n = 8) und 35 (n = 3) erkennbar zu. In Gruppe DRIP war zum Messzeitpunkt 20 (n = 16) eine Zunahme der Herzfrequenz gegenüber den vorherigen Messzeitpunkten zu verzeichnen. In den Gruppen mit intratestikulärer Injektion von Lidocain ergaben sich gegenüber der Kochsalz-Gruppe über die Zeit gesehen keine statistisch signifikanten Änderungen der Herzfrequenz.

## Ergebnisse

Tabelle 12: Herz- und Atemfrequenz der Probanden

Dargestellt ist jeweils der Median (Minimum-Maximum) der (Minuten) Herzfrequenz (Schläge/Min) und Atemfrequenz (Atemzüge/Min) von 49 Hengsten, bei denen die Anästhesie entweder mit Triple-Drip-Dauertropfinfusion (DRIP) oder wiederholter Bolus-Applikation (BOLUS) aufrechterhalten wurde und bei denen eine intratestikuläre Applikation von Lidocain (Lido) oder Kochsalzlösung (NaCl) erfolgte. Anzahl der Pferde pro Gruppe: BOLUS: n = 24, DRIP: n = 25, BOLUSLido: n = 12, BOLUSNaCl: n = 12, DRIPLido: n = 12, DRIPNaCl: n = 13  
 $p < 0,05$  entspricht einem signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

	BOLUS	DRIP	BOLUSLido	BOLUSNaCl	DRIPLido	DRIPNaCl
<b>Herzfrequenz (Schläge/Min)</b>	28 (20-44)	28 (20-36)	28 (24-44)	28 (20-40)	28 (20-36)	28 (20-36)
p =	0,1829		0,6855		0,3132	
<b>Atemfrequenz (Atemzüge/Min)</b>	8 (4-20)	8 (4-20)	8 (4-20)	8 (4-16)	8 (4-16)	8 (4-20)
p =	0,1404		0,6851		0,1337	

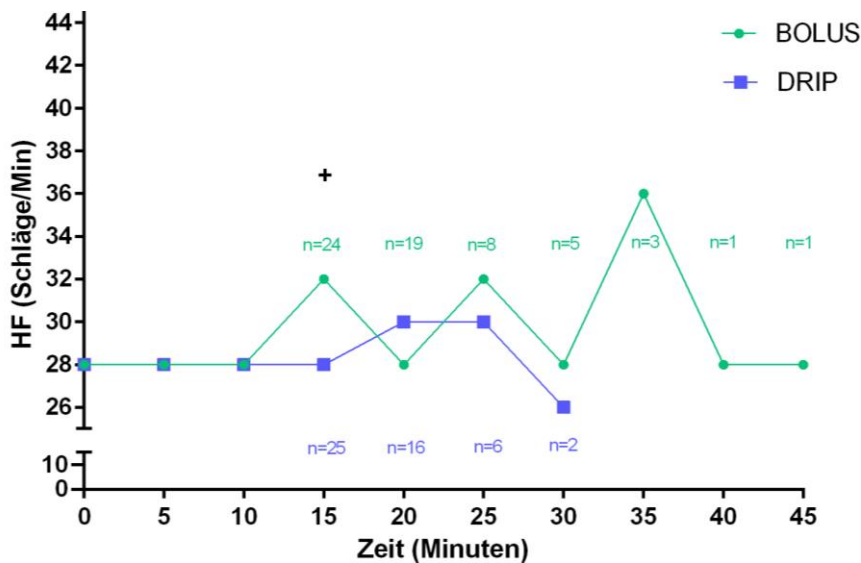


Abbildung 4: Herzfrequenz über die Zeit während der Anästhesie

Dargestellt ist jeweils der Median der Herzfrequenz (Schläge/Min) von 49 Hengsten, bei denen die Anästhesie entweder mit Triple-Drip-Dauertropfinfusion (DRIP) oder wiederholter Bolus-Applikation (BOLUS) aufrechterhalten wurde (grün = BOLUS, blau = DRIP). n = Anzahl der Probanden  
 + = signifikanter Unterschied ( $p < 0,05$ ) in Gruppe BOLUS zu den vorherigen Messzeitpunkten

#### 4.2.4.2 Atemfrequenz

Die Atemfrequenz unterschied sich im Vergleich zwischen den Gruppen nicht signifikant während der Anästhesie (Tabelle 12). Bei Betrachtung des Verlaufs über die Zeit gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen BOLUS und DRIP bis zum Messzeitpunkt von 15 Minuten ( $p = 0,6484$ ) (Abbildung 5).

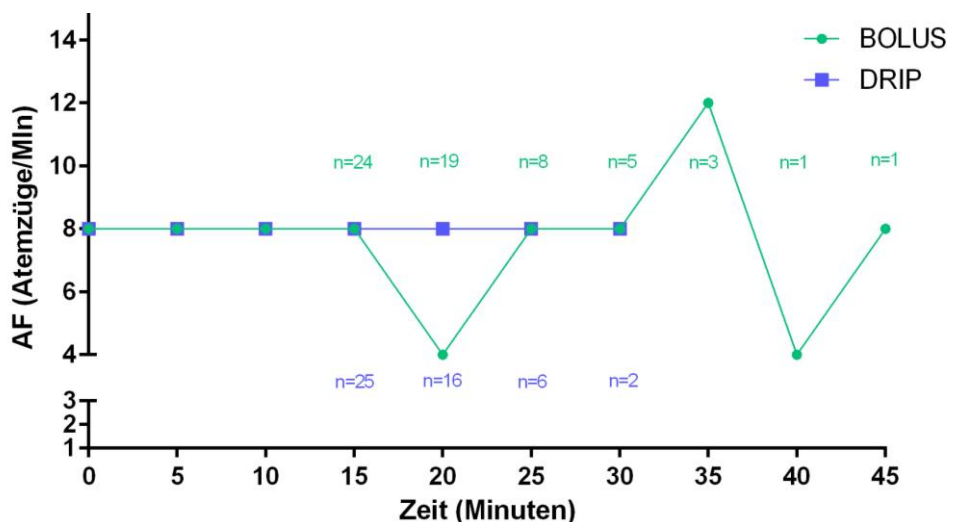


Abbildung 5: Atemfrequenz (Atemzüge/Minute) über die Zeit während der Anästhesie

Dargestellt ist jeweils der Median der Atemfrequenz (Atemzüge/Min) von 49 Hengsten, bei denen die Anästhesie entweder mit Triple-Drip-Dauertropfinfusion (DRIP) oder wiederholter Bolus-Applikation (BOLUS) aufrechterhalten wurde (grün = BOLUS, blau = DRIP). n = Anzahl der Probanden

#### 4.2.5 Okuläre Reflexe, Schluckakt und Muskeltonus

Aufgrund der unterschiedlichen Anästhesiedauer lag nur zu den Messzeitpunkten 0-15 Minuten von allen 49 Probanden eine statistisch vergleichbare Anzahl an Daten vor.

Sowohl in Gruppe BOLUS als auch in Gruppe DRIP war der Bulbus überwiegend in zentraler Position (Tabelle 13). Der Lidschluss war in allen Gruppen vorhanden (Score = 2) und unterschied sich nicht signifikant in den Gruppen (Tabelle 13). Bei den Tieren in der Gruppe BOLUS war insgesamt signifikant ( $p = 0,0037$ ) häufiger ein Nystagmus vorhanden als in Gruppe DRIP (Tabelle 13), wohingegen die Unterschiede zwischen den Gruppen BOLUSLido und BOLUSNaCl sowie DRIPLido und DRIPNaCl nicht statistisch signifikant waren. Bei keinem der 49 Probanden konnte ein aktives Schlucken beobachtet werden.

Der Muskeltonus, welcher bei jedem Pferd an der Halsmuskulatur überprüft wurde, war in Gruppe BOLUS deutlicher vorhanden als in Gruppe DRIP. Innerhalb beider

## Ergebnisse

Gruppen zeigten Tiere, die intratestikulär Lidocain erhalten hatten, einen signifikant niedrigeren Score als Probanden der Kochsalzgruppe (Tabelle 13).

Tabelle 13: Okuläre Reflexe, Schluckakt und Muskeltonus

Dargestellt ist jeweils der Median (Minimum-Maximum) der okulären Reflexe, des Schluckakt und des Muskeltonus von 49 Hengsten, bei denen die Anästhesie entweder mit Triple-Drip-Dauertropfinfusion (DRIP) oder wiederholter Bolus-Applikation (BOLUS) aufrechterhalten wurde und bei denen eine intratestikuläre Applikation von Lidocain (Lido) oder Kochsalzlösung (NaCl) erfolgte. Anzahl der Pferde pro Gruppe: BOLUS: n = 24, DRIP: n = 25, BOLUSLido: n = 12, BOLUSNaCl: n = 12, DRIPLido: n = 12, DRIPNaCl: n = 13

p < 0,05 entspricht einem signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

Legende: Bulbusstellung: 1 = medial, 2 = zentral, 3 = lateral; Lidschluss: 1 = herabgesetzt, 2 = vorhanden, 3 = spontan; Nystagmus: 1 = nicht vorhanden, 3 = vorhanden; Muskeltonus: 1 = nicht vorhanden, 2 = reduziert, 3 = vorhanden; Schluckakt: 1 = nicht vorhanden, 3 = vorhanden

	BOLUS	DRIP	BOLUSLido	BOLUSNaCl	DRIPLido	DRIPNaCl
<b>Bulbusstellung</b>	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)
p =	0,0264		0,7289		0,4672	
<b>Lidschluss</b>	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)
p =	0,5728		0,2294		0,0513	
<b>Nystagmus</b>	3 (1-3)	1 (1-3)	3 (1-3)	1 (1-3)	1 (1-3)	1 (1-3)
p =	0,0037		0,1433		0,1293	
<b>Muskeltonus</b>	1,75 (1-3)	1 (1-2)	1 (1-2,5)	2 (1-3)	1 (1-2)	2 (1-2)
p =	0,1751		0,0354		0,0065	
<b>Schluckakt</b>	1 (1-1)		1 (1-1)		1 (1-1)	
p =	1,0000		1,0000		1,0000	

### 4.3 Operation

Die Dauer vom Operationsbeginn bis zum Hervorlagern des ersten Hodens war in Gruppe BOLUS mit im Median 1 (1-3) Minuten und Gruppe DRIP mit 1 (1-2) Minuten vergleichbar ( $p = 0,6784$ ). Auch innerhalb von Gruppe BOLUS ( $p = 0,3586$ ) und Gruppe DRIP ( $p = 0,9906$ ) gab es keine Unterschiede.

Vom Operationsbeginn bis zum Hervorlagern des zweiten Hodens vergingen in Gruppe BOLUS 9 (5-18) Minuten und in Gruppe DRIP 8 (5-14) Minuten ( $p = 0,0202$ ). In Gruppe BOLUSLido dauerte es bis zum Hervorlagern des zweiten Hodens 9 (5-18) Minuten und in BOLUSNaCl 10 (6-14) Minuten. In Gruppe DRIPLido konnte der zweite Hoden früher hervorgelegt werden (6,5 (5-10) Minuten) als in Gruppe DRIPNaCl (8 (5-14) Minuten).

#### 4.3.1 Dauer der Operation

Die Operationsdauer war in Gruppe DRIP kürzer als in Gruppe BOLUS. In beiden Gruppen war die Operationsdauer bei Pferden, welche eine intratestikuläre Lidocain-Applikation erhalten haben, kürzer als in der jeweiligen Kochsalz-Gruppe (Tabelle 14).

Tabelle 14 Dauer der Operation

Dargestellt ist jeweils der Median (Minimum-Maximum) Operationsdauer (Min) von 49 Hengsten, bei denen die Anästhesie entweder mit Triple-Drip-Dauertropfinfusion (DRIP) oder wiederholter Bolus-Applikation (BOLUS) aufrechterhalten wurde und bei denen eine intratestikuläre Applikation von Lidocain (Lido) oder Kochsalzlösung (NaCl) erfolgte. Anzahl der Pferde pro Gruppe: BOLUS:  $n = 24$ , DRIP:  $n = 25$ , BOLUSLido:  $n = 12$ , BOLUSNaCl:  $n = 12$ , DRIPLido:  $n = 12$ , DRIPNaCl:  $n = 13$   
 $p < 0,05$  entspricht einem signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

	<b>BOLUS</b>	<b>DRIP</b>	<b>BOLUSLido</b>	<b>BOLUSNaCl</b>	<b>DRIPLido</b>	<b>DRIPNaCl</b>
<b>Dauer (Min)</b>	16 (11-39)	14 (10-25)	14 (12-39)	18 (13-27)	14 (10-25)	15 (10-22)
<b>p =</b>	0,0987		0,2449		0,8054	

#### 4.3.2 Operationsqualität

Keiner der 49 Probanden zeigte zu Beginn der Kastration eine Reaktion auf den Hautschnitt. Der Median des Scores für den Kremastertonus betrug in Gruppe

BOLUS 3 (1-4) und in Gruppe DRIP 2 (1-4) und war somit in Gruppe DRIP signifikant ( $p < 0,0001$ ) niedriger als in Gruppe BOLUS.

Wie in Abbildung 6: Kremastertonus zu erkennen, lag der Median des Scores für den Tonus des *M. cremaster* in Gruppe BOLUSLido bei 2 (1-4) und in Gruppe BOLUSNaCl bei 3,5 (1-4) ( $p < 0,0001$ ). In Gruppe DRIPLido betrug der Median der Scores für den Kremastertonus 1,25 (1-4) und war damit signifikant ( $p = 0,0022$ ) niedriger als in Gruppe DRIPNaCl (2 [1-4]).

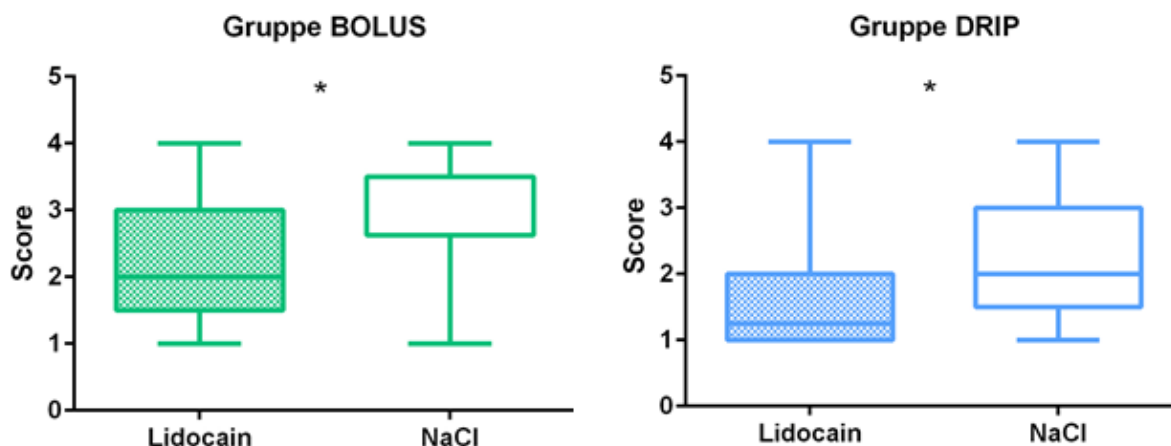


Abbildung 6: Kremastertonus

Dargestellt als Boxes und Whiskers ist der Kremastertonus als Median (Minimum-Maximum) von 49 Pferden, bei denen die Anästhesie entweder mit Triple-Drip-Dauertropfinfusion (DRIP = blau) oder wiederholter Bolus-Applikation (BOLUS = grün) aufrechterhalten wurde und bei denen eine intratestikuläre Applikation von Lidocain (Lido = gemusterte Box) oder Kochsalzlösung (NaCl = transparente Box) erfolgte. Anzahl der Pferde pro Gruppe: BOLUS:  $n = 24$ , DRIP:  $n = 25$ , BOLUSLido:  $n = 12$ , BOLUSNaCl:  $n = 12$ , DRIPLido:  $n = 12$ , DRIPNaCl:  $n = 13$

Legende: 1 = nicht vorhanden, 2 = reduziert, 3 = Tonus vorhanden, 4 = Hoden nicht vorlagerbar,

\* = signifikanter Unterschied ( $p < 0,05$ ) zwischen den Gruppen

#### 4.4 Unzureichende Anästhesie und Operationsqualität

Eine Intervention bei unzureichender Anästhesie- und/oder Operationsqualität im Sinne einer zusätzlichen Applikation von Anästhetika war in Gruppe BOLUS bei 15 von 24 Pferden (62,5 %) und in Gruppe DRIP bei 13 von 25 Pferden (52 %) notwendig.

##### 4.4.1 Zusätzliches Xylazin-Ketamin und Xylazin-Ketamin-Guaifenesin

In Gruppe BOLUS waren insgesamt 20 zusätzliche Xylazin-Ketamin- und in Gruppe DRIP 17 Xylazin-Ketamin-Guaifenesin-Gaben notwendig. In Gruppe BOLUSLido wurde zusätzliches Xylazin-Ketamin insgesamt viermal verabreicht, wohingegen in

Gruppe BOLUSNaCl mit insgesamt 16 Gaben signifikant ( $p = 0,0118$ ) mehr Applikationen notwendig waren. Gruppe DRIPNaCl benötigte mit 13 Applikationen circa dreimal mehr zusätzliches Xylazin-Ketamin-Guaifenesin als Gruppe DRIPLido mit vier Gaben ( $p = 0,0490$ ) (Abbildung 7).

In Bezug auf die Verteilung der zusätzlichen Anästhetika-Gaben erhielten in Gruppe BOLUS 14 Pferde eine zusätzliche Applikation von Xylazin-Ketamin und in Gruppe DRIP elf Pferde eine zusätzliche Applikation von Xylazin-Ketamin-Guaifenesin ( $p = 0,3157$ ). Eine zweite Gabe zusätzlicher Anästhetika war in beiden Gruppen bei jeweils sechs Pferden notwendig ( $p = 0,9351$ ).

In der Gruppe BOLUS lag bei 19 von 20 Applikationen ein nicht ausreichend vorzulagernder Hoden (Kremaster-tonus = 4) zugrunde und in einem Fall war ein erhöhter Muskeltonus (Score = 3) zu verzeichnen. In der Gruppe DRIP lag bei 14 von 17 Applikationen ein nicht ausreichend vorzulagernder Hoden (Kremaster-tonus = 4) vor. Einmal war ein erhöhter Muskeltonus (Score = 3) zu verzeichnen.

### 4.4.2 Thiopental

In Gruppe BOLUS waren insgesamt 15 und in Gruppe DRIP acht Thiopental-Applikationen notwendig.

Thiopental-Gaben wurden in Gruppe BOLUSLido viermal und in Gruppe BOLUSNaCl elfmal vorgenommen ( $p = 0,1185$ ). In Gruppe DRIPNaCl waren insgesamt acht Applikationen notwendig, wohingegen in Gruppe DRIPLido kein einziges Pferd Thiopental benötigte ( $p = 0,0078$ ) (Abbildung 7).

In Bezug auf die Verteilung der Thiopental-Applikationen erhielten in Gruppe BOLUS elf Pferde und in Gruppe DRIP fünf Pferde einmalig Thiopental ( $p = 0,0539$ ). Eine zweite Thiopental-Gabe war in Gruppe BOLUS bei vier Pferden und in Gruppe DRIP bei zwei Pferden notwendig ( $p = 0,4174$ ). Ein Pferd in Gruppe DRIP benötigte aufgrund von spontanen Bewegungen auf einen chirurgischen Stimulus hin eine dritte Thiopental-Applikation.

Bei acht von insgesamt 15 Thiopental-Gaben in Gruppe BOLUS lag ein nicht ausreichend vorzulagernder Hoden (Kremaster-tonus = 4) zugrunde. Thiopental wurde fünfmal verabreicht, da sich ein Pferd bewegte. In Gruppe DRIP waren sechs von acht Thiopental-Gaben auf eine Bewegung und zwei Thiopental-Gaben auf eine unzureichende Operationsqualität (Kremaster-tonus = 4) zurückzuführen.

## Ergebnisse

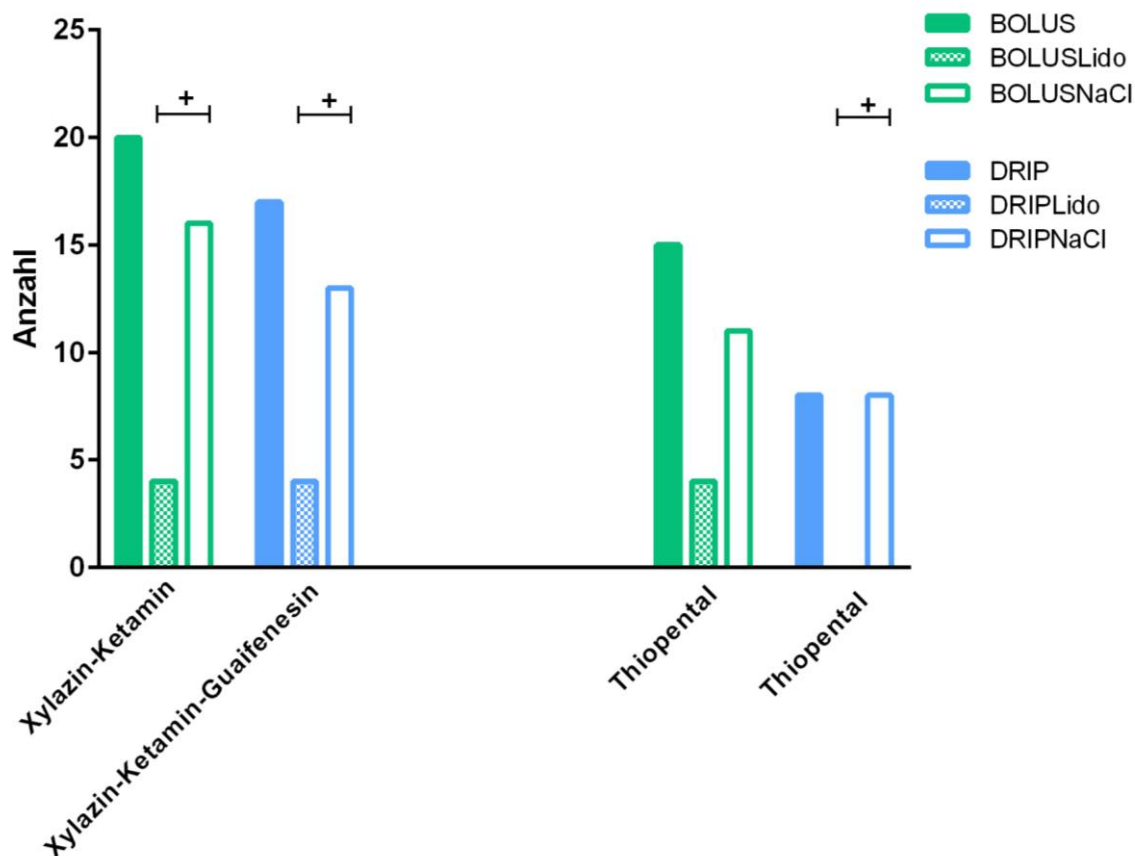


Abbildung 7: Gesamtanzahl der zusätzlich benötigten Anästhetika

Dargestellt ist die Gesamtanzahl der benötigten zusätzlichen Anästhetika (Xylazin, Ketamin, Thiopental) während der Erhaltung der Anästhesie von 49 Pferden, die entweder mit Triple-Drip-Dauertropfinfusion (DRIP = blau) oder wiederholter Bolus-Applikation (BOLUS = grün) aufrechterhalten wurde und bei denen eine intratestikuläre Applikation von Lidocain (Lido = gemusterte Säule) oder Kochsalzlösung (NaCl = transparente Säule) erfolgte. Anzahl der Pferde pro Gruppe: BOLUS: n = 24, DRIP: n = 25, BOLUSLido: n = 12, BOLUSNaCl: n = 12, DRIPLido: n = 12, DRIPNaCl: n = 13

+ = signifikanter Unterschied ( $p < 0,05$ ) zwischen Lido- und NaCl-Injektion innerhalb einer der Gruppen BOLUS und DRIP.

### 4.5 Gesamtverbrauch von Medikamenten

#### 4.5.1 Xylazin

Der Median des Verbrauchs an Xylazin in Gruppe BOLUS lag bei 0,55 mg/kg KGW (1,3 mg/kg/Std) und war signifikant ( $p < 0,0001$ ) grösser als in Gruppe DRIP (0,24 mg/kg KGW und 0,6 mg/kg/Std) (Abbildung 8 und Tabelle 15). Probanden, die intratestikulär Lidocain erhalten haben, benötigten sowohl in Gruppe BOLUS als auch in Gruppe DRIP weniger Xylazin, wobei sich der Verbrauch zwischen den Gruppen BOLUSLido und BOLUSNaCl signifikant unterschied (Tabelle 15).

#### 4.5.2 Ketamin

Der Verbrauch des Ketamins war in Gruppe BOLUS (2,22 mg/kg KGW und 5,1 mg/kg/Std) signifikant ( $p < 0,0001$ ) höher als in Gruppe DRIP (0,94 mg/kg KGW und 2,5 mg/kg/Std) (Abbildung 8 und Tabelle 15). Die Tiere in Gruppe BOLUSNaCl benötigten signifikant ( $p = 0,0274$ ) mehr Ketamin als diejenigen in Gruppe BOLUSLido, was einem Verbrauch über die Zeit von 4,7 mg/kg/Std und 5,5 mg/kg/Std ( $p = 0,1571$ ) entspricht. Der Verbrauch von Ketamin zwischen Gruppe DRIPLido und DRIPNaCl hingegen unterschied sich nicht signifikant ( $p = 0,586$ ) (Tabelle 15).

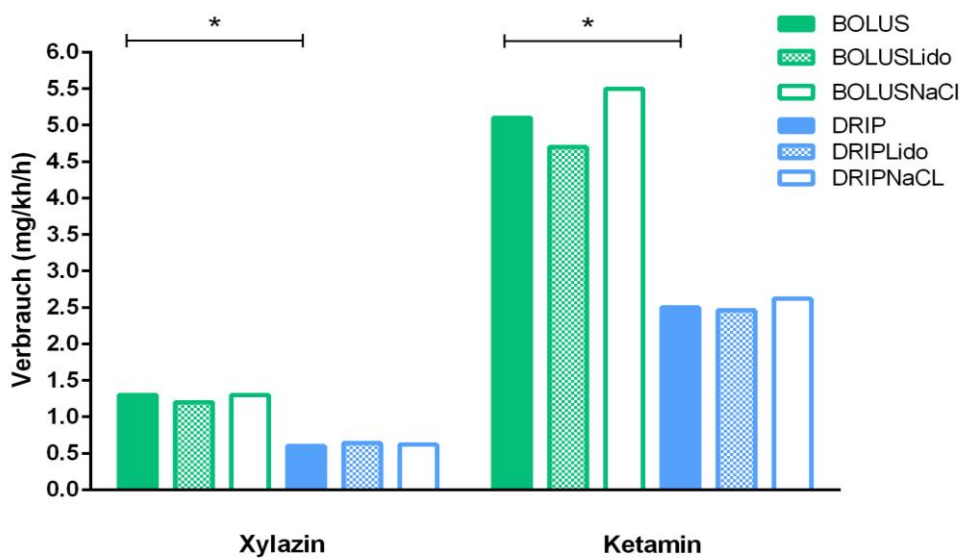


Abbildung 8: Verbrauch von Xylazin und Ketamin in mg/kg/Std

Dargestellt ist der errechnete Verbrauch (angegeben in mg/kg/Std) von Xylazin und Ketamin während der Erhaltung der Anästhesie von 49 Pferden, die entweder mit Triple-Drip-Dauertropfinfusion (DRIP = blau) oder wiederholter Bolus-Applikation (BOLUS = grün) aufrechterhalten wurde und bei denen eine intratestikuläre Applikation von Lidocain (Lido = gemusterte Säule) oder Kochsalzlösung (NaCl = transparente Säule) erfolgte. Anzahl der Pferde pro Gruppe: BOLUS:  $n = 24$ , DRIP:  $n = 25$ , BOLUSLido:  $n = 12$ , BOLUSNaCl:  $n = 12$ , DRIPLido:  $n = 12$ , DRIPNaCl:  $n = 13$

\* = signifikanter Unterschied ( $p < 0,05$ ) zwischen den Gruppen BOLUS und DRIP.

### 4.5.3 Thiopental

Die benötigte Menge an Thiopental betrug in Gruppe BOLUS durchschnittlich 0,6 mg/kg und war signifikant ( $p = 0,0022$ ) höher als in Gruppe DRIP (0,3 mg/kg) (Tabelle 15). Die Probanden in Gruppe BOLUSNaCl benötigten signifikant ( $p = 0,0272$ ) mehr Thiopental als Tiere der Gruppe BOLUSLido. In Gruppe DRIPNaCl lag der Verbrauch bei 0,66 mg/kg, wohingegen kein Pferd in Gruppe DRIPLido eine Thiopental-Applikation erhielt ( $p = 0,0215$ ) (Tabelle 15).

Tabelle 15: Verbrauch an Xylazin, Ketamin und Thiopental

Dargestellt ist der errechnete Verbrauch (angegeben in mg/kg KGW) von Xylazin, Ketamin und Thiopental während der Erhaltung der Anästhesie von 49 Pferden, die entweder mit Triple-Drip-Dauertropfinfusion (DRIP = blau) oder wiederholter Bolus-Applikation (BOLUS = grün) aufrechterhalten wurde und bei denen eine intratestikuläre Applikation von Lidocain (Lido = gemusterte Säule) oder Kochsalzlösung (NaCl = transparente Säule) erfolgte. Anzahl der Pferde pro Gruppe: BOLUS:  $n = 24$ , DRIP:  $n = 25$ , BOLUSLido:  $n = 12$ , BOLUSNaCl:  $n = 12$ , DRIPLido:  $n = 12$ , DRIPNaCl:  $n = 13$

$p < 0,05$  entspricht einem signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

	<b>BOLUS</b>	<b>DRIP</b>	<b>BOLUSLido</b>	<b>BOLUSNaCl</b>	<b>DRIPLido</b>	<b>DRIPNaCl</b>
<b>Xylazin (mg/kg KGW)</b>	0,55	0,24	0,51	0,58	0,23	0,24
$p =$	< 0,0001		0,0274		0,6051	
<b>Ketamin (mg/kg KGW)</b>	2,22	0,94	2,1	2,4	0,91	0,97
$p =$	< 0,0001		0,0274		0,5861	
<b>Thiopental (mg/kg KGW)</b>	0,6	0,3	0,31	0,92	0,0	0,66
$p =$	0,0022		0,0272		0,0215	

## 4.6 Aufstehphase

### 4.6.1 Dauer der Aufstehphase

In Tabelle 16 ist die Dauer der einzelnen Aufstehphasen pro Gruppe aufgeführt. Insgesamt betrug die Dauer der Aufstehphase vom Ende der Operation bis zum Erreichen des sicheren Standes in Gruppe BOLUS 42 (20-66) Minuten und war damit signifikant ( $p < 0,0001$ ) länger als in Gruppe DRIP mit 21 (11-45) Minuten (Abbildung 9). Zwischen den Tieren, welche Lidocain oder Kochsalz erhalten haben, konnten weder innerhalb der Gruppe BOLUS noch innerhalb der Gruppe DRIP Unterschiede gesehen werden.

Tabelle 16: Dauer der einzelnen Aufstehphasen

Dargestellt ist die Dauer der einzelnen Aufstehphasen in Minuten als Median (Minimum-Maximum) nach der Anästhesie von 49 Pferden, die entweder mit Triple-Drip-Dauertropfinfusion (DRIP) oder wiederholter Bolus-Applikation (BOLUS) aufrechterhalten wurde und bei denen eine intratestikuläre Applikation von Lidocain (Lido) oder Kochsalzlösung (NaCl) erfolgte. Anzahl der Pferde pro Gruppe: BOLUS:  $n = 24$ , DRIP:  $n = 25$ , BOLUSLido:  $n = 12$ , BOLUSNaCl:  $n = 12$ , DRIPLido:  $n = 12$ , DRIPNaCl:  $n = 13$

$p < 0,05$  entspricht einem signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

	<b>BOLUS</b>	<b>DRIP</b>	<b>BOLUSLido</b>	<b>BOLUSNaCl</b>	<b>DRIPLido</b>	<b>DRIPNaCl</b>
<b>Erste Bewegung (Min)</b>	37,5 (19-59)	19 (9-42)	38 (19-42)	36 (30-59)	19,5 (9-42)	19 (14-39)
$p =$	< 0,0001		0,5052		0,9344	
<b>Erreichen der Brustlage (Min)</b>	38,5 (19-63)	19 (10-42)	38,5 (19-43)	37,5 (30-63)	19,5 (10-42)	19 (14-40)
$p =$	< 0,0001		0,4346		0,9128	
<b>Erster Aufstehversuch (Min)</b>	40 (20-66)	21 (10-45)	39 (20-44)	42,5 (32-66)	21 (10-45)	20 (18-40)
$p =$	< 0,0001		0,1404		0,7017	
<b>Sicherer Stand (Min)</b>	42 (20-66)	21 (11-45)	41 (20-47)	42,5 (32-66)	21 (11-45)	20 (18-41)
$p =$	< 0,0001		0,2466		0,8913	

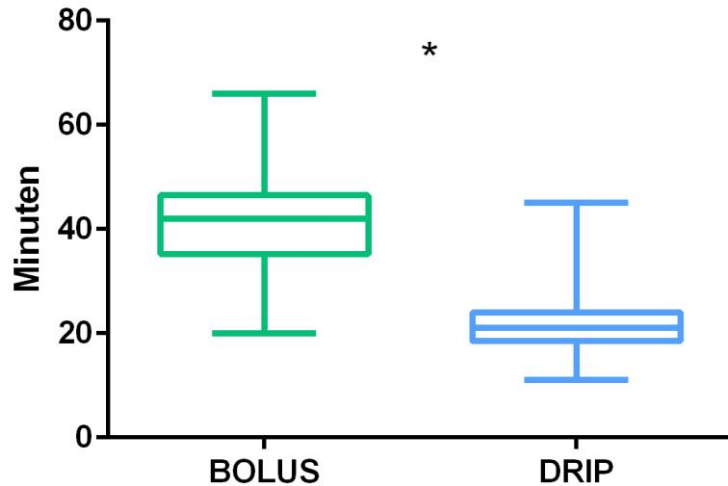


Abbildung 9: Dauer der Aufstehphase bis zum sicheren Stand

Dargestellt als Boxes und Whiskers ist die Dauer der Aufstehphase bis zum Erreichen des sicheren Standes als Median (Minimum-Maximum) sowie das 25-75 Perzentil von 49 Pferden, bei denen die Anästhesie entweder mit Triple-Drip-Dauertropfinfusion (DRIP = blau) oder wiederholter Bolus-Applikation (BOLUS = grün) aufrechterhalten wurde. Anzahl der Pferde pro Gruppe: BOLUS: n = 24, DRIP: n = 25

\* = signifikanter Unterschied ( $p < 0,05$ ) zwischen den Gruppen

### 4.6.2 Qualität der Aufstehphase

Keiner der Probanden benötigte während der Aufstehphase in der eigenen Box Assistenz. Die Qualität der Aufstehphase war in Gruppe DRIP (Median des Gesamtscores: 15 Punkte) signifikant ( $p = 0,0005$ ) besser als in Gruppe Bolus (Median des Gesamtscores: 22 Punkte) (Abbildung 10).

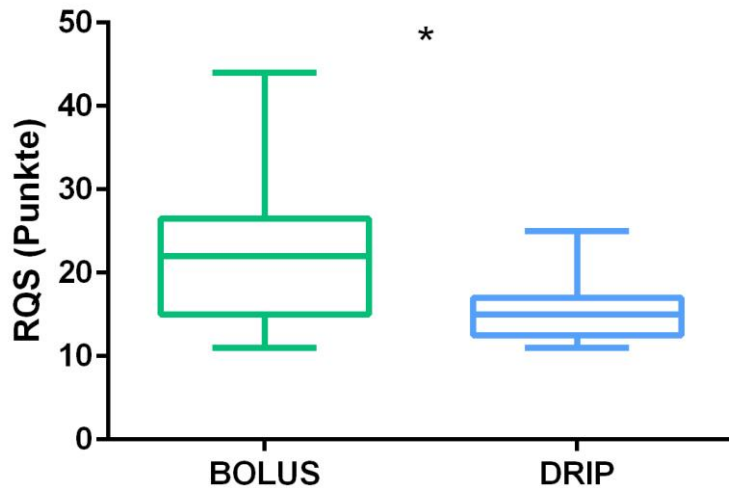


Abbildung 10: Qualität der Aufstehphase.

Dargestellt als Boxes und Whiskers ist die Qualität der Aufstehphase als Median (Minimum-Maximum) der Gesamtpunktzahl sowie das 25-75 Perzentil der „Recovery Quality Scale“ nach CLARK-PRICE et al. (2008) von 49 Pferden, bei denen die Anästhesie entweder mit Triple-Drip-Dauertropfinfusion (DRIP = blau) oder wiederholter Bolus-Applikation (BOLUS = grün) aufrechterhalten wurde. Anzahl der Pferde pro Gruppe: BOLUS: n = 24, DRIP: n = 25

\* = signifikanter Unterschied ( $p < 0,05$ ) zwischen den Gruppen

Die Ergebnisse der einzelnen Kategorien der „Recovery Quality Scale“ sind in Tabelle 17 und die dazugehörige Legende ist in Tabelle 4 aufgeführt.

Bei den Tieren in Gruppe DRIP sind die Aufstehversuche als „planmäßig“ zu beschreiben (Median des Scores = 1) und damit signifikant ( $p = 0,0002$ ) besser als in Gruppe BOLUS (Median des Scores = 3). Die Standfestigkeit in Gruppe DRIP war „fast vollständig“ (Median des Scores = 1), wohingegen diese in Gruppe BOLUS „leicht wackelig“ (Median des Scores = 3) war ( $p = 0,0197$ ). Zudem zeigten Probanden der Gruppe BOLUS signifikant ( $p = 0,0018$ ) häufiger moderates Schwanken („Balance und Koordination“ Median des Scores = 3) sowie mildes Überköten im Fesselgelenk der Hintergliedmaßen ( $p = 0,003$ ) als Tiere in Gruppe DRIP. Auch die „Aufwachphase Gesamt“ war in Gruppe DRIP signifikant besser als in Gruppe BOLUS ( $p = 0,007$ ). Lidocain hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Aufstehqualität, weder in Gruppe BOLUS noch in Gruppe DRIP.

## Ergebnisse

Tabelle 17: Qualität der Aufstehphase.

Dargestellt ist der Median (Minimum-Maximum) der einzelnen Kategorien der „Recovery Quality Scale“ nach CLARK-PRICE et al. (2008) von 49 Pferden, die entweder mit Triple-Drip-Dauertropfinfusion (DRIP) oder wiederholter Bolus-Applikation (BOLUS) aufrechterhalten wurde und bei denen eine intratestikuläre Applikation von Lidocain (Lido) oder Kochsalzlösung (NaCl) erfolgte. Anzahl der Pferde pro Gruppe: BOLUS: n = 24, DRIP: n = 25, BOLUSLido: n = 12, BOLUSNaCl: n = 12, DRIPLido: n = 12, DRIPNaCl: n = 13

p < 0,05 entspricht einem signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

Legende: siehe Tabelle 4

Kategorie	BOLUS	DRIP	BOLUSLido	BOLUSNaCl	DRIPLido	DRIPNaCl
<b>Aktivität in Seitenlage</b>	1 (1-3)	1 (1-3)	1 (1-3)	1 (1-3)	1 (1-1)	1 (1-3)
<b>p =</b>	0,9832		1		0,1835	
<b>Aufrichten in Sternallage</b>	1 (1-5)	1 (1-1)	1 (1-5)	1 (1-5)	1 (1-1)	1 (1-1)
<b>p =</b>	0,3272		0,3593		1	
<b>Aufrichteversuche in Sternallage</b>	1 (1-7)	1 (1-5)	1 (1-7)	1 (1-7)	1 (1-3)	1 (1-5)
<b>p =</b>	0,5855		0,7756		0,7822	
<b>Sternalphase</b>	1 (1-7)	1 (1-3)	2 (1-7)	1 (1-7)	1 (1-3)	1 (1-3)
<b>p =</b>	0,2529		0,2656		0,3213	
<b>Aufstehversuche</b>	3 (1-6)	1 (1-3)	3 (1-6)	2 (1-3)	1 (1-3)	1 (1-3)
<b>p =</b>	0,0002		0,0915		0,0911	
<b>Standfestigkeit</b>	3 (1-6)	1 (1-3)	3 (1-6)	3 (1-3)	1 (1-3)	3 (1-3)
<b>p =</b>	0,0197		0,1001		0,1769	
<b>Anzahl der Aufstehversuche</b>	1 (1-3)	1 (1-3)	1 (1-3)	1 (1-3)	1 (1-1)	1 (1-3)
<b>p =</b>	0,3516		0,3271		0,1839	
<b>Balance und Koordination</b>	3 (1-8)	1 (1-3)	3 (1-8)	3 (1-5)	1 (1-3)	1 (1-3)
<b>p =</b>	0,0018		1		0,6002	
<b>Umknicken Fesselgelenk</b>	1,5 (1-2)	1 (1-2)	2 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-1)

## Ergebnisse

<b>p =</b>	0,0003 *		0,4437		0,3367	
<b>Gesamteindruck</b>	2 (1-7)	1 (1-3)	2 (1-7)	2 (1-3)	1 (1-3)	1 (1-3)
<b>p =</b>	0,0112		0,8702		0,9659	
<b>Aufwachphase Gesamt</b>	3 (1-5)	1 (1-3)	3 (1-5)	3 (1-5)	1 (1-3)	1 (1-3)
<b>p =</b>	0,0007		0,7119		0,2489	
<b>Gesamtpunktzahl</b>	22 (11-44)	15 (11-25)	23 (13-44)	20,5 (11-28)	13 (11-19)	15 (11-25)
<b>p =</b>	0,0005		0,3246		0,4073	

### 4.6.3 Jugularvenen

Bis zum Zeitpunkt von 48 Stunden nach Erreichen des sicheren Standes konnten keine makroskopisch sichtbaren und keine palpatorischen Veränderungen der Kathetereinstichstelle der *V. jugularis* oder des umliegenden Gewebes verzeichnet werden. Die Jugularvenen waren gut anstaubar bei zügigem Abfluss.

### 4.7 Postoperative Schmerzbeurteilung

Die Untersuchungen waren bei einem Großteil der Tiere problemlos möglich. Bei einigen Pferden erfolgten Teile der Schmerzmessung (Erhebung der Herz- und Atemfrequenz, der Rektaltemperatur und der Darmperistaltik) mittels einer Hilfsperson. Aufgrund von teils zeitlichen Überschneidungen konnten die Untersuchungen mittels Composite Pain Scale und Horse Grimace Scale nicht exakt nach 2, 6, 12, 24 und 48 Stunden stattfinden. Abweichungen von bis zu  $\pm 1$  Stunde traten auf.

#### 4.7.1 Ausschluss von Probanden

Wegen postoperativer Komplikationen wurden zwei Pferde (Pferd Nr. 27: Gruppe DRIPNaCl und Pferd Nr. 45: Gruppe BOLUSLido) aus der Studie ausgeschlossen. Pferd Nr. 27 fiel circa eine Stunde nach der Kastration mit Koliksymptomen und Blutung aus dem Skrotalbereich auf und wurde in die Pferdeklunik der Tierärztlichen Hochschule Hannover überwiesen. Es wurde ein rechtsseitiger Netzvorfall mit Blutungen des Samenstrangs diagnostiziert, woraufhin eine laparoskopische Ligatur mit Absetzen des Samenstrangs erfolgte.

Pferd Nr. 45 fiel mit einer anhaltenden Blutung einige Stunden nach dem Eingriff auf. Es erfolgte eine erneute Ligatur des Samenstrangs in Allgemeinanästhesie, wodurch die Blutung gestillt werden konnte.

#### 4.7.2 Composite Pain Scale

Die Composite Pain Scale fand insgesamt bei 47 Pferden zu fünf Zeitpunkten Anwendung. Bei einem Pferd (Nr. 49) war zum Zeitpunkt 48 Stunden nach Erreichen des sicheren Standes die Messung aufgrund von Unkooperativität und Aggressivität nicht möglich.

Der Median des Gesamtscores unterschied sich bei Pferden, die Lidocain intratestikulär erhalten hatten, nicht signifikant von dem Gesamtscore der Tiere, welche Kochsalz erhalten hatten (Tabelle 18 und Abbildung 11). Zwei Stunden nach Erreichen des sicheren Standes war eine statistische Auffälligkeit ( $p = 0,087$ ) zwischen der Lidocain- und NaCl-Gruppe erkennbar, sowie auch zwischen Gruppe BOLUSLido und BOLUSNaCl ( $p = 0,0784$ ).

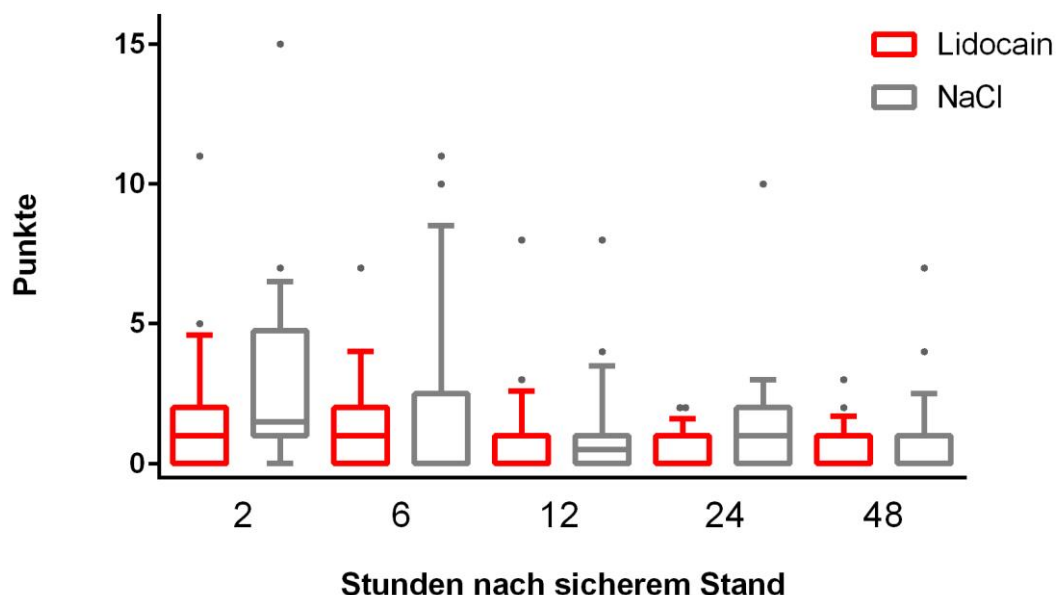


Abbildung 11: Composite Pain Scale

Dargestellt als Boxes und Whiskers ist der Median der Gesamtpunktzahl sowie das 10-90 Perzentil der modifizierten „Composite Pain Scale“ nach BUSSIERES et. al (2008) zu den einzelnen Messzeitpunkten (2, 6, 12, 24 und 48 Stunden nach Erreichen des sicheren Standes) von 47 Pferden, bei denen die Anästhesie entweder mit Triple-Drip-Dauertropfinfusion (DRIP) oder wiederholter Bolus-Applikation (BOLUS) aufrechterhalten wurde und die eine intratestikuläre Applikation von Lidocain (Lido = rot) oder Kochsalzlösung (NaCl = grau) erhalten haben. Ausreißer sind durch Punkte gekennzeichnet.

$p < 0,05$  entspricht einem signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

## Ergebnisse

Tabelle 18: Composite Pain Scale

Dargestellt ist der Median (Minimum-Maximum) der Gesamtpunktzahl der modifizierten „Composite Pain Scale“ nach BUSSIERES et. al (2008) zu den einzelnen Messzeitpunkten (2, 6, 12, 24 und 48 Stunden nach Erreichen des sicheren Standes) von 47 Pferden, bei denen die Anästhesie entweder mit Triple-Drip-Dauertropfinfusion (DRIP) oder wiederholter Bolus-Applikation (BOLUS) aufrechterhalten wurde und die eine intratestikuläre Applikation von Lidocain (Lido) oder Kochsalzlösung (NaCl) erhalten haben.

$p < 0,05$  entspricht einem signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

	Lidocain	NaCl	BOLUS	DRIP	BOLUSLido	BOLUSNaCl	DRIPLido	DRIPNaCl
<b>2 h</b>	1 (0-11)	1,5 (0-15)	2 (1-6)	1 (1-15)	1 (0-5)	2 (0-6)	1 (0-1)	1 (0-15)
p =	0,087		0,4232		0,0784		0,6734	
<b>6 h</b>	1 (0-7)	0 (0-11)	1 (1-10)	2 (1-11)	1 (0 - 4)	0 (0-10)	1 (0-7)	0,5 (0-11)
p =	0,5784		0,594		0,3536		0,9513	
<b>12 h</b>	1 (0-8)	0,5 (0 - 8)	1 (1-8)	1 (1-8)	1 (0 - 3)	0 (0-8)	1 (0-8)	1 (0-3)
p =	0,714		0,8907		0,4462		0,755	
<b>24 h</b>	1 (0-7)	1 (0-10)	1 (1-10)	1 (1-3)	1 (0-2)	1 (0-10)	1 (0-1)	1,5 (0-3)
p =	0,4328		1,000		0,6665		0,15	
<b>48 h</b>	0 (0-7)	0 (0-7)	1 (1-4)	1 (1-7)	1 (0-3)	0 (0-4)	0 (0-1)	0,5 (0-7)
p =	0,7553		0,765		0,9436		0,727	

### 4.7.3 Horse Grimace Scale – Live Scoring

Das Live-Scoring der Horse Grimace Scale fand insgesamt bei 47 Pferden zu fünf Zeitpunkten Anwendung und wurde von Person 1 (TÄ 1) durchgeführt. Der Median des Gesamtscores lag in der LIDO-Gruppe zum Zeitpunkt zwei Stunden nach Erreichen des sicheren Standes bei 0 (0-3) und war damit signifikant ( $p = 0,0432$ ) niedriger als in der NaCl-Gruppe (Median: 1,5 (0-5)). Zu diesem Zeitpunkt war zwischen Gruppe DRIPLido und DRIPNaCl eine statistische Auffälligkeit ( $p = 0,0916$ ) erkennbar. Beim Vergleich der Gruppen BOLUS und DRIP konnten lediglich zum Zeitpunkt 48 Stunden nach Erreichen des sicheren Standes statistisch signifikante Unterschiede festgestellt werden (Tabelle 19).

## Ergebnisse

Tabelle 19: Horse Grimace Scale (Live-Auswertung)

Dargestellt ist der Median (Minimum-Maximum) der Gesamtpunktzahl der Live-Auswertung (Person 1) der „Horse Grimace Scale“ nach DALLA COSTA et. al (2008) zu den einzelnen Messzeitpunkten (2, 6, 12, 24 und 48 Stunden nach Erreichen des sicheren Standes) von 47 Pferden, bei denen die Anästhesie entweder mit Triple-Drip-Dauertropfinfusion (DRIP) oder wiederholter Bolus-Applikation (BOLUS) aufrechterhalten wurde und die eine intratestikuläre Applikation von Lidocain (Lido) oder Kochsalzlösung (NaCl) erhalten haben.

p < 0,05 entspricht einem signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

	Lidocain	NaCl	BOLUS	DRIP	BOLUSLido	BOLUSNaCl	DRIPLido	DRIPNaCl
<b>2 h</b>	0 (0-3)	1,5 (0-5)	2,5 (1-5)	2 (1-4)	0 (0-3)	2 (0-5)	0 (0-2)	1 (0-4)
p =	0,0432		0,2359		0,2116		0,0916	
<b>6 h</b>	0 (0-3)	1 (0-8)	2 (1-8)	2,5 (1-6)	0 (0-3)	0,5 (0-8)	0,5 (0-3)	2 (0-6)
p =	0,1784		0,3422		0,6159		0,1823	
<b>12 h</b>	1 (0-4)	1 (0-7)	2 (1-6,5)	2 (1-4)	1 (0-3)	1 (0-7)	1 (0 - 4)	1,5 (0 - 3)
p =	0,4008		0,4589		0,5438		0,5875	
<b>24 h</b>	2 (0-4)	1 (0-7)	2 (1-7)	2 (1-4)	2 (0 - 3)	1,5 (0-7)	1,5 (0-4)	1 (0-4)
p =	0,9477		0,512		0,8254		0,8118	
<b>48 h</b>	1 (0-3)	1 (0-5)	2 (1-5)	1 (1-3)	2 (0-2)	2 (0 - 5)	0 (0-3)	0,5 (0-3)
p =	0,6507		0,0203		0,5212		0,7853	

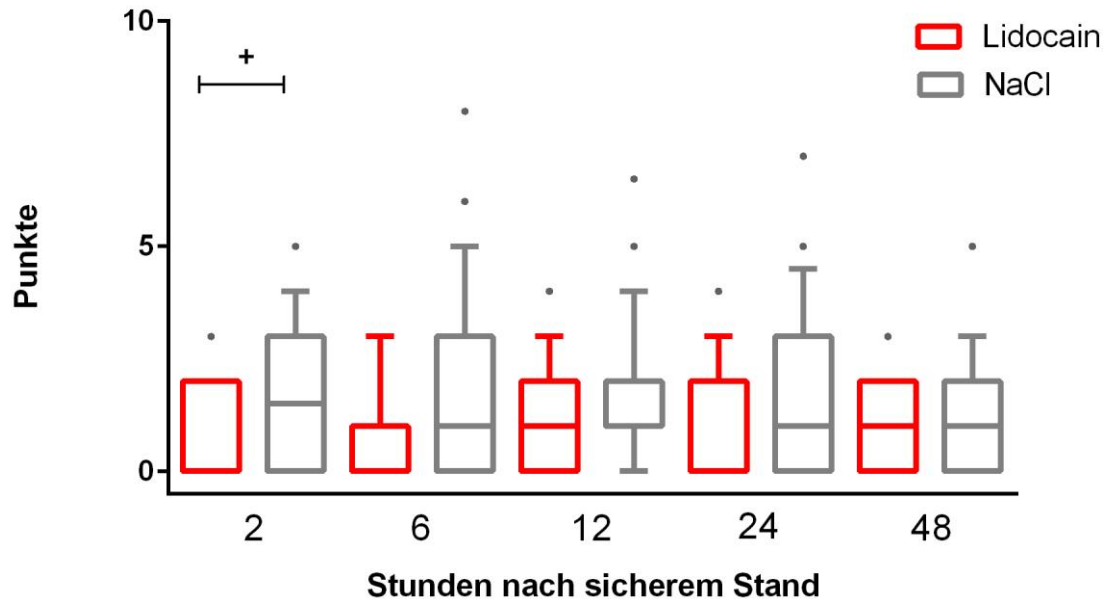


Abbildung 12: Horse Grimace Scale (Live-Auswertung)

Dargestellt als Boxes und Whiskers ist der Median der Gesamtpunktzahl sowie das 10-90 Perzentil der „Horse Grimace Scale“ nach DALLA COSTA et. al (2014) zu den einzelnen Messzeitpunkten (2, 6, 12, 24 und 48 Stunden nach Erreichen des sicheren Standes) von 47 Pferden, bei denen die Anästhesie entweder mit Triple-Drip-Dauertropfinfusion (DRIP) oder wiederholter Bolus-Applikation (BOLUS) aufrechterhalten wurde und die eine intratestikuläre Applikation von Lidocain (Lido = rot) oder Kochsalzlösung (NaCl = grau) erhalten haben Ausreißer sind durch Punkte gekennzeichnet.  $p < 0,05$  entspricht einem signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

### 4.7.4 Auswertung mit 44 Pferden

Neben den zwei Pferden, die für die postoperative Schmerzbewertung ausgeschlossen worden sind, fielen drei weitere Pferde auf. Pferd Nr. 26 zeigte sowohl vorberichtlich als auch während der Narkosevoruntersuchung in der Box ein sehr unruhiges Verhalten, mit Scharren und teils auch gegen die Wände treten. Das postoperative Scoring (CPS und HGS) bei diesem Pferd war zu den Zeitpunkten zwei und sechs Stunden nach Erreichen des sicheren Standes dann auch überdurchschnittlich hoch im Vergleich zu den anderen Probanden. Sowohl Pferd Nr. 40 und Pferd Nr. 48 zeigten in dem Zeitraum zwei bis zwölf Stunden nach Erreichen des sicheren Standes jeweils eine milde Koliksymptomatik. Nach einer Kolikuntersuchung wurde bei beiden Pferden eine milde Obstipation festgestellt. Die Pferde wurden mit Wasser und Öl über die Nasenschlundsonde versorgt und hungerten für einige Stunden. Im weiteren Verlauf sind beide Pferde nicht mehr mit Koliksymptomen aufgefallen. Die Bewertung mittels Composite Pain Scale und Horse Grimace Scale wurde von allen drei Tieren zu allen fünf Zeitpunkten dennoch durchgeführt.

Um eine Verfälschung der Ergebnisse durch die genannten Ereignisse zu evaluieren, wurde eine statistische Überprüfung mit 44 Pferden durchgeführt, die jedoch von den Ergebnissen der Auswertung mit 47 Pferden nicht abwich.

Bezüglich der Composite Pain Scale war der Median der Scores zu den einzelnen Zeitpunkten geringer, jedoch konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden.

Die Auswertung der Horse Grimace Scale ergab zum Zeitpunkt zwei Stunden nach Erreichen des sicheren Standes zwischen Pferden der Gruppen LIDO (Median 0 (0-3)) und NACL (Median 1 (0-4)) keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0,1428$ ).

Beim Vergleich der Gruppen BOLUS (Median 2 (0-5) Punkte) und DRIP (Median 0 (0-3) Punkte) konnten lediglich zum Zeitpunkt 48 Stunden nach Erreichen des sicheren Standes statistisch signifikante ( $p = 0,0168$ ) Unterschiede festgestellt werden.

### 4.7.5 Horse Grimace Scale – Fotoaufnahmen

In die Beurteilung des postoperativen Schmerzes von Person 1 (TÄ 1) mittels der angefertigten Fotoaufnahmen flossen Daten von insgesamt 46 Pferden (178 Fotos) ein. Neben den zwei oben genannten Pferden (postoperative Komplikationen), konnte bei Pferd Nr. 31 (Gruppe DRIPLido) zu keinem Zeitpunkt ein HGS-Gesamtscore gebildet werden. Da einige Bilder nicht vollständig beurteilbar waren (mehr als eine FAU wurde mit „nb“ bewertet), war die Bildung eines Gesamtscores nicht möglich und es lagen dementsprechend nicht von allen Pferden zu allen Messzeitpunkten Daten vor. Der Median des Gesamtscores war bei den Pferden, die Lidocain intratestikulär erhalten hatten, zum Zeitpunkt zwei und sechs Stunden nach Erreichen des sicheren Standes niedriger als bei Tieren, die Kochsalz erhalten hatten, wobei die sechs-Stunden-Werte eine statistische Auffälligkeit aufweisen. In Gruppe BOLUS ist der Median des Gesamtscores zu den Zeitpunkten zwei bis 24 Stunden nach Erreichen des sicheren Standes niedriger als in Gruppe DRIP und zum Zeitpunkt 24 Stunden statistisch auffällig. Zwölf Stunden nach Erreichen des sicheren Standes kommt es in fast allen Gruppen zu einer Erhöhung der Scores (Tabelle 20).

## Ergebnisse

Tabelle 20: Horse Grimace Scale (Foto-Auswertung)

Dargestellt ist der Median (Minimum-Maximum) der Gesamtpunktzahl der Auswertung von 178 Fotos von Person 1 (TÄ 1) mittels „Horse Grimace Scale“ nach DALLA COSTA et. al (2008) zu den einzelnen Messzeitpunkten (2, 6, 12, 24 und 48 Stunden nach Erreichen des sicheren Standes) von 47 Pferden, bei denen die Anästhesie entweder mit Triple-Drip-Dauertropfinfusion (DRIP) oder wiederholter Bolus-Applikation (BOLUS) aufrechterhalten wurde und die eine intratestikuläre Applikation von Lidocain (Lido) oder Kochsalzlösung (NaCl) erhalten haben. n = Anzahl der ausgewerteten Fotos pro Messzeitpunkt.

p < 0,05 entspricht einem signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

.	Lidocain	NaCl	BOLUS	DRIP	BOLUSLido	BOLUSNaCl	DRIPLido	DRIPNaCl
<b>2 h</b> <b>(n = 28)</b>	2 (0-8)	4 (0-8)	2,5 (0-8)	3,5 (0-8)	1,5 (0-8)	3,5 (0-6)	3 (1-5)	4 (0-8)
p =	0,2268		0,3991		0,3403		0,6218	
<b>6 h</b> <b>(n = 37)</b>	2 (1-6)	4 (0-9)	2 (0-9)	5 (1-8)	2 (1-5)	3 (0-9)	2 (1-6)	6 (1-8)
p =	0,0547		0,3304		0,2614		0,1004	
<b>12 h</b> <b>(n = 34)</b>	5 (0-9)	5 (1-10)	4,5 (0-9)	5 (0-10)	4 (0-9)	5 (2-8)	5,5 (0-7)	3,5 (1-10)
p =	0,8066		0,9445		1,000		0,7841	
<b>24 h</b> <b>(n = 41)</b>	4 (0-8)	3 (0-6)	3 (0-6)	4 (0-8)	3 (0-6)	2 (0-6)	4 (1-8)	4 (0-6)
p =	0,7909		0,0763		0,6937		0,9075	
<b>48 h</b> <b>(n = 38)</b>	3 (0-7)	2 (0-7)	3 (0-6)	2 (0-7)	3 (0-5)	3 (0-6)	3 (0-7)	1,5 (0-7)
p =	0,7506		0,3590		0,9661		0,7641	

#### 4.7.6 Intra-Rater-Vergleich der HGS-Scores: Live und Fotos

Vollständige Datensets (ein auswertbares Bild von allen fünf Messzeitpunkten) lagen von insgesamt 19 Pferden (95 Fotos) vor, wobei aus allen vier Gruppen eine vergleichbare Anzahl an Probanden vertreten waren (Tabelle 21).

Tabelle 21: Dargestellt ist die Anzahl der Pferde pro Gruppe, die in die Foto-Auswertung von 4 Beobachtern mittels „Horse Grimace Scale“ nach DALLA COSTA et. al (2008) eingeschlossen wurden.

Gruppe	Anzahl der Pferde	Pferdenummer
<b>BOLUSLido</b>	5	11, 23, 33, 37, 41
<b>BOLUSNaCl</b>	6	8, 9, 20, 34, 38, 44
<b>DRIPLido</b>	4	3, 5, 12, 39
<b>DRIPNaCl</b>	4	6, 10, 36, 42

Insgesamt besteht eine „geringe“ (0-0,2) bis „mäßige“ (0,21-0,4) Intra-Rater-Übereinstimmung zwischen der Live-Bewertung und der retrospektiven Fotoauswertung von Person 1 (Tierärztin 1) (Tabelle 22).

Die von Person 1 erhobenen HGS-Scores der Foto-Auswertung sind für alle sechs Facial Action Units signifikant höher als die von derselben Person erhobenen HGS-Scores der Live-Auswertung (Tabelle 22).

## Ergebnisse

---

Tabelle 22: Intra-Rater-Vergleich der HGS-Scores: Live-Auswertung vs. Foto-Auswertung

Dargestellt sind die Übereinstimmungen zwischen der Live-Auswertung und der Foto-Auswertung von Person 1 (TÄ 1) für die einzelnen FAUs. Verglichen wurden Daten von 19 Pferden (95 Fotos). Dargestellt ist jeweils das gewichtete Fleiss' Kappa ( $\kappa$ ) sowie die Ergebnisse des Tests auf Symmetrie der Nebendiagonalen (Bowker-Test). n = Anzahl der auswertbaren Bilder.

p < 0,05 entspricht einem signifikanten Unterschied in der Bewertung der Live-und Foto-Auswertung.

<b>Facial Action Unit (FAU)</b>	<b>Konkordanz- Index <math>\kappa =</math></b>	<b>Bowker-Test <math>p =</math></b>	<b>n =</b>
<b>Steif nach hinten gerichtete Ohren</b>	0,13	0,0011	95
<b>Verengung des Lidspalts</b>	0,25	0,0016	94
<b>Anspannung oberhalb der Augen</b>	0,01	< 0,0001	92
<b>Anspannung und Hervortreten der Kaumuskulatur</b>	0,06	< 0,0001	93
<b>Anspannung des Mauls und hervortretendes „Kinn</b>	-0,13	0,5934	94
<b>Anspannung der Nüstern und Abflachung des Profils</b>	0,16	0,0060	94

#### 4.7.7 Inter-Rater-Vergleich der HGS-Scores der Foto-Auswertung

Die Dauer der Auswertung der einzelnen Fotos unterschied sich zwischen den vier Beobachtern (Tabelle 23).

Tabelle 23: Dauer der Foto-Auswertung und Erfahrung der Beobachter

Dargestellt ist die Dauer (Sekunden) der Auswertung pro Bild für die vier Beobachter.

Person	Erfahrung	Dauer (Sekunden/Foto)
Person 1 (TÄ 1)	Tierärztin mit viel Pferdeerfahrung Durchführung des <b>Live-Scorings</b>	45
Person 2 (TÄ 2)	Tierärztin mit viel Pferdeerfahrung und Erfahrung im Scoring von postoperativen Schmerz beim Pferd	27
Person 3 (Studentin)	Tiermedizinstudentin (im praktischen Jahr) mit viel Pferdeerfahrung	75
Person 4 (Züchterin)	Züchterin und Reiterin mit viel Pferdeerfahrung	72

Der Vergleich zwischen den sechs verschiedenen Facial Action Units und allen vier Gutachtern erfolgte unabhängig vom Messzeitpunkt und es bestand eine „geringe“ Übereinstimmung ( $\kappa = 0,10$ ). Die Übereinstimmungen der vier Gutachter in Bezug auf die einzelnen FAUs sind in Tabelle 24 dargestellt. Für die FAU *Steif nach hinten gerichtete Ohren* konnte eine „ausreichende“ und für die anderen FAUs eine „geringe“ Übereinstimmung festgestellt werden.

Tabelle 24: Inter-Rater-Vergleich der einzelnen Facial Action Units der Horse Grimace Scale

Dargestellt sind die Übereinstimmungen der vier Gutachter für die sechs FAUs als gewichtetes Fleiss' Kappa ( $\kappa$ ). Verglichen wurden Daten von 19 Pferden (95 Fotos).

Facial Action Unit (FAU)	Konkordanz-Index $\kappa =$
Steif nach hinten gerichtete Ohren	0,28
Verengung des Lidspalts	0,09
Anspannung oberhalb der Augen	0,06
Anspannung und Hervortreten der Kaumuskulatur	0,05
Anspannung des Mauls und hervortretendes „Kinn“	0,02
Anspannung der Nüstern und Abflachung des Profils	0,04

Bei dem paarweisen Vergleich zwischen den Beobachtern konnten lediglich für die FAU *Steif nach hinten gerichtete Ohren* in drei Fällen „starke“ bis „fast vollständige“ Übereinstimmungen festgestellt werden. Demgegenüber stehend sind die Übereinstimmungen - die verbleibenden FAUs betreffend - als „gering“ (0-0,2), ausreichend (0,21-0,4) und „mittelmäßig“ (0,41-0,6) zu beschreiben (Tabelle 25). In einigen Fällen konnten Werte von  $\kappa \leq 0$  („schlechte Übereinstimmung“) festgestellt werden, was auf eine nur zufällige Übereinstimmung hinweist (Tabelle 25).

Die Ergebnisse des durchgeführten Bowker-Tests berücksichtigen unabhängig von den Übereinstimmungen die Symmetrie der Abweichungen, wobei ein signifikanter p-Wert darauf hindeutet, dass ein Gutachter signifikant höher/niedriger als der andere Gutachter bewertet. Tierärztin 1 vergibt in den allermeisten Fällen signifikant niedrigere HGS-Scores als die anderen drei Gutachter, wobei Tierärztin 2 fast immer niedrigere Scores vergibt als die Studentin. Die Studentin vergibt im Vergleich zu den anderen drei Gutachtern oftmals die höchsten HGS-Scores (Tabelle 25).

War die Bewertung einer FAU nicht möglich, so wurde dies mit „n. b.“ (nicht beurteilbar) gekennzeichnet und von der Inter-Rater-Auswertung ausgeschlossen.

Die in Tabelle 25 angegebene Anzahl an auswertbaren Bildern deutet darauf hin, dass die Beurteilung der Facial Action Units unterschiedlich zuverlässig möglich war. So konnte die FAU *Steif nach hinten gerichtete Ohren* immer (zu 100%) benotet werden. Die *Verengung des Lidspalts* konnte zu 98,5-100% bewertet werden. Die *Anspannung oberhalb der Augen* konnte zu 90,6-95,8% bewertet werden und die *Anspannung und das Hervortreten der Kaumuskulatur* zu 94,8-96,8%. Die FAU *Anspannung des Mauls und hervortretendes „Kinn“* war in 91,6-94,6% der Fälle beurteilbar, wobei die *Anspannung der Nüstern und die Abflachung des Profils* zu 84,2-96,8% benotet werden konnte (Tabelle 25).

## Ergebnisse

Tabelle 25 Inter-Rater-Vergleich als paarweise Übereinstimmungen (6 FAUs)

Dargestellt sind die paarweisen Übereinstimmungen für die sechs FAUs als gewichtetes Fleiss' Kappa ( $\kappa$ ) sowie der Test auf Symmetrie der Nebendiagonalen (Bowker-Test). Bei signifikanter Asymmetrie ( $p < 0,05$ ) ist angegeben, welcher der beiden Rater höhere HGS-Scores vergeben hat (z.B. S > TÄ1 bedeutet, dass die Studentin signifikant höheren Scores vergeben hat als Tierärztin 1).

n = Anzahl der auswertbaren Bilder je paarweisem Vergleich.

<b>Steif nach hinten gerichtete Ohren</b>						
	Züchterin		TÄ 2		TÄ 1	
	Kappa	p-Wert	Kappa	p-Wert	Kappa	p-Wert
<b>Studentin</b>	0,76	0,7212 n = 95	0,03	0,0176 n = 95	0,81	0,0021 S > TÄ1 n = 95
<b>Züchterin</b>			0,01	0,1222 n = 95	0,70	0,0041 Z > TÄ1 n = 95
<b>TÄ 2</b>					0,01	0,5072 n = 95
<b>Verengung des Lidspalts</b>						
	Züchterin		TÄ 2		TÄ 1	
	Kappa	p-Wert	Kappa	p-Wert	Kappa	p-Wert
<b>Studentin</b>	0,52	0,0010 S > Z n = 95	- 0,05	< 0,0001 S > TÄ2 n = 95	0,27	< 0,0001 S > TÄ1 n = 94
<b>Züchterin</b>			- 0,10	0,0097 Z > TÄ2 n = 95	0,41	< 0,0001 Z > TÄ1 n = 94
<b>TÄ 2</b>					0,02	0,1049 n = 94
<b>Anspannung oberhalb der Augen</b>						
	Züchterin		TÄ 2		TÄ 1	
	Kappa	p-Wert	Kappa	p-Wert	Kappa	p-Wert
<b>Studentin</b>	0,15	< 0,0001 S > Z n = 86	0,04	< 0,0001 S > TÄ2 n = 86	0,17	< 0,0001 S > TÄ1 n = 87
<b>Züchterin</b>			0,01	0,0003 TÄ2 > Z n = 89	0,18	0,2161 n = 88
<b>TÄ 2</b>					- 0,03	< 0,0001 TÄ2 > TÄ1 n = 91

## Ergebnisse

Anspannung und Hervortreten der Kaumuskulatur						
	Züchterin		TÄ 2		TÄ 1	
	Kappa	p-Wert	Kappa	p-Wert	Kappa	p-Wert
<b>Studentin</b>	0,35	< 0,0001 S > Z n = 91	- 0,07	0,0330 S > TÄ2 n = 89	0,44	< 0,0001 S > TÄ1 n = 92
<b>Züchterin</b>			- 0,07	0,0002 TÄ2 > Z n = 90	0,45	0,1383 n = 92
<b>TÄ 2</b>					- 0,07	0,0011 TÄ2 > TÄ1 n = 90
Anspannung des Mauls und hervortretendes „Kinn“						
	Züchterin		TÄ 2		TÄ 1	
	Kappa	p-Wert	Kappa	p-Wert	Kappa	p-Wert
<b>Studentin</b>	0,22	0,0945 n = 91	0,02	0,0018 S > TÄ2 n = 87	0,16	< 0,0001 S > TÄ1 n = 91
<b>Züchterin</b>			0,14	0,1487 n = 91	0,15	< 0,0001 Z > TÄ1 n = 94
<b>TÄ 2</b>					- 0,02	< 0,0001 TÄ2 > TÄ1 n = 90
Anspannung der Nüstern und Abflachung des Profils						
	Züchterin		TÄ 2		TÄ 1	
	Kappa	p-Wert	Kappa	p-Wert	Kappa	p-Wert
<b>Studentin</b>	0,31	0,0117 Z > S n = 84	- 0,09	0,0006 S > TÄ2 n = 80	0,32	< 0,0001 S > TÄ1 n = 86
<b>Züchterin</b>			0,09	< 0,0001 Z > TÄ2 n = 85	0,15	< 0,0001 Z > TÄ1 n = 91
<b>TÄ 2</b>					- 0,07	0,0846 n = 88

#### 4.7.8 Inter-Rater-Vergleich der Globalen Einschätzung des Schmerzes

Beim Vergleich zwischen den vier Gutachtern in Bezug auf die *globale Einschätzung des Schmerzes* ergibt sich eine „geringe“ Übereinstimmung ( $\kappa = 0,03$ ).

In Abbildung 13 sind die Häufigkeiten der vergebenen Scores eines jeden Gutachters dargestellt.

Tierärztin 1 vergibt im Vergleich zu den anderen drei Gutachtern signifikant niedrigere Scores zur *globale Einschätzung des Schmerzes* (Tabelle 26).

Tabelle 26: Inter-Rater-Vergleich der globalen Einschätzung des Schmerzes

Dargestellt sind die paarweisen Übereinstimmungen für die *globale Einschätzung des Schmerzes* als gewichtetes Fleiss' Kappa ( $\kappa$ ) sowie der Test auf Symmetrie der Nebendiagonalen (Bowker-Test). Bei signifikanter Asymmetrie ( $p < 0,05$ ) ist angegeben, welcher der beiden Rater höhere HGS-Scores vergeben hat (z.B.  $S > T\ddot{A}1$  bedeutet, dass die Studentin signifikant höheren Scores vergeben hat als Tierärztin 1.  $n$  = Anzahl der auswertbaren Bilder je paarweisem Vergleich.

	Züchterin		TÄ 2		TÄ 1	
	Kappa	p-Wert	Kappa	p-Wert	Kappa	p-Wert
<b>Studentin</b>	0,43	0,2494 n = 95	-0,05	0,0496 S > TÄ2 n = 95	0,10	< 0,0001 S > TÄ1 n = 95
<b>Züchterin</b>			-0,06	0,4929 n = 95	0,15	< 0,0001 Z > TÄ1 n = 95
<b>TÄ 2</b>					-0,06	< 0,0001 TÄ2 > TÄ1 n = 95

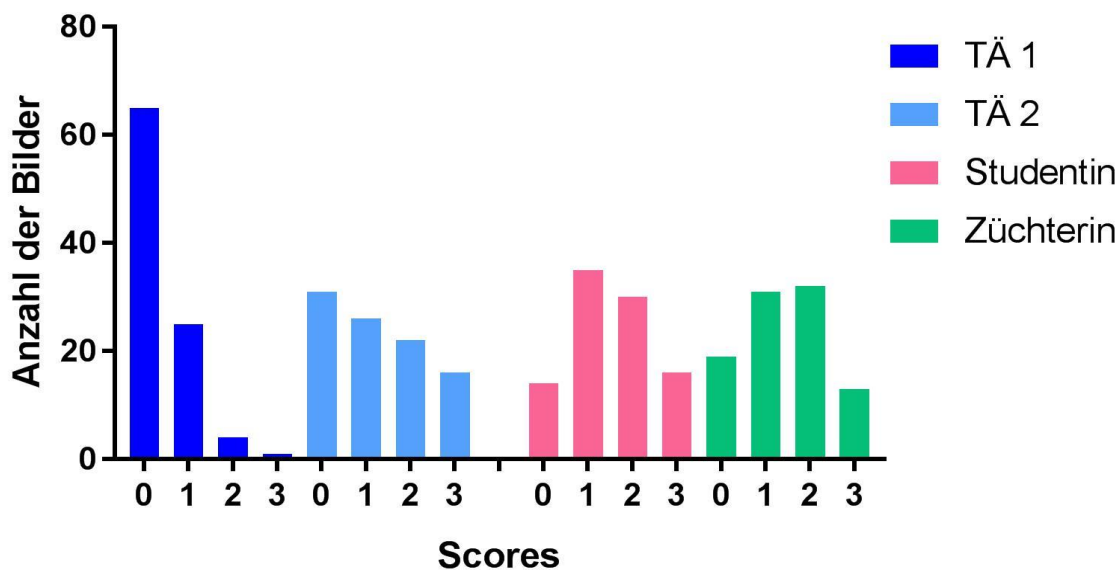


Abbildung 13: Globale Einschätzung des Schmerzes

Dargestellt ist die Verteilung der Häufigkeiten der vergebenen Scores für die *globale Einschätzung des Schmerzes* bei der Auswertung von 95 Fotos je Beobachter. Legende: 0 = kein Schmerz, 1 = milder Schmerz, 2 = moderater Schmerz, 3 = deutlicher Schmerz.

#### 4.8 Verlauf der Wundheilung

Der Verlauf der Wundheilung wurde über 48 Stunden im Rahmen der Schmerzmessung dokumentiert. Insgesamt war bei 33 Tieren eine geringgradige Umfangsvermehrung des Skrotalbereichs zu erkennen. 13 Pferde zeigten zusätzlich eine geringgradige bis mittelgradige Umfangsvermehrung des Präputialbereichs. Bei fünf Pferden wurde die antimikrobielle Therapie aufgrund lokaler Entzündungsanzeichen im Wundbereich bis auf insgesamt fünf Tage fortgesetzt. Von diesen fünf Pferden gehörten zwei Pferde der Gruppe BOLUSNaCl, zwei Pferde der Gruppe DRIPNaCl und ein Pferd der Gruppe BOLUSLido an.

## 5 Diskussion

### 5.1 Diskussion der Methodik

#### 5.1.1 Versuchszeitpunkt

Die Studie wurde zu zwei verschiedenen Zeitpunkten und an zwei verschiedenen Orten durchgeführt. Dies war der Verfügbarkeit der Probanden geschuldet. Eine Durchführung der Studie an derselben Lokalisation hätte eine noch bessere Vergleichbarkeit gebracht, insbesondere hinsichtlich der Einleitungsqualität und der Aufwachphase. Allerdings waren die Abläufe der Studie in Adelheidsdorf (Frühjahr) und in Hannover (Spätherbst) vergleichbar. Um möglichst identische Versuchsbedingungen zu schaffen und äußere Einflüsse, wie das Wetter, die Temperatur und die Bodenbeschaffenheit, gering zu halten, wurde der Versuch immer in der Box der Tiere durchgeführt, wobei die Abmessungen der jeweiligen Boxen ähnlich waren.

#### 5.1.2 Probanden

Die Probanden in dieser Studie stellten bezüglich des Alters und des Gewichts eine homogene Gruppe von Tieren dar und repräsentierten bis auf wenige Ausnahmen - das Alter betreffend - den Durchschnitt an Tieren, die in Deutschland vielfach unter Feldbedingungen kastriert werden. Ein achtjähriger Hengst wurde ebenfalls randomisiert einer Gruppe zugeordnet und genauso wie die anderen Tiere einer bedeckten Kastration unterzogen, wobei keine Auffälligkeiten auftraten.

Alle Hengste befanden sich im Besitz des Niedersächsischen Landgestüts in Celle. Das bedeutet, dass die Hengste unter identischen Bedingungen aufgezogen worden sind. Die Tiere sind seit dem Absatzalter an die Herdenaufzucht mit gleichaltrigen Artgenossen gewöhnt, was sich in dieser Studie vor allem durch die Ausgeglichenheit der Pferde bemerkbar machte. Zudem waren alle Probanden halfterfähig und kannten es, angebunden zu sein. Die Hengste, welche im Frühjahr in Adelheidsdorf kastriert worden sind, waren zudem bereits an der Longe antrainiert und teilweise angeritten. Dies erleichterte das Handling der Tiere und kann auch der Grund dafür sein, dass die Probanden insgesamt durch den Versuchsablauf wenig Stress ausgesetzt waren, was besonders an den guten Aufwachphasen zu erkennen ist. Es wäre daher für künftige Studien interessant zu schauen, ob bestimmte

Eigenheiten anderer Rassen, Altersgruppen, weniger gut gehändelte Pferde oder andere Stressoren - wie sie unter Praxisbedingungen vorzufinden sind - einen Einfluss auf die verwendeten Versuchsprotokolle haben. Es ist bekannt, dass die Halbwertszeit des Guaifenesins beim Hengst bzw. Wallach 1,4-fach länger ist als bei der Stute (GRANDY u. MCDONELL 1980). Da in dieser Studie nur männliche Tiere verwendet wurden, stellt sich die Frage, ob es einen Unterschied zwischen den Geschlechtern im Hinblick auf die verwendete Triple-Drip-DTI gibt, was im Rahmen weiterer Studien geklärt werden müsste.

### 5.1.3 Gewichtsbestimmung

Die Ergebnisse des Vergleichs zwischen gewogenem und geschätztem Körpergewicht weisen eine starke Variation auf. Als Gründe dafür sind zum einen Messfehler durch Bewegungsartefakte zu nennen. Bereits Abweichungen von wenigen gemessenen Zentimetern führen zu merklichen Abweichungen im Gewicht. Vermutlich wäre es vorteilhaft gewesen, mehrere Messungen pro Pferd durchzuführen und den Mittelwert zu bilden, worauf aber aufgrund des Vergleichs zu Praxisbedingungen verzichtet worden ist. Zudem sollte bedacht werden, dass die in dieser Studie verwendete Formel nach CARROLL u. HUNTINGTON (1988) hauptsächlich basierend auf Vermessungen von Ponys und Vollblütern entwickelt wurde. Dies könnte ein Grund für die verhältnismäßig schlechte Korrelation zwischen Gewicht und Vermessung ( $\text{Brustumfang}^2 \times \text{Körperlänge}$ ) in der vorliegenden Studie ( $R^2 = 0,3761$ ) im Vergleich zu der Originalstudie ( $R^2 = 0,9$ ) (CARROLL u. HUNTINGTON 1988) sein. Obwohl die Unterschätzung des Gewichts in der vorliegenden Studie keine direkten Auswirkungen hatte, ist sie in Bezug auf unzureichende Wirkspiegel von Anästhetika und anderen Medikamenten (insbesondere Antibiotika) als kritisch anzusehen.

### 5.1.4 Verblindung

Um diese Studie möglichst objektiv durchführen zu können, war eine aufwendige Verblindung sowohl des Anästhesisten als auch des Chirurgen notwendig. Was die Triple-Drip bzw. die Kochsalzlösungsinfusion betrifft, so waren die Lösungen in jeweils formgleichen Behältnissen verfügbar. Durch die Entfernung der Etiketten und das Anbringen eines blickdichten Handschuhs konnte nicht mehr auf die jeweilige Infusionslösung rückgeschlossen werden. Zudem wiesen sowohl die Kochsalzlösung als auch die Triple-Drip-Infusionslösung eine transparente Beschaffenheit auf.

Sowohl die Vorbereitung der Infusionslösungen als auch der einzelnen Boli erfolgten durch eine nicht-verblindete Person, die weder an der Durchführung der Anästhesie noch an der Evaluierung beteiligt war. Die jeweiligen Boli für die Erhaltungen und auch die zusätzlichen Anästhetika-Gaben wurden für jeden Probanden individuell in Abhängigkeit von der Gruppe (Gruppe DRIP: NaCl; Gruppe BOLUS: Xylazin-Ketamin) vorbereitet und waren mit Etiketten (z. B. 1. Erhaltung, 2. Erhaltung etc.) beschriftet. Zudem waren auch die Injektionslösungen von transparenter Natur, sodass keine Rückschlüsse auf den Inhalt gezogen werden konnten. Der Anästhesist erhielt für jeden Probanden ein individuelles Tablett, auf dem sich die vorbereiteten Boli und auch das Thiopental befanden. Auch die Applikation des Lidocains oder der Kochsalzlösung in die Hoden erfolgte ebenfalls durch die bereits genannte nicht-verblindete Person, sodass eine Beeinflussung des Chirurgen ausgeschlossen werden konnte.

### 5.1.5 Auswahl der TIVA-Protokolle

TIVA-Protokolle haben aufgrund ihrer einfachen Anwendbarkeit und höchst effizienten Wirkung einen festen Platz in der „Feldanästhesie“ eingenommen (WHITE 2015). Jedoch steht dem Tierarzt für den Einsatz im Feld nur eine begrenzte Auswahl an Anästhetika zur Verfügung. Daher sind die in dieser Studie verwendeten Ketamin-basierten Protokolle das Mittel der Wahl und finden meist als Bolus-Applikation (Xylazin und Ketamin) oder Triple-Drip-Dauertropfinfusion in der Feldanästhesie Anwendung.

Beide Applikationswege haben Vor- und Nachteile. Ist eine TIVA mit wiederholter Bolus-Gabe geplant, kann die Anzahl benötigter Boli in Abhängigkeit der geplanten Dauer des Eingriffs vorbereitet werden. Da die Applikation der Medikamente als Bolus zeitorientiert erfolgen sollte (KAEGI et al. 1988), sind „Fehlapplikationen“ im Sinne einer zu frühen oder zu späten Applikation möglich und traten auch in dieser Studie auf. Unter Praxisbedingungen im Feld ist es je nach personeller Verfügbarkeit oftmals notwendig, dass der Tierbesitzer oder ein Praxishelfer die vorbereitete Injektionsspritze dem Pferd über den Venenverweilkatheter verabreicht, da der Tierarzt sich auf den chirurgischen Eingriff konzentrieren und Asepsis einhalten muss. Dies stellt eine weitere potentielle Fehlerquelle dar, denn die Anästhesie hängt somit von der Compliance des Besitzers ab. „Fehlapplikationen“, wie zu spätes Nachdosieren von Ketamin können somit zum abrupten Erwachen führen (STAFFIERI u. DRIESSEN 2007) und für Mensch und Tier gefährlich werden.

Im Vergleich dazu bietet die Dauertropfinfusion eine bessere Steuerbarkeit und damit weniger potentielle Fehlerquellen. Die Einstellung der Infusionsrate erfolgte in dieser Studie manuell durch Auszählen der Tropfen. Diese Methode kann bei hoher Tropfrate von z. B. 6 Tropfen/Sekunde zu Ungenauigkeiten geführt haben, ist jedoch die im Feld gängige Methode. Die Infusionsrate ist abhängig von der Höhendifferenz zwischen Infusionsbeutel und Patienten, dem Strömungswiderstand, dem venösen Gegendruck und der Viskosität der zu verabreichenden Lösung (PACHALY 1997). Zudem wurde die Infusionsrate immer durch dieselbe, verblindete Person angepasst, sodass davon auszugehen ist, dass sich eine gewisse Erfahrung eingestellt hat. Die Genauigkeit hätte mit Hilfe eines Infusomaten oder einer Spritzenpumpe verbessert werden können. Da diese Gerätschaften im Feld nur selten zur Verfügung stehen, wurde darauf bewusst verzichtet.

Als Limitation dieser Studie muss genannt werden, dass zwei pharmakologisch unterschiedliche Narkoseprotokolle miteinander verglichen wurden. Dabei wäre es denkbar gewesen, anstelle der wiederholten Bolus-Applikation eine Xylazin-Ketamin-Infusion zu verwenden. Um jedoch einen möglichst praxisnahen Vergleich zu haben, wurde sich hier für die zwei etabliertesten Protokolle entschieden.

### 5.1.6 Dosierung der Medikamente

#### 5.1.6.1 Prämedikation und Einleitung

Die in dieser Studie verwendeten Dosierungen für die Prämedikation stimmen mit denen in der Literatur überein. Für das Xylazin sind Dosierungen zwischen 0,2 mg/kg KGW (KAEGI et al. 1988) und 1,1 mg/kg KGW (KERR et al. 1996) angegeben. In dieser Studie führte die Dosierung von 0,7 mg/kg KGW Xylazin zu einer guten Sedierungsqualität, die sehr wahrscheinlich durch den synergistischen Effekt des Butorphanols verstärkt worden ist (HOPSTER et al. 2008). Die hier für die Einleitung verwendete Dosierung von Ketamin von 2,2 mg/kg KGW ist ebenfalls in der Literatur beschrieben (MUIR et al. 1977; KERR et al. 1996). Um eine bessere Muskelrelaxation zu realisieren, erhielten die Pferde zusätzlich Diazepam in der Dosierung 0,05 mg/kg KGW.

#### 5.1.6.2 Erhaltung der Anästhesie

In Anlehnung an Empfehlungen in der Literatur erfolgte die Erhaltung der Anästhesie mittels wiederholter Bolusapplikation mit der Hälfte der Einleitungs-dosis an Ketamin

alle zehn Minuten (STAFFIERI u. DRIESSEN 2007; KÄSTNER 2010; BETTSCHART-WOLFENSBERGER 2012a). Die Erhaltungsdosis an Xylazin war mit 0,25 mg/kg KGW an der unteren Dosierungsgrenze angesetzt und könnte bei einigen Pferden ein zu flaches Anästhesiestadium in Kombination mit dem chirurgischen Stimulus begünstigt haben, worauf bei der Diskussion der Ergebnisse näher eingegangen wird.

Die in der Literatur angegebenen Dosierungen und Infusionsraten für eine Triple-Drip-Dauertropfinfusion variieren je nach Autor und Studie, wobei sich die in dieser Studie verwendeten Dosierungen von Xylazin, Ketamin und Guaifenesin in der Spanne der in der Literatur beschriebenen Dosierungen befinden (GREENE et al. 1986; LIN et al. 1993; YOUNG et al. 1993; LIN et al. 1994; MUIR et al. 2000). Um eine Akkumulation von Ketamin- und Guaifenesinmetaboliten zu vermeiden und aufgrund einer bei Kastrationen absehbaren Operationsdauer, wurde die Infusionsrate bereits zu Operationsbeginn nach negativer Reaktion auf den Hautschnitt auf die Hälfte reduziert. In der Literatur ist eine Reduktion der Infusionsrate nach spätestens 60 Minuten empfohlen (KÄSTNER 2010).

### 5.1.6.3 Unzureichende Anästhesie- oder Operationsqualität

Die Dosierung des Ketamins (0,2 mg/kg KGW) bei unzureichender Anästhesie- oder Operationsqualität entspricht etwa einem Zehntel der initialen Induktionsdosis und damit der Dosierung, welche in der Literatur empfohlen wird (BETTSCHART-WOLFENSBERGER 2012b). Die Dosierung des Xylazins (0,05 mg/kg KGW) entspricht etwa einem Fünftel der Erhaltungsdosis an Xylazin. Um eine Vergleichbarkeit zwischen den beiden Gruppen BOLUS und DRIP zu wahren, wurde die äquivalente Dosierung für Gruppe DRIP berechnet und die Infusionsrate für fünf Sekunden pro 100 kg KGW maximiert („auf Schuss“), sodass die Xylazin-Ketamin-Dosierung die der Gruppe BOLUS entspricht. In der Literatur wird eine Erhöhung der Infusionsrate bis zum Ende des unerwünschten Ereignisses empfohlen (YAMASHITA u. MUIR 2009).

### 5.1.7 Lokalanästhesie

Als Applikationsweg für das Lidocain wurde in dieser Studie die intratestikuläre Applikation gewählt. Als weitere Applikationsmethoden sind die subkutane und die intrafunikuläre Injektion beschrieben (HAGA et al. 2006). Der Vorteil der intratestikulären Injektion liegt in der einfachen Durchführbarkeit. Da der Hoden

entfernt wird, ist die Gefahr, dass es beim Setzen der Ligaturen am Samenstrang zur Interferenz mit dem Lidocain oder im späteren Verlauf mit der Wundheilung kommt, sehr gering (HAGA et al. 2006). In einer Studie konnte gezeigt werden, dass die Lokalanästhesie der Samenstränge beim Pferd mit Mepivacain im Vergleich zu zwei Kontrollgruppen, welche einmalig oder über drei Tage Flunixin-Meglumin erhielten, zu einer deutlich reduzierten Schmerzhaftigkeit führte, welche bis zu 20 Stunden post-OP anhielt (STUCKE et al. 2014). Hier gilt es jedoch zu bedenken, dass Mepivacain eine geringfügige längere Wirkdauer als das Lidocain aufweist (SKARDA et al. 2009). Lidocain bietet aufgrund der Annäherung seines  $pK_a$ -Wertes an den pH-Wert des Gewebes den Vorteil eines schnellen Wirkungseintritts (SKARDA et al. 2009). Des Weiteren konnte bei Ferkeln kein Unterschied zwischen intrafunikulärer und intratestikulärer Lidocain-Injektion festgestellt werden (HAGA u. RANHEIM 2005). In einer Studie am Pferd wurde mittels  $C^{14}$ -markiertem und intratestikulär appliziertem Lidocain nachgewiesen, dass es seine analgetische Wirkung durch die schnelle Verteilung in den Samenstrang entfaltet und dort die afferenten viszeralen Fasern inhibiert, wohingegen die somatischen Fasern der Haut und des M. cremaster keine Anästhesie oder direkte Paralyse erfuhren (HAGA et al. 2006).

Studien, die die minimale analgetisch wirksame Menge an Lokalanästhetikum bei Hengstkastration untersucht haben, existieren bisher nicht (SANZ et al. 2009). Die in der Literatur empfohlene Menge an Lokalanästhetikum liegt zwischen 10-20 ml pro Hoden einer 2%igen Lidocainlösung (KILCOYNE 2013). In der Kontrollgruppe wurde dieselbe Menge an Kochsalzlösung intratestikulär injiziert, um auszuschließen, dass alleinig das applizierte Volumen einen Effekt hat.

### 5.1.8 Bestimmung der Anästhesie- und Operationsqualität

Die Überwachung der Anästhesie- und Operationsqualität erfolgte in Anlehnung an vorherige Studien (CLARK-PRICE et al. 2008; KLOPPEL u. LEECE 2011; GOODWIN et al. 2013; WAKUNO et al. 2016) alle fünf Minuten. Kurze Untersuchungsintervalle sind besonders wichtig, wenn Vitalparameter manuell ausgezählt werden und keine weiteren Instrumente, wie EKG-Aufzeichnungen etc., zur Verfügung stehen. Auf diese Weise lassen sich Notfallsituationen, wie Bradykardien, Apnoe-Phasen oder Obstruktionen der Atemwege, frühzeitig erkennen (WHITE 2015). Die Beurteilung der Anästhesietiefe erfolgte anhand einer einfach beschreibenden Skala (SDS) und unter Berücksichtigung der Ketamin-basierten Besonderheiten bei der Bestimmung der Anästhesietiefe. Die SDS bietet einerseits

Hilfestellung bei der Entscheidung der Zuordnung einer Kategorie, nachteilig ist sie jedoch, wenn sich Kategorien überlappen. So wurde in dieser Studie entschieden, bei nicht-eindeutiger Zuordnung halbe Punkte zu vergeben. Um eine gute Vergleichbarkeit bei der Beurteilung der Operationsqualität zu gewährleisten, wurden alle Kastrationen von einem einzigen Chirurgen durchgeführt.

Als Limitation muss genannt werden, dass es trotz der 5-minütigen Untersuchungsintervalle schwierig war, auf einen zeitlichen Verlauf der erhobenen Scores für die okulären Reflexe, den Muskeltonus und den Kremastertonus zurückzuschließen, um die Wirkungen der zusätzlich verabreichten Anästhetika zu überprüfen. So kann es zum Beispiel sein, dass bei einem Pferd eine Minute nach Erhebung der Parameter der Hoden nicht vorlagerbar war (Kremastertonus = 4), woraufhin ein zusätzlicher Bolus von Xylazin-Ketamin (Gruppe BOLUS) oder Xylazin-Ketamin-Guaifenesin (Gruppe DRIP) verabreicht worden ist. Jedoch fand die darauffolgende Erhebung der Parameter erst 4 Minuten später statt, sodass der Effekt vermutlich nicht mehr vollständig vorhanden war. Es wäre daher sinnvoller gewesen, die Reaktion auf zusätzliche Anästhetika zeitnah und gesondert zu erfassen.

### 5.1.9 Aufstehphase

Mehrere einfach beschreibende Skalen für die Beurteilung der Aufstehphase bei Pferden nach Allgemeinanästhesie sind publiziert (MATTHEWS et al. 1998; DONALDSON et al. 2000; RAY-MILLER et al. 2006). Bei der in dieser Studie verwendeten „Recovery Quality Scale“ handelt es sich um eine elf Kategorien umfassende, gewichtete Skala, welche auf den oben genannten Skalen basiert (CLARK-PRICE et al. 2008). Der Vorteil dieser Skala ist, dass jede Phase des Aufstehvorgangs berücksichtigt wird. Zudem sind 9 Kategorien maximal 10 Punkte und 2 Kategorien maximal 5 Punkte (Aktivität in Seitenlage, Überköten) wert, was zu einer weiteren Gewichtung führt. Auch wenn die hier verwendete „Recovery Quality Scale“ mit 11 Kategorien recht umfangreich erscheint, ist die Anwendbarkeit auch unter Feldbedingungen sehr gut möglich gewesen.

### 5.1.10 Postoperativer Schmerz

Obwohl unter vielen Pferdepraktikern Uneinigkeit zum Thema „Schmerzhaftigkeit nach Kastration“ herrscht, konnten mehrere Studien zeigen, dass es sich durchaus um einen schmerzhaften Eingriff handelt, bei dem eine peri- und postoperative Analgesie angezeigt ist (LOVE et al. 2009; SANZ et al. 2009). Daher wurde in dieser Studie unter den Aspekten des Tierschutzes sowie aus ethischen Gründen auf eine Kontrollgruppe (ohne Analgesie) verzichtet. Als Limitation hinsichtlich der Schmerzbeurteilung muss genannt werden, dass keine Baseline-Werte für die Composite Pain Scale (CPS) und die Horse Grimace Scale (HGS) erhoben worden sind. Da alle Hengste jedoch allgemeingesund waren, ist davon auszugehen, dass kein Schmerz vorlag und die Baseline-Scores vermutlich sehr niedrig ausgefallen wären. Die präoperativen Werte für den CPS und den HGS in der Studie von DALLA COSTA et al. (2014) waren allerdings nicht null, obwohl es sich um allgemeingesunde Probanden handelte. Dies liegt vermutlich daran, dass die zu bewertenden Facial Action Units vereinzelt und isoliert auch beim nicht-schmerzhaften Tier beobachtet werden können (DALLA COSTA et al. 2014). Diese Beobachtungen stimmen mit denen vorangegangener Studien überein. So sahen die Autoren bei der Anwendung der von BUSSIERES et al. (2008) entwickelten CPS sowohl bei gesunden Tieren, die nur einer Allgemeinanästhesie unterzogen wurden (Kontrolle) als auch bei Hengsten vor der Kastration Baseline-Werte, die zwischen einem und drei Punkten lagen (VAN LOON et al. 2010). Die Autoren führen diese Beobachtung auf die Aufregung und Unerfahrenheit der jungen Tiere zurück. Diese Beobachtung konnte auch bei Mäusen gemacht werden (MILLER u. LEACH 2015).

#### 5.1.10.1 Composite Pain Scale

Die CPS wurde ursprünglich unter experimentellen Bedingungen für den orthopädischen Schmerz entwickelt (BUSSIERES et al. 2008). In einer Studie konnte gezeigt werden, dass sich die CPS auch zur Evaluierung somatischer und viszeraler Schmerzen gut eignet (VAN LOON et al. 2010). Zudem sahen die Autoren einer anderen Studie, dass die CPS und die HGS bei Pferden nach Kastration eine gute Übereinstimmung zeigten (DALLA COSTA et al. 2014), sodass die CPS auch in dieser Studie Anwendung fand.

### 5.1.10.2 Horse Grimace Scale – Live Scoring

Im Vergleich zu anderen Studien wurde die HGS erstmals direkt am Pferd – also live – angewendet (DALLA COSTA et al. 2014; DALLA COSTA et al. 2016). Als Vorteil dieser Methode ist zu nennen, dass das Studiendesign im Hinblick auf die Schmerzbeurteilung den Klinik- bzw. Praxisbedingungen sehr nahe kommt. Die Schmerzbeurteilung sollte in einer ruhigen Umgebung mit möglichst wenig Interaktion zwischen Patient und Beobachter erfolgen, um zu verhindern, dass Schmerzen maskiert werden. Auch wenn die Probanden dieser Studie in einem separaten Stalltrakt untergebracht waren, ließ sich eine gewisse Unruhe durch Personen und die Kastration der weiteren Tiere vor allem zu den Messzeitpunkten zwei und sechs Stunden nach Erreichen des sicheren Standes nicht vollständig vermeiden. Andererseits spiegeln diese Verhältnisse die realen Praxisbedingungen wieder, wobei ein ideales Messinstrument diesen Bedingungen standhalten sollte.

Alle Pferde waren in Boxen aufgestellt, deren Front aus Gitterstäben bestand, welche bis zum Boden reichten. Dadurch wurde dem Beobachter zwar eine verhältnismäßig gute Sicht auf die Probanden ermöglicht, dennoch musste die Box in vielen Fällen betreten werden, um die Live-HGS adäquat anwenden zu können. Dies hatte einen Einfluss auf die Pferde, dessen genaue Bedeutung nicht vollends geklärt ist (DALLA COSTA et al. 2016) und könnte ein Grund für die insgesamt niedrigen Live-Scores in der vorliegenden Studie sein. Zudem wäre der Einsatz von weiteren Beobachtern für das Live-Scoring denkbar gewesen, worauf jedoch aufgrund von mangelndem Personal verzichtet worden ist.

### 5.1.10.3 Horse Grimace Scale – Fotoaufnahmen

Die Fotoaufnahmen in dieser Studie wurden direkt nach der Erhebung der HGS-Live Scores angefertigt, wobei ein Betreten der Pferdebox erforderlich war. Aufgrund der relativ hohen Anzahl an Probanden pro Untersuchungstag und der Tatsache, dass alle Maßnahmen in der eigenen Box der Pferde erfolgten, war die Installation von Videokameras nicht möglich. Eine Videoüberwachung mittels Kamera mit darauffolgender Extraktion von Fotos (LANGFORD et al. 2010; DALLA COSTA et al. 2014; MCLENNAN et al. 2016) hätte vermutlich eine geringere Beeinflussung der Pferde durch den Beobachter nach sich gezogen.

### 5.2 Diskussion der Ergebnisse

#### 5.2.1 Anästhesie

##### 5.2.1.1 Prämedikation und Einleitung

Der Sedierungsgrad der Tiere wurde in dieser Studie subjektiv beurteilt und als gut befunden. Die Pferde zeigten mit der Dosierung von 0,7 mg/kg KGW Xylazin die typischen Anzeichen einer Sedierung (ENGLAND u. CLARKE 1996). Dieser Umstand ist bei den hauptsächlich jungen Pferden sehr wahrscheinlich auch dem guten Handling der Tiere und der gewohnten Umgebung geschuldet. Um eine objektivere Beurteilung des Sedierungsgrads vorzunehmen, stehen Bewertungssysteme (HAMM et al. 1995) zur Verfügung, die jedoch in dieser Studie nicht angewendet wurden. Dennoch kann die Sedierungstiefe bei allen Probanden als vergleichbar beschrieben werden.

Das unkoordinierte Niedergehen und die kurze Exzitationsphase (ca. 20 Sekunden) nach Einleitung mit Ketamin bei zwei Probanden könnte einerseits auf das Ketamin zurückzuführen sein und ist auch in der Literatur beschrieben (FIELDING et al. 2006). Solche Ereignisse werden meist im Kontext mit alleiniger Ketamin-Gabe oder unzureichender Sedierung genannt. Die Einleitung fand in dieser Studie erst nach zufriedenstellender Sedierungsqualität statt. Andererseits waren beide Pferde in der Verhaltensuntersuchung auffällig. Pferd Nr. 7 war beim Einbringen des Venenverweilkatheters wehrhaft und Pferd Nr. 38 war im Umgang sehr misstrauisch und angespannt. Daher ist es möglich, dass sich der vermutlich stressbedingte, hohe Sympathikotonus der Pferde nachteilig auf die Induktionsqualität ausgewirkt hat (BETTSCART-WOLFENSBERGER 2012a).

##### 5.2.1.2 Vitalparameter

Die Anästhesie in dieser Studie war in den Gruppen hinsichtlich der erhobenen Vitalparameter vergleichbar. Der statistisch ausgewertete Bereich vom Messzeitpunkt 0 bis zum Messzeitpunkt 15 ist kurz, jedoch der durchschnittlich kurzen Anästhesiedauer zuzuschreiben. Der Beginn der Messung von Herz- und Atemfrequenz erfolgte nach dem Ablegen und Lagern der Probanden mit dem MZP 0 Minuten, sodass keine Baseline-Werte vor oder direkt nach der Sedierung erhoben wurden. Es ist aber davon auszugehen, dass es durch die Alpha-2-Adrenozeptor-vermittelten Effekte des Xylazins zunächst zu einer Bradykardie kam, die durch die

sympathomimetischen Effekte des Ketamins teils aufgehoben wurden. Die hier beobachteten Herzfrequenzen sind somit unter TIVA-Protokollen zu erwarten. Dass es in Gruppe BOLUS zum Messzeitpunkt 15 Minuten zu einem statistisch signifikanten Anstieg der Herzfrequenz kam, kann mehrere Gründe haben. Zum einen spricht eine Erhöhung der Herzfrequenz in Allgemeinanästhesie für eine Reaktion des ZNS auf noxische Stimuli (HAGA u. DOLVIK 2005). Die Messung der Herz- und auch der Atemfrequenz erfolgte durch manuelles Auszählen alle fünf Minuten, sodass es kaum möglich ist, den Anstieg der Herzfrequenz einem direkten Ereignis zuzuordnen. Eine permanente Überwachung mittels EKG-Aufzeichnung und zusätzlicher Messung des invasiven Blutdrucks hätte hier vermutlich mehr Aufschluss gegeben. Wenn auch statistisch signifikant, ist die Herzfrequenz zum Messzeitpunkt 15 Minuten von vorher 28 Schlägen/Min auf 32 Schläge/Min gestiegen, was als physiologische Schwankung interpretiert werden kann. Zudem sind Fehler beim Auszählen nicht auszuschließen. Auch wenn über die gesamte Anästhesiedauer nicht von allen Probanden die gleiche Anzahl an Daten vorlag, sind in Gruppe BOLUS insgesamt mehr Schwankungen der Vitalparameter zu erkennen. Eine Erklärung hierfür könnten die durch wiederholte Bolus-Applikationen bedingten, fluktuierenden Plasmaspiegel sein, welche zu wechselnder Anästhesietiefe geführt haben könnten (KÄSTNER 2010). In einer Studie, die die kardiovaskulären und elektroencephalographischen Parameter als nozizeptive Indikatoren bei Hengstkastration unter Isoflurananästhesie untersuchte, sahen die Autoren einen Anstieg des mittleren arteriellen Blutdrucks bei reduzierter Herzfrequenz und führten diese Beobachtungen auf einen operationsbedingten Anstieg des Vagustonus zurück (HAGA u. DOLVIK 2005). In der vorliegenden Studie lag der Median der Herzfrequenz in allen Gruppen bei 28 Schlägen/Min, wobei teilweise Bradykardien von bis zu 20 Schlägen/Min gemessen wurden. Diese Schwankungen könnten demnach auch durch die durch Manipulation am Hoden bedingte Bradykardie bei zu „flacher“ Anästhesietiefe erklärt werden (HAGA u. DOLVIK 2005). Wahrscheinlicher ist jedoch, dass es durch die Alpha-2-bedingten Effekte des Xylazins zu einer Vasokonstriktion kommt, der sich eine barorezeptorische Antwort anschließt, welche dann in einer Bradykardie mündet. Der vasopressorische Effekt bleibt unter einer Dauertropfinfusion mit Xylazin bestehen (PÖPPEL et al. 2015).

### 5.2.1.3 Anästhesiequalität

Wie in zahlreichen Studien beschrieben waren die Schutzreflexe weitestgehend erhalten (MUIR et al. 1978; YOUNG et al. 1993; TAYLOR et al. 1998). Im Vergleich zur Inhalationsnarkose bleibt selbst bei adäquater Anästhesietiefe die Aktivität am Auge erhalten (ROBERTSON 1997).

Charakteristisch für die dissoziative Anästhesie mit Ketamin im Vergleich zu den volatilen Anästhetika sind eine zentrale Bulbusstellung sowie ein aktiver und teils auch spontaner Lidschluss als „Blinzeln“ (HUBBELL u. MUIR 2009), was auch in dieser Studie zu beobachten war.

Das Vorhandensein eines variablen Grads eines lateralen Nystagmus ist Ketamin-assoziiert (SCHAUVLIEGE u. GASTHUYS 2012). Dies könnte zum einen an der in Gruppe BOLUS höheren Ketaminmenge und den fehlenden zentralen Effekten des Guaifenesins im Vergleich zu Gruppe DRIP liegen. Zentrale Muskelrelaxantien, wie Guaifenesin, wirken durch selektive Bindung an spezifische GABA-inhibitorische Interneurone im Hirnstamm, den subkortikalen Hirnregionen und dem Rückenmark und setzen den Muskeltonus herab (MUIR 2009a), was dazu geführt hat, dass der Muskeltonus in Gruppe DRIP im Vergleich zu Gruppe BOLUS reduziert war. Interessanterweise war der Muskeltonus in den Gruppen DRIP<sub>Lido</sub> und BOLUS<sub>Lido</sub> signifikant niedriger als in den jeweiligen Kochsalz-Gruppen. Dies könnte Ausdruck einer reduzierten Nozizeption in sein. Unter Ketamin-basierten TIVA-Protokollen kann auch spontanes Schlucken auftreten (WHITE 2015), was in dieser Studie jedoch nicht beobachtet werden konnte.

### 5.2.2 Operationsbedingungen

Die Ergebnisse dieser Studie belegen insgesamt bessere Operationsbedingungen in Gruppe DRIP gegenüber der Gruppe BOLUS. Diese ist auf das im Triple-Drip enthaltene Guaifenesin zurückzuführen, welches zentral einen muskelrelaxierenden Effekt vermittelt, damit am *M. cremaster* relaxierend wirkt und sich positiv auf die Operationsbedingungen auswirkt. In der Gruppe BOLUS hingegen waren die muskelrelaxierenden Effekte des Xylazins vermutlich nicht ausreichend, um die Ligatur während der Kastration spannungsfrei zu setzen. Ein in der Literatur beschriebener leicht sedierender und analgetischer Effekt von Guaifenesin (LÖSCHER et al. 2006) könnte ebenfalls einen Einfluss auf die Operationsqualität gehabt haben, ist aber im Vergleich zu den weiteren verabreichten, deutlich

effektiveren Sedativa und Analgetika wahrscheinlich zu vernachlässigen. Ebenso waren in Gruppe DRIP - bedingt durch die bessere Operationsqualität - auch die Operations- und Anästhesiedauer durchschnittlich kürzer. Für die sichere und komplikationsarme Durchführung einer Kastration sind gute Operationsbedingungen entscheidend. Die dem Guaifenesin geschuldete gute Relaxation des *M. cremaster* in der Gruppe DRIP führt daher nicht nur zu einer kürzeren, sondern gegebenenfalls auch sichereren Operation, wenn die Ligaturen exakter positioniert werden können. Studien mit größeren Fallzahlen sind jedoch erforderlich, um einen Einfluss auf das postoperative Risiko und die Komplikationsrate zu evaluieren.

### 5.2.3 Einfluss des Lidocains

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass in den Gruppen BOLUS und DRIP die intratestikuläre Injektion von insgesamt 10 ml (200 mg) Lidocain je Hoden im Vergleich zur Kontrollgruppe zu einer Verbesserung der Operationsqualität im Sinne einer Relaxation des *M. cremaster* führte. Diese Beobachtung deckt sich mit Ergebnissen vorangegangener Studien (HAGA et al. 2006). In einer Studie von (PORTIER et al. 2009) sahen die Autoren zwar keine statistisch signifikante Reduktion des Kremastertonus, jedoch war in der Lidocain-Gruppe ein Trend erkennbar und die Gruppengröße insgesamt sehr klein. Dies untermauert die Vermutung, dass durch die Lokalanästhesie der Hoden die intraoperative Nozizeption verringert wird. Dafür spricht auch, dass sowohl in Gruppe BOLUSLido und DRIPLido im Vergleich zu den Kochsalz-Gruppen ein reduzierter Muskeltonus beobachtet wurde. Als Applikationsweg für das Lidocain wurde in dieser Studie die intratestikuläre Applikation gewählt, welche einfach durchführbar ist und durch die Entfernung des Hodens kaum mit der Kastration interferiert (HAGA et al. 2006). Bei Ferkeln konnte kein Unterschied zwischen intrafunikulärer und intratestikulärer Lidocain-Injektion gesehen werden (HAGA u. RANHEIM 2005). In einer Studie beim Pferd wurde mittels C14-markiertem und intratestikulär appliziertem Lidocain nachgewiesen, dass Lidocain seine analgetische Wirkung durch die schnelle Verteilung in den Samenstrang entfaltet und dort die afferenten viszerale Fasern inhibiert, wohingegen die somatischen Fasern der Haut und des *M. cremaster* keine Analgesie und direkte Paralyse erfuhren (HAGA et al. 2006). Dennoch war sowohl bei den Ferkeln (HAGA u. RANHEIM 2005) als auch bei einigen Probanden dieser Studie trotz der Lokalanästhesie der Hoden eine Reaktion des *M. cremaster* auf den noxischen Stimulus vorhanden, was für einen unvollständigen sensorischen Block

spricht und das Resultat einer ungleichmäßigen Verteilung des Lokalanästhetikums sein kann (HAGA u. RANHEIM 2005). Es wird vermutet, dass die Verteilung des Lidocains nach proximal auf einem durch das Injektionsvolumen hervorgerufenen, erhöhten Lymphfluss basiert. Beim Ferkel war die Lidocain-Konzentration im Samenstrang bereits drei Minuten nach intratestikulärer Injektion höher als nach 10 Minuten, sodass beim Pferd vermutlich der maximale Effekt des Lidocains in den ersten 10 Minuten zu erwarten ist (HAGA et al. 2006). In der vorliegenden Studie wurde Lidocain mindestens drei Minuten vor Operationsbeginn injiziert. Ab Operationsbeginn dauerte es in Gruppe BOLUSLido bis zum Hervorlagern des zweiten Hodens 9 (5-18) Minuten und in BOLUSNaCl 10 (6-14) Minuten. In Gruppe DRIP war, vermutlich bedingt durch die zentral muskelrelaxierenden Effekte des Guaifenesins, eine frühere Kastration des zweiten Hodens möglich: 6,5 (5-10) Minuten versus 8 (5-14) Minuten. Es ist also denkbar, dass der analgetische und lokalanästhetische Effekt des Lidocains zum Kastrationszeitpunkt bereits deutlich reduziert war. Vermutlich wäre es daher vorteilhaft gewesen, die Injektion in den zweiten Hoden zeitnah vor der Manipulation vorzunehmen.

Einige Autoren berichten, dass nach intratestikulärer Lidocain-Injektion die Anästhetika-Dosierung reduziert werden konnte (PORTIER et al. 2009). Dies konnte ebenfalls in der hiesigen Studie gezeigt werden, indem die zusätzlichen Anästhetika-Applikationen und der errechnete Verbrauch in beiden Lidocain-Gruppen deutlich niedriger waren. Es wäre möglich, dass es zu einer systemischen Absorption von Lidocain gekommen ist, wodurch diese Effekte zu erklären wären (PORTIER et al. 2009). Jedoch waren die Probanden perioperativ multimodal analgetisch durch die systemische Applikation von Flunixin-Meglumin, Butorphanol, Xylazin und Ketamin gut versorgt und die Einwirkzeit des Lidocains war kurz. Gegen einen alleinigen Einfluss des Lidocains spricht auch, dass es nur in Gruppe BOLUS zu einer signifikanten Reduktion des Xylazin- und Ketaminbedarfs kam, sodass die Einsparung vor allem durch die pharmakokinetisch günstigen Effekte der Dauertropfinfusion mit dem Zusatz des Guaifenesins zu erklären ist.

### 5.2.4 Unzureichende Anästhesie- und Operationsqualität

Die in dieser Studie verwendeten Dosierungen für die Erhaltung der Anästhesie stimmen mit denen in der Literatur überein. Dennoch mussten in allen Gruppen zusätzliche Anästhetika eingesetzt oder die Gabe der Nachinjektion zur Erhaltung vorgezogen werden. Das Vorziehen der Erhaltungen um eine Minute sollte in der

vorliegenden Studie dazu dienen, eine zusätzliche Gabe von Anästhetika bei unzureichender Anästhesie- oder Operationsqualität kurz vor der eigentlichen Gabe von Erhaltungen zu verhindern.

Ein zeitliches Vorziehen der Gabe der Erhaltungen war in Gruppe BOLUSNaCl häufiger notwendig als in Gruppe BOLUSLido. Dies deutet darauf hin, dass es durch die Lokalanästhesie der Hoden zu einer Reduktion der Nozizeption (HAGA et al. 2006) kam. Dafür spricht auch, dass in den Gruppen BOLUSLido weniger zusätzliche Anästhetika notwendig waren.

Der Operationsbeginn erfolgte in der Regel vor oder in etwa zeitgleich mit der Gabe der ersten Nachinjektion zur Erhaltung. Das hatte vermutlich zur Folge, dass die Plasmakonzentrationen von Xylazin und Ketamin zum Zeitpunkt des ersten chirurgischen Stimulus zu niedrig waren. Ketamin wird schnell vom Plasma ins Gewebe umverteilt (KAKA et al. 1979; WATERMAN et al. 1987). Eine Studie zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik beim Pferd von Ketamin hat gezeigt, dass es ab einer Plasmakonzentration von etwa 1 µg/ml zur Wiedererlangung des Bewusstseins kommt, Reaktionen auf noxische Stimuli jedoch schon vorher auftreten können (WATERMAN et al. 1987). Es wäre daher vermutlich vorteilhaft, die erste Nachinjektion zur Erhaltung bei jedem Pferd etwa zwei Minuten vor Beginn des chirurgischen Eingriffs zu verabreichen. Was die Dosierung der Nachinjektionen betrifft, wird in der Literatur ein Viertel bis die Hälfte der initialen Dosis an Xylazin und Ketamin empfohlen (BETTSCHEART-WOLFENBERGER 2012a). Eine höhere Ketamin-Dosierung als 1 mg/kg KGW i. v. ist aufgrund der Kumulationsgefahr als kritisch zu beurteilen, wohingegen die Dosierung des Xylazins mit 0,25 mg/kg KGW i. v. zur Nachinjektion der Erhaltung an der unteren Grenze einzuordnen ist. Es bleibt daher zu vermuten, dass mindestens die Hälfte der initialen Dosis an Xylazin (0,35 mg/kg KGW i. v.) die Gabe an zusätzlichen Anästhetika hätte reduzieren können.

Eine unzureichende Anästhesie- oder Operationsqualität in Gruppe DRIP könnte zum einen an einer mit 2 ml/kg/Std initial zu niedrig gewählten Infusionsrate oder zum anderen an der Reduktion der Infusionsrate bereits zu Operationsbeginn liegen. Die könnte dazu geführt haben, dass bei Kastration – vor allem des jeweils zweiten Hodens – keine ausreichenden Plasmakonzentrationen der Agentien vorlagen.

Eine Studie, die zwei verschiedene Ketamin-Dosierungen (1 mg/ml oder 2 mg/ml) in einer Triple-Drip-DTI mit 0,5 mg/ml Xylazin und 50 mg/ml Guaifenesin bei initialer

Infusionsrate von 2,2 ml/kg/Std bei Hengstkastration im Feld verglich, sahen die Autoren mit der höheren Dosierung Ketamin (2 mg/ml), wie sie auch in der vorliegenden Studie verwendet wurde, eine stabilere Anästhesie und Analgesie ohne Beeinträchtigung der kardiorespiratorischen Funktion (LIN et al. 1993). Die Autoren empfehlen dabei eine Infusionsrate von 2 ml/kg/Std, wie sie auch in dieser Studie verwendet wurde, merken jedoch an, dass bei schmerzhaften Stimuli eine Infusionsrate von 4 ml/kg/Std vorteilhaft sein könnte (LIN et al. 1993). Dies müsste im Rahmen weiterer Studien geprüft werden. Auch wäre es denkbar gewesen, den Pferden beim Anschließen an die Infusion einen Bolus der Dauertropfinfusion zu verabreichen (YAMASHITA u. MUIR 2009), um damit die Plasmakonzentration anzuheben und die Infusionsrate dann konstant bei z. B. 2 ml/kg/Std zu halten. Andererseits erfolgte das Anschließen an den Triple-Drip im Mittel  $2,1 \pm 0,7$  Minuten nach der Gabe der Induktion, sodass zu diesem Zeitpunkt eine ausreichende hohe Plasmakonzentration an Ketamin und Xylazin zur Erhaltung der Anästhesie vorgelegen haben sollte.

Die vorliegende Studie konnte zeigen, dass das zusätzlich verabreichte Xylazin-Ketamin(-Guaifenesin) bei einigen Pferden keine ausreichende Wirkung hatte. Ein Grund dafür kann zum einen eine zu niedrig gewählte Dosierung der Anästhetika gewesen sein. Wiederholte Bolus-Gaben und somit auch höhere Dosierungen von Ketamin können zur Kumulation führen. Dadurch kommt es aufgrund der negativen Beeinflussung der Muskelkoordination zu verschlechterten Aufstehphasen ohne dass die Anästhesietiefe merklich beeinflusst wird (MUIR u. SAMS 1992). Aus diesem Grund wurde in dieser Studie ein möglichst niedriger zusätzlicher Ketamin-Bolus (0,2 mg/kg KGW i. v.) im Falle einer unzureichenden Anästhesie- oder Operationsqualität gewählt. Ebenso, wie die Dosierung der Nachinjektion zur Erhaltung betreffend, ist es denkbar, dass eine höhere Xylazin-Dosierung (> 0,04 mg/kg KGW i. v.) die Gabe an zusätzlichen Anästhetika hätte reduzieren können.

Der Wirkungseintritt von Xylazin und Ketamin beträgt etwa zwei Minuten (HOLMES u. CLARK 1977; CLARKE 2014b). Daher könnte ein Grund für eine nicht ausreichende Wirkung sein, dass der chirurgische Eingriff zu schnell nach der Applikation fortgesetzt wurde. Es wäre daher vorteilhaft, strikt zwei Minuten nach der Gabe zu warten und erst danach mit der chirurgischen Manipulation fortzufahren. Zudem ist zu bedenken, dass das Studienprotokoll ein definiertes Vorgehen bei

bestimmten Ereignissen in Bezug auf eine unzureichende Anästhesie- oder Operationsqualität vorsah, um eine Vergleichbarkeit zu wahren. So wurde beim Auftreten spontaner Bewegungen oder nach zweimaliger, nicht erfolgreicher Gabe von zusätzlichem Xylazin-Ketamin(-Guaifenesin) Thiopental verabreicht. Thiopental, ein ultrakurz wirksames Barbiturat, entfaltet seine Wirkung innerhalb von 20-30 Sekunden (MUIR 2009a). Dosierungen von 0,5 bis 1 mg/kg KGW vermögen die Anästhesie sofort zu vertiefen (STAFFIERI u. DRIESSEN 2007). Nachteile des Thiopentals sind Hypoventilation bis hin zu verlängerten Apnoe-Phasen, weshalb immer die Möglichkeit der Intubation und Beatmung gegeben sein sollte (MUIR 2009a). Keines der Tiere in dieser Studie zeigte eine so schwerwiegende Atemdepression, als dass Intubation und Beatmung notwendig waren.

In einer Studie, die eine Xylazin-Ketamin-Anästhesie mit wiederholten Bolus-Gaben alle 10 Minuten (0,2 mg/kg KGW i. v. Xylazin und 1 mg/kg KGW i. v. Ketamin) an insgesamt 101 Pferden bei verschiedenen elektiven Eingriffen durchführte, sahen die Autoren bei 66 % der Probanden eine reaktionslose Narkose (ohne zusätzliche Anästhetika-Gaben) (HEESS u. SCHATZMANN 2003). In Anbetracht dessen wäre in der vorliegenden Studie die Anästhesietiefe in Gruppe BOLUS bei 62,5 % der Tiere unzureichend gewesen ist. Jedoch ist zu bedenken, dass ein Großteil der zusätzlichen Xylazin-Ketamin-Gaben aufgrund eines unzureichend relaxierten Kremastertonus erfolgte. In der Studie von HEESS u. SCHATZMANN (2003) lagen andere Kriterien (Muskelzuckungen, Ohrenspiel etc.) für die Gabe zusätzlicher Anästhetika zugrunde.

Die Tatsache, dass in Gruppe BOLUS 37,5 % und in Gruppe DRIP 48 % der Probanden keine zusätzlichen Anästhetika (Xylazin, Ketamin, Thiopental) benötigten, gibt Hinweise darauf, dass auch immer die individuellen Unterschiede im Anästhetika-Bedarf der Probanden zu berücksichtigen sind und die Dosierungen dementsprechend angepasst werden sollten (ROBERTSON 1997). Eine Titration sollte in Anhängigkeit des kardiorespiratorischen Status und der Antwort auf den chirurgischen Stimulus nach Effekt erfolgen (YAMASHITA u. MUIR 2009).

Für zukünftige Studien wäre es interessant, die Plasmakonzentration der im Triple-Drip enthaltenen Wirkstoffe Xylazin, Ketamin und Guaifenesin zu bestimmen, um genauere Informationen über die Pharmakinetik und eine eventuelle Interaktion der drei Agentien zu erhalten.

### 5.2.5 Aufstehphase

Die Qualität der Aufstehphase ist für alle Probanden als gut bis sehr gut zu beurteilen. Allerdings war die Dauer der Aufwachphase in der Gruppe DRIP deutlich kürzer, wobei keine Unterschiede zwischen Tieren, die Lidocain oder Kochsalzlösung intratestikulär erhalten haben, beobachtet wurden. Es wird vermutet, dass Schmerz zu verfrühten Aufstehversuchen, Ataxie und Inkoordination führen kann (GOZALOMARCILLA et al. 2014). In einer aktuellen Studie, die den Einfluss präoperativer Analgesie, insbesondere Morphin, auf die Aufstehdauer- und Qualität nach Kastration oder alleiniger Anästhesie untersucht hat, konnten weder positive noch negative Effekte der präventiven Analgesie gesehen werden (TAFFAREL et al. 2017). Ein entscheidender Grund für die deutlich kürzere Aufstehdauer ist die Tatsache, dass durch die Anwendung der Dauertropfinfusion und der damit verbundenen günstigeren Pharmakokinetik fast 60 % weniger Anästhetika (57,6 % Xylazin und 58,2 % Ketamin) benötigt wurden. Diese Vermutung wurde bereits von YOUNG et al. (1993) geäußert. In ihrer Studie erreichten die Tiere bei 55-minütiger Anästhesiedauer mit dem Triple-Drip bereits nach 38 Minuten den sicheren Stand, wobei Tiere einer anderen Studie (MCCARTY et al. 1990) nach nur 34-minütiger Anästhesie mit wiederholten Bolus-Gaben etwa 40 Minuten brauchten. Dieser Anästhetikum-sparende Effekt ist zum einen auf die Dauertropfinfusion und sicher auch auf die Anwendung von Guaifenesin zurückzuführen. Guaifenesin kann aufgrund relaxierender und analgetischer Wirkmechanismen die Wirkung des Anästhetikums verstärken. Es ist beschrieben, dass es bei wiederholter Applikation von Guaifenesin zur Akkumulation der Wirkstoffe kommt und die Aufstehphase sowohl verlängert als auch verschlechtert wird (BETTSCHEART-WOLFENBERGER 2012a), dies konnte jedoch bei der in dieser Studie verabreichten Guaifenesindosis nicht beobachtet werden.

Die Qualität der Aufstehphase war in Gruppe DRIP signifikant besser als in Gruppe BOLUS. An dieser Stelle muss allerdings die klinische Relevanz der Unterschiede zwischen den Gesamtscores der „Recovery Quality Scale“ hinterfragt werden. Sowohl 15 Punkte (Gruppe DRIP) als auch 22 Punkte (Gruppe BOLUS) beschreiben bei dem verwendeten Beurteilungsschema eine gute bis sehr gute Aufstehphase. In einer Studie, die die Aufstehphase von Pferden nach Isoflurananästhesie beurteilte, lagen die mittleren Werte für die „Recovery Quality Scale“ bei etwa 40 Punkten (CLARK-PRICE et al. 2008). In der hiesigen Studie wurden jedoch

Injektionsanästhesie-Protokolle verwendet, für die gute bis sehr gute Aufstehphasen beschrieben sind (MUIR et al. 1977; YOUNG et al. 1993). Ein weiterer Grund für die niedrigen Gesamtscores in dieser Studie ist vermutlich, dass die Aufstehphase in der eigenen Box erfolgte. Auch die Tatsache, dass die Tiere stets Sozialkontakt zu ihren Boxennachbarn hatten, kann sich positiv auf Stress und Aufregung der Tiere ausgewirkt haben.

### 5.2.6 Postoperativer Schmerz

Durch chirurgische Stimuli induzierte nozizeptive Signale rufen Stress-Antworten hervor, die die Wahrnehmung von postoperativen Schmerzen erhöhen können (HAGA u. DOLVIK 2005). Es ist bekannt, dass postoperativer Schmerz den Erholungsprozess verlängert, die Morbidität erhöht und den Grundstein für das Auftreten chronischer Schmerzzustände legt (BARREVELD et al. 2013). In der Humanmedizin wird zudem eine Komorbidität zwischen Schmerz und Depressionen diskutiert (BAIR et al. 2003).

Die Ergebnisse der Composite Pain Scale und der Horse Grimace Scale deuten auf eine insgesamt milde Schmerzhaftigkeit nach der Kastration in dieser Studie hin, wobei die Unterschiede zwischen den Tieren, die intratestikulär Lidocain oder Kochsalz erhalten haben, zwei Stunden nach Erreichen des sicheren Standes am deutlichsten ausgeprägt waren.

#### 5.2.6.1 Einfluss systemischer Analgetika

Ein Grund für die insgesamt nur milde postoperative Schmerzhaftigkeit in dieser Studie ist die systemische perioperative analgetische Versorgung der Probanden.

Die in der Literatur beschriebene analgetische Wirkdauer von Butorphanol ist variabel. In einer Studie betrug die Wirkdauer nach intravenöser Injektion (0,05-0,4 mg/kg KGW) 15-90 Minuten (KALPRAVIDH et al. 1984b), wohingegen die Autoren einer anderen Studie nach Applikation von 0,1 mg/kg KGW i. v. eine analgetische Wirkdauer von 2,9 Stunden beobachteten (LOVE et al. 2012). LOVE et al. (2009) untersuchten die analgetischen Effekte von Butorphanol bei 20 Ponys nach Feldkastration. Die Tiere erhielten präoperativ Detomidin (10 µg/kg KGW i. v.) und Butorphanol (0,1 µg/kg KGW i. v.) oder kein Opioid. Der postoperative Schmerz wurde mittels Dynamic Visual Analogue Scale (DIVAS) zu sechs Zeitpunkten bis 24 Stunden nach der Kastration bewertet. Insgesamt führte die einmalige präoperative Applikation von Butorphanol zu keiner ausreichenden postoperativen Analgesie,

sodass bei 19 von 20 Tieren eine „Rescue Analgesie“ mit Butorphanol und/oder Flunixin-Meglumin notwendig war. Da die erste Messung des postoperativen Schmerzes in der vorliegenden Studie erst zwei Stunden nach Erreichen des sicheren Standes durchgeführt wurde und die Gabe von Butorphanol demnach mindestens 2,5 Stunden zurücklag ist es denkbar, dass keine analgetische Wirksamkeit mehr vorlag. Da in dieser Studie im Vergleich zu anderen Studien (LOVE et al. 2009; SANZ et al. 2009) alle Probanden in der Prämedikation Butorphanol erhielten, sind Rückschlüsse auf etwaige analgetische Effekte auf die Aufwachphase nicht möglich. In Studien, in denen die Tiere Butorphanol (gegenüber einer Kontrollgruppe) (LOVE et al. 2009) bzw. Butorphanol und Phenylbutazon (SANZ et al. 2009) erhielten, war die Aufstehphase länger, was die Autoren auf eine verminderte Perzeption und damit verbunden auf ein besseres Wohlbefinden zurückführten.

Des Weiteren weisen Xylazin (DAUNT u. STEFFEY 2002) als auch Ketamin (KNOBLOCH et al. 2006) eine analgetische Komponente auf. In einer Studie beim Pferd, in der experimentell die nozizeptiven Schwellenwerte von Alpha-2-Adrenozeptor-Agonisten mittels elektrischem Strom und mechanischem Druck verglichen wurden, konnte für Xylazin nach intravenöser Gabe von 1,1 mg/kg KGW der maximale Effekt nach 15 Minuten gesehen werden, wobei die Baseline-Werte nach einer Stunde wieder erreicht wurden (MOENS et al. 2003). Dies spricht dafür, dass die analgetische Wirkung mit Beginn der Erhebung der Schmerzscores ab zwei Stunden nach Erreichen des sicheren Standes in dieser Studie vermutlich abgeklungen war. Der Effekt einer intravenösen Ketamin-Applikation (0,6 mg/kg KGW i. v.) auf den thermisch-nozizeptiven Schwellenwert am Kopf des Pferdes wurde untersucht. Dabei konnte eine Erhöhung des Schwellenwerts für 50 Minuten festgestellt werden. Wurde eine Romifidin-Ketamin-Kombination (0,05 mg/kg und 0,6 mg/kg KGW i. v.) verabreicht, so wurde der Schwellenwert für 70 Minuten erhöht (WITTENBERG-VOGES et al. 2016). Auch in der vorliegenden Studie sind additive Effekte von Xylazin und Ketamin denkbar, welche zu einer verringerten Nozizeption geführt haben könnten. Im Vergleich zu der Studie von WITTENBERG-VOGES et al. (2016), war die Ketamin-Dosis für die Narkoseinduktion in der vorliegenden Studie deutlich höher und es erfolgte eine regelmäßige bzw. kontinuierliche Applikation von Xylazin und Ketamin während der Narkoseerhaltung. Zwar konnte gezeigt werden, dass Ketamin in subanästhetischen Dosierungen

analgetisch wirksam ist (WAGNER et al. 2002; CORRELL et al. 2004), dennoch ist es fraglich, ob die antinozizeptive Wirkung noch zum Zeitpunkt der Messung des postoperativen Schmerzes vorlag.

Flunixin-Meglumin wurde nach dem Einbringen des Venenverweilkatheters intravenös in der Dosierung von 1,1 mg/kg KGW sowie einmalig oral in derselben Dosierung am Tag nach der Kastration verabreicht. Die Wirkdauer von Flunixin-Meglumin wird in der Literatur kontrovers diskutiert (DALLA COSTA et al. 2014). In einer Studie, die die klinische Wirksamkeit unterschiedlicher Dosierungen von Flunixin-Meglumin in einem equinen Lahmheits-Modell untersuchte, konnte eine Senkung der Herzfrequenz als Zeichen einsetzender Analgesie nach etwa 40 Minuten (0,67 Stunden) nach Gabe von 1,1 mg/kg KGW Flunixin-Meglumin gemessen werden (FOREMAN et al. 2012), sodass in der vorliegenden Studie vermutlich der analgetische Effekt mit Beginn der Aufstehphase einsetzte.

Eine zusätzliche Gabe von Flunixin-Meglumin war nach Messung des postoperativen Schmerzes mittels eines einfachen Schmerzscore (0, 2, 4 und 14-18 Stunden post-operationem)  $12,8 \pm 4,3$  Stunden nach der Operation von hauptsächlich elektiven orthopädischen Eingriffen notwendig (JOHNSON et al. 1993). Die zweite Gabe von Flunixin-Meglumin (1,1 mg/kg KGW) erfolgte in der vorliegenden Studie etwa 24 Stunden nach der Operation. Da jedoch keine Unterschiede in den Schmerzscore zwischen den 12- und 24-Stunden Messwerten zu sehen waren, ist davon auszugehen, dass die Pferde dennoch analgetisch ausreichend versorgt waren.

### 5.2.6.2 Einfluss der Lokalanästhesie

Da es kaum Studien gibt, die den Effekt von Lokalanästhetika bei der Kastration auf den postoperativen Schmerz beim Pferd untersuchten, war dies ein Ziel dieser Studie. Dabei sollte die Hypothese geprüft werden, ob das präoperativ verabreichte Lidocain im Vergleich zur Kochsalz-Applikation zum einen die intraoperative Nozizeption verringert und zum anderen den postoperativen Schmerz mindert. Wie eine Studie von HAGA et al. (2006) zeigen konnte, führt Lidocain nicht zur direkten Paralyse des *M. cremaster*, sondern eher zu einer verminderten viszerale Nozizeption. In der vorliegenden Studie kam es sowohl in Gruppe BOLUS als auch in Gruppe DRIP zu einer signifikanten Reduktion des Kremastertonus, was sich in einer reduzierten Operationsdauer zeigte. Besonders deutlich wurde dies bei Probanden, bei denen auf die Applikation von Guaifenesin verzichtet wurde. Die Unterschiede in Gruppe DRIP waren vermutlich aufgrund der muskelrelaxierenden Eigenschaften des

Guaifenesins weniger deutlich ausgeprägt. Ein reduzierter Tonus des *M. cremaster* ermöglicht dem Chirurgen ein mit weniger Manipulation des Gewebes verbundenes Hervorlagern des Hodens, ein sichereres Setzen der Ligaturen, Quetschen und Absetzen des Hodens. Es ist davon auszugehen, dass der dadurch bedingte verringerte Gewebeschaden zu einer besseren und schnelleren Wundheilung und dadurch bedingt zu weniger postoperativen Schmerzen führt. In der vorliegenden Studie wurden die Pferde postoperativ über 48 Stunden beobachtet. Die meisten postoperativen Komplikationen treten jedoch laut einer Studie, die retrospektiv 324 Pferde nach Kastration eingeschlossen hatte, erst ab frühestens dem zweiten Tag nach der Kastration auf (KILCOYNE et al. 2013). In dieser Studie war bei 33 von 47 Pferden innerhalb des Untersuchungszeitraums eine geringgradige Umfangsvermehrung des Skrotalbereichs zu sehen. Dies zählt jedoch zu den gewöhnlichen postoperativen Komplikationen, wobei die Schwellungen laut anderen Studien erst nach 4-5 Tagen (HUNT 1991) oder im Mittel nach sechs Tagen (KILCOYNE et al. 2013) auftraten. Vier von fünf Pferden, bei denen die antibiotische Therapie aufgrund lokaler Entzündungsanzeichen im Wundbereich fortgesetzt wurde, gehörten entweder der Gruppe BOLUSNaCl oder DRIPNaCl an. Dies könnte Hinweise darauf geben, dass bei Tieren, die kein Lidocain intratestikulär erhalten haben, eine stärkere Gewebereizung vorlag. Bei Betrachtung der Operationsqualität fällt bei drei dieser fünf Pferde ein hoher Score für den Kremastertonus auf (Pferd Nr. 15 BOLUSNaCl [Score 4], Pferd Nr. 19 DRIPNaCl [Score 2,8], Pferd Nr. 28 BOLUS NaCl [Score 3,5]). Diese Beobachtung untermauert die Vermutung, dass die durch das Lidocain bedingte verbesserte Operationsqualität eine starke Manipulation des Gewebes verhindern kann, was sich in einer insgesamt komplikationsärmeren Wundheilung widerspiegelt. Dies steht im Widerspruch zu Studien, die feststellen konnten, dass Lokalanästhetika mit der Wundheilung interferieren (CHVAPIL et al. 1979), wobei in der vorliegenden Studie die Hoden zeitnah nach intratestikulärer Lidocain-Injektion abgesetzt worden sind. Andererseits konnten in einer Studie nach intrafunikulärer und intratestikulärer Lidocain-Injektion bei der Hengstkastration keine erhöhte Blutungsneigung und keine postoperativen Komplikationen gesehen werden (PORTIER et al. 2009). Studien mit größeren Fallzahlen sind jedoch erforderlich, um einen Einfluss auf das postoperative Risiko und die Komplikationsrate zu evaluieren. Periphere Gewebeschäden können zwei Arten von Modifikationen der Ansprechbarkeit des Nervensystems hervorrufen: die periphere Sensibilisierung und

die zentrale Sensibilisierung (WOOLF u. CHONG 1993). Postoperativ manifestieren sich beide in einer herabgesetzten nozizeptiven Schwelle und erhöhter Antwort auf noxische Stimuli, sowohl im Bereich des Gewebeschadens selbst als auch im umliegenden Gewebe (WOOLF u. CHONG 1993). Der Ansatz der präventiven Analgesie verfolgt das Ziel der Unterbrechung der Transmission von noxischen Signalen aus der Peripherie nach zentral und damit die Entstehung einer zentralen Sensibilisierung (KATZ et al. 2011). Dies resultiert in weniger postoperativem Schmerz und weniger Bedarf an Analgetika (KATZ et al. 2011). Lokalanästhetika, wie Lidocain, greifen durch die Blockade spannungsabhängiger Natriumkanäle in die frühe Phase der Transmission ein und könnten daher die Entstehung pathologischer Schmerzen verhindern und zu einer Reduktion des postoperativen Schmerzes beitragen. In dieser Studie waren Unterschiede im postoperativen Schmerz zwischen Pferden, die Lidocain oder Kochsalzlösung intratestikulär erhalten haben, zwei Stunden nach Erreichen des sicheren Standes zwar vorhanden aber gering. Der Wirkungseintritt von Lidocain erfolgt aufgrund des niedrigen  $Pk_a$ -Werts schnell (5-10 Minuten) und die Wirkdauer ist in der Literatur mit 60-120 Minuten beschrieben (SKARDA u. TRANQUILLI 2007). Demnach ist ein Zusammenhang zwischen der Wirkdauer des Lidocains und der Schmerzhaftigkeit nach Kastration denkbar. Wahrscheinlicher ist jedoch, dass die Tiere von der Lidocain-bedingten Reduzierung der intraoperativen nozizeptiven Stimulierung und Sensibilisierung auch noch nach der Operation profitieren. In einer Studie, die die Effekte von Kastrationsmethoden und Lokalanästhesie bei Bullenkälbern untersucht hat, konnten die Autoren nur bis zu 1,5 Stunden nach der Kastration mit intratestikulärer Lidocain-Injektion (8 ml einer 2%igen Lösung je Hoden) einen reduzierten Plasmacortisolspiegel sehen. Die Autoren vermuten, dass ein länger wirksames Lokalanästhetikum auch länger anhaltende Effekte gehabt hätte (FISHER et al. 1996). Die Infiltrationsanästhesie der Samenstränge mit Mepivacain bei Hengstkastration zeigte in einer Studie signifikant geringere postoperative Schmerzscores gegenüber der alleinigen Gabe von Flunixin-Meglumin (STUCKE et al. 2014) und könnte diese Vermutung untermauern. Neuroendokrinologische Mechanismen können in stressreichen Situationen aktiviert werden und führen unter anderem zur Ausschüttung von Cortisol und Katecholaminen (WAGNER 2010). In Bezug auf den Zusammenhang zwischen endokrinologischen Parametern und Schmerz ist die Studienlage als kontrovers einzustufen (DE GRAUW u. VAN LOON 2016; GLEERUP u. LINDEGAARD 2016).

Um den alleinigen Einfluss von Lidocain auf den postoperativen Schmerz zu untersuchen, wäre eine Kontrollgruppe (ohne Butorphanol und ohne Flunixin-Meglumin) notwendig gewesen, auf welche jedoch verzichtet worden ist.

### 5.2.6.3 Weitere Einflüsse

Das Pferd als non-verbales Wesen und Fluchttier weist evolutionär bedingt Verhaltensweisen auf, die Schmerzen maskieren (TAYLOR et al. 2002). Daher wäre es denkbar, dass die Anwesenheit des Beobachters bei einigen Pferden zu einem verminderten Ausdrucksverhalten von Schmerzen geführt hat. Vorangegangene Studien haben Gebrauch von Videokameras gemacht und konnten somit sicherstellen, dass die Pferde nicht von einer Person abgelenkt wurden (DALLA COSTA et al. 2014; DALLA COSTA et al. 2016; VANDIERENDONCK u. VAN LOON 2016). In einer Studie konnte gezeigt werden, dass die Tiere weniger Schmerz exprimierten, sobald ein Beobachter anwesend war. Zusätzlich nahmen die Pferde Kontakt („contact-seeking-behaviour“) zu einer ihnen vertrauten Person auf, wobei weniger schmerzassoziierte Gesichtsausdrücke beobachtet werden konnten (GLEERUP et al. 2015b). Diese Kontaktaufnahme steht im Gegensatz zu schmerzassoziiertem Rückzugsverhalten, wie es in einer anderen Studie beobachtet wurde (PRICE et al. 2003). Das „contact-seeking-behaviour“ könnte demnach hilfreich bei der frühen Erkennung von Schmerzen sein, wenn sich die Pferde in einer vertrauten und sicheren Umgebung wägen (GLEERUP et al. 2015b). Die Tiere in der Studie von GLEERUP et al. (2015b) waren für die Studienzwecke sehr gut an den Untersucher gewöhnt. Die Probanden dieser Studie waren zwar an den Menschen gewöhnt, jedoch bestand keine feste Bindung zum Beobachter, weshalb das oben beschriebene Verhalten nicht zu erwarten war und kaum von allgemeiner Neugierde bzw. Explorationsverhalten abzugrenzen ist.

### 5.2.6.4 Composite Pain Scale

Die medianen Composite Pain Scale Gesamtscores waren in allen Gruppen und zu allen Zeitpunkten - im Vergleich zu dem maximal erreichbaren Score - sehr niedrig (0-2 von maximal 36 erreichbaren Punkten). In einer Studie wurde dieselbe CPS bei verschiedenen viszeralen und somatischen Schmerzzuständen angewendet (VAN LOON et al. 2010). In der Gruppe der kastrierten Tiere (n = 30) wurden vergleichbar niedrige CPS-Scores gemessen wie in der hiesigen Studie. Tiere, die hingegen einer

Kolikoperation unterzogen wurden, wiesen deutlich höhere CPS-Scores auf (VAN LOON et al. 2010).

Bei genauerer Betrachtung der Ergebnisse der CPS fällt auf, dass es trotz der niedrigen Gesamtscores zwei Stunden nach Erreichen des sicheren Standes einen Unterschied zwischen der Lidocain- und Kochsalzgruppe gab. Zudem sind in der Kochsalz-Gruppe mehr Extremwerte bei insgesamt höheren Maximalscores vertreten. Ein Beispiel dafür war Pferd Nr. 26 (Gruppe DRIPNaCl). Das Pferd zeigte extreme Unruhe im Sinne von exzessivem Treten und Scharren sowie kontinuierlichen Kopfbewegungen und Fressunlust. Eine Studie, die erstmals den Zusammenhang zwischen der Persönlichkeit und Expression von Schmerzen beim Pferd untersuchte, gibt Hinweis darauf, dass Tiere, die hohe Scores für Extraversion erhielten, auch Schmerz deutlicher anzeigten (IJICHI et al. 2014). Da das Tier in dieser Studie bereits in der Voruntersuchung verhaltensauffällig war, ist eine Abgrenzung zwischen schmerzassoziiertem, postoperativen Verhalten zu Verhaltensauffälligkeiten anderer Genese schwer möglich.

Die in dieser Studie verwendete modifizierte CPS ist mit zwölf Kategorien sehr umfangreich. Die klinische Anwendbarkeit war jedoch gut. Bei detaillierter Betrachtung der Ergebnisse fällt auf, dass einige Kategorien quantitativ deutlich häufiger Anwendung fanden als andere und verantwortlich für die teils höheren Gesamtscores waren. Dazu gehört vor allem die Körperhaltung. Am häufigsten zeigten die Pferde eine gelegentliche Umverteilung der Lastaufnahme (ohne Tremor) und teils eine Gliedmaßen entlastende Haltung, von der das Schildern – als Zeichen des Ruheverhaltens – anhand der CPS schwer abzugrenzen ist. In etwa vergleichbarer Häufigkeit traten gelegentliches Scharren und gelegentliches Treten unter den Bauch auf sowie intermittierendes zur Flanke schauen. Einige Pferde zeigten insbesondere zu den Messzeitpunkten 2 und 6 Stunden nach Erreichen des sicheren Standes eine geringgradige Inappetenz. Die physiologischen Parameter waren weitestgehend unauffällig, jedoch zeigten einige Tiere eine erhöhte Rektaltemperatur von 38,2°C und 38,5°C. In Bezug auf die Beurteilung des interaktiven Verhaltens wurde die *Palpation der schmerzhaften Region* aus Sicherheitsgründen ausgeschlossen. Dabei wäre die Aussagekraft vermutlich fraglich gewesen, denn viele Hengste tolerieren die Palpation der Inguinalregion *per se* nicht ohne Fixierungsmaßnahmen.

Insgesamt war mittels der verwendeten CPS die Erkennung eines postoperativen Kastrationsschmerzes möglich, auch wenn sich dieser in Scorepunkten ausgedrückt nur sehr subtil darstellte. Das interaktive Verhalten und die physiologischen Parameter innerhalb der hier verwendeten CPS waren jedoch wenig aussagekräftig. Dies kann vermutlich auf die Geringgradigkeit des Schmerzes zurückgeführt werden. Auch wenn physiologische Parameter in dieser Studie meist unauffällig waren, gehören diese einerseits zu einer vollständigen Allgemeinuntersuchung und andererseits nimmt insbesondere die Herzfrequenz immer noch eine Stellung als Haupt-Schmerzindikator (PRICE et al. 2002) unter Tierärzten ein. Dies birgt jedoch die Gefahr, dass Tierärzte, die lediglich auf Herzfrequenz achten, den Schmerz unzureichend erkennen. Ebenso können Einflussfaktoren wie Dehydratation, Stress, Endotoxämien, Angst und Medikamente ursächlich für Veränderungen der Herzfrequenz sein. Somit sollte die Herzfrequenz als alleiniger Parameter zu Schmerzevaluierung sehr kritisch betrachtet werden (AUER 2016) und besser im Kontext mit einer zusammengesetzten Schmerzskala angewendet werden (DE GRAUW u. VAN LOON 2016). Sowohl beim Menschen (VAN DIJK et al. 2001) als auch beim Pferd (VAN LOON et al. 2010) hat sich die Kombination aus physiologischen Parametern, Verhaltensparametern und der Interaktion mit dem Beobachter als vorteilhaft herausgestellt und bewahrt den multidimensionalen Charakter einer Skala (TAFFAREL et al. 2015).

Die verwendete Composite Pain Scale scheint nicht sensitiv genug zu sein, um eine vermeintlich milde Schmerzhaftigkeit zu graduieren. Dies könnte daran liegen, dass die CPS anhand eines induzierten, akuten orthopädischen Schmerzes entwickelt wurde (BUSSIERES et al. 2008) und für den Kastrationsschmerz weniger gut geeignet ist.

Nach Versuchsbeginn der vorliegenden Studie wurde eine speziell für den akuten milden bis moderaten Schmerz angepasste, an Pferden nach Kastration validierte, multidimensionale zusammengesetzte Schmerzskala (UNESP-Botucatu) publiziert (TAFFAREL et al. 2015). Nach Prüfung der Spezifität, Relevanz und Validität der Kriterien konnten die Autoren mit ihrer Skala zwischen schmerzhaften und nicht-schmerzhaften Pferden differenzieren. Beim Vergleich der Beobachtungen dieser Studie in Bezug auf die CPS und in der UNESP-Botucatu-Skala enthaltenen Kategorien stimmen einige Kriterien überein (z. B. unter den Bauch treten, Scharren, zur Flanke schauen). Andere in dieser Studie beobachtete Verhaltensmuster

(Umverteilung des Gewichts) sind hingegen anders benannt (Anheben der Hintergliedmaßen). Insgesamt hätte die von TAFFAREL et al. (2015) publizierte UNESP-Botucatu-Skala vermutlich zu einer genaueren Unterscheidung zwischen verschiedenen Schmerzgraden führen können, dennoch weisen die Autoren darauf hin, dass eine Prüfung der Skala unter experimentellen und klinischen Bedingungen notwendig ist (TAFFAREL et al. 2015).

### 5.2.6.5 Horse Grimace Scale – Live-Scoring

Die Horse Grimace Scale-Live-Gesamtscores waren in allen Gruppen und zu allen Zeitpunkten - im Vergleich zu dem maximal erreichbaren Score - niedrig (Median: 0-2,5 von maximal 12 erreichbaren Punkten).

Bei genauerer Betrachtung der Ergebnisse der HGS fällt auf, dass es trotz der niedrigen Gesamtscores zwei Stunden nach Erreichen des sicheren Standes einen signifikanten Unterschied zwischen der Lidocain- und der Kochsalzgruppe gab. Zudem fällt auf, dass bei Tieren, die nur Kochsalz intratestikulär erhalten haben, mehr Extremwerte bei insgesamt höheren Maximalscores vertreten sind. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der CPS in dieser Studie, auch wenn die Beziehung zwischen CPS und HGS nicht statistisch geprüft wurde.

In der von DALLA COSTA et al. (2014) publizierten Studie sahen die Autoren acht Stunden nach der Kastration höhere Scores (Mittelwert 5-6), wohingegen die Kontrollgruppe (Allgemeinanästhesie ohne schmerzhaften Eingriff) ähnlich hohe Scores aufwies, wie sie in der vorliegenden Studie zu sehen waren. Die Gründe dafür könnten sowohl in einem unterschiedlichen Anästhesie- und Analgesie- als auch am Kastrationsregime liegen. Die Pferde in der Studie von DALLA COSTA et al. (2014) wurden ebenfalls einer bedeckten Kastration unterzogen, jedoch mit primärem Wundverschluss. Die Prämedikation erfolgte mit Romifidin (80 µg/kg KGW) ohne zusätzliches Butorphanol. Die Anästhesieerhaltung erfolgte falls nötig (65 % der Pferde) mit einer zweiten Erhaltungsdosis von 1,1 mg/kg KGW Ketamin. Die Operationsdauer betrug 10-15 Minuten und war damit vergleichbar lang wie in der vorliegenden Studie. In beiden Studien erfolgte eine perioperative Gabe von Flunixin-Meglumin (1,1 mg/kg KGW) kurz vor der Kastration und in der Studie von DALLA COSTA et al. (2014) bereits sechs Stunden (n = 21) nach Kastration. Das Anästhesie-, Analgesie- und das Kastrationsregime war in beiden Studien bis auf wenige Ausnahmen sehr ähnlich, sodass dadurch vermutlich nicht die unterschiedlich hohen HGS-Scores zu erklären sind.

Vielmehr liegt es nahe, dass die Methodik der Schmerzmessung einen Einfluss auf die Unterschiede zwischen den Studien hatte. In der Studie von DALLA COSTA et al. (2014) und auch weiteren Studien beim Pferd und anderen Tierarten (DALLA COSTA et al. 2014; DALLA COSTA et al. 2016; GUESGEN et al. 2016; PHILIPS et al. 2017) fand die Beurteilung und Validierung der Gesichtsmimiken anhand von aus Videoaufnahmen extrahierten Bildern statt. Bei der Aufbereitung der Bilder wurde zudem darauf geachtet, dass nur das Gesicht des Tieres zu sehen war, um Einflüsse der Körperhaltung etc. auszuschließen. Mit dieser Methode konnte also sichergestellt werden, dass der Einfluss eines Beobachters auf die Expression von Schmerzen minimal war. Dieses Vorgehen war essentiell in der Entwicklung und Validierung der Skalen für wissenschaftliche Zwecke, jedoch spiegelt es nicht die realen klinischen Gegebenheiten (direkte Beobachtungen, dynamische Gesichtsmimik) wieder (MILLER u. LEACH 2015). In einer Studie an Mäusen, die die klinische Anwendbarkeit der Mouse Grimace Scale anhand von Live-Beobachtungen mit dem Scoring von Bildern verglich, konnten die Autoren bei der Live-Bewertung deutlich niedrigere Scores sehen als nach der Foto-Auswertung (MILLER u. LEACH 2015). Dies stimmt mit den Beobachtungen dieser Studie überein. Die vorliegende Studie ist nach Kenntnis der Autoren die erste Studie, die beim Pferd ein Live-Scoring der Horse Grimace Scale durchgeführt hat. Zwar konzentriert sich das HGS-Live-Scoring auf die sechs Facial Action Units, aber der Beobachter bekommt zusätzlich einen Gesamteindruck von den Pferden (Körperhaltung, Anteilnahme an der Umgebung, Aktivität etc.). Dies führt vermutlich zu einer Beeinflussung des Beobachters und könnte auch die ähnlich niedrigen CPS und HGS Scores erklären. Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Tatsache, dass die Gesichtsausdrücke von dynamischer Natur sind (MILLER u. LEACH 2015). Einige Gesichtsausdrücke, wie Blinzeln oder das Ohrenspiel, werden auf das Live-Scoring vermutlich kaum Auswirkungen gehabt haben. Wird aber nun genau diese Momentaufnahme auf einem Foto festgehalten, werden folgerichtig höhere Scores für die FAUs vergeben.

Offensichtliche und andauernde Gesichtsausdrücke scheinen demnach mittels Live-Beobachtungen verlässlicher erkennbar zu sein als flüchtige und subtile Gesichtsausdrücke, für welche sich vermutlich die Bewertung mittels Foto- oder Videoaufnahmen besser eignet (DESCOVICH et al. 2017). Eine Studie, die die „Rat Grimace Scale“ im Rahmen einer „real-time“-Anwendung untersuchte, erzielte die beste Praktikabilität und Genauigkeit mit fünfminütigen Beobachtungsperioden und

wiederholten Beobachtungen („interval scoring method“). Zudem konnte gesehen werden, dass die Anwesenheit eines Beobachters kaum Einfluss auf die Ergebnisse dieser Studie hatte (LEUNG et al. 2016). Für das Pferd existieren bereits Studien, die auf eine klinische Anwendbarkeit der HGS hinarbeiten, jedoch sind zunächst weitere Validierungen notwendig (DALLA COSTA et al. 2016). Ein weiterer Schritt in diese Richtung ist der Vergleich von Videosequenzen mit aus Videos extrahierten Fotos. In einer Studie, die an Hufrehe-Patienten durchgeführt wurde, weisen die Autoren trotz vielversprechender Ergebnisse darauf hin, dass sich die Beurteilung anhand bewegter Bilder und der sich damit über die Beobachtungszeit ändernden Gesichtszüge deutlich schwieriger darstellt als anhand von Fotos (DALLA COSTA et al. 2016).

### 5.2.6.6 Horse Grimace Scale - Intra-Rater-Vergleich (Live und Fotos)

Beim Vergleich der Live-Bewertung der Pferde und der retrospektiven Auswertung der Fotos von ein und derselben Person (TÄ 1) fällt auf, dass die Fotos insgesamt signifikant mit höheren Scores bewertet worden sind. Dies stimmt mit dem überein, was auch bei Mäusen beobachtet wurde (MILLER u. LEACH 2015). Als mögliche Erklärung ist zu nennen, dass die Live-Beobachtungen einen dynamischen Charakter haben und der Beobachter sich unbewusst ein Bild von dem Gesamtausdruck des Pferdes macht. Zudem spielt auch die Dauer der Beobachtung eine entscheidende Rolle. Hat der geübte Beobachter sich bei der Live-Beobachtung rasch einen Eindruck vom Ausdrucksverhalten des Pferdes gemacht, so können Bilder deutlich länger und damit detaillierter begutachtet werden. Obwohl die Live-Auswertungen und die Auswertung der Fotoaufnahmen zeitlich über ein Jahr auseinanderlagen, kannte Tierärztin 1 die Ergebnisse der Live-Beurteilung, welche die Gutachterin in der Punktevergabe beeinflusst haben könnte.

Auch die Bildqualität kann eine Rolle bei der Bewertung gespielt haben. Obwohl Fotos minderwertiger Qualität aussortiert wurden, waren Bilder von Rappen und Schimmeln wie in der Studie von DALLA COSTA et al. (2014) je nach Belichtung des Fotos deutlich schwieriger zu beurteilen als von Füchsen oder Schimmeln. Erschwert wurde die Bewertung auch, wenn die Fotos nicht perfekt in einer latero-lateralen Position getroffen worden sind. Diese Probleme waren während des Live-Scorings weniger ausgeprägt, da dem Beobachter eine bessere Rundumsicht gegeben war. Bei Live-Scoring waren vielmehr eine starke Aktivität, das Fressen oder ein Wiehern der Probanden hinderlich.

### 5.2.6.7 Horse Grimace Scale - Inter-Rater-Vergleich (Fotos)

Ziel des Vergleichs war die Untersuchung der Übereinstimmungen zwischen vier Beobachtern mit unterschiedlicher Erfahrung in der Beurteilung von Schmerzen beim Pferd. Aufgrund der großen Variationen wurde von einer weiteren Auswertung im Hinblick auf die Gruppenvergleiche zu den verschiedenen Messzeitpunkten abgesehen.

Beim Vergleich der Beurteilung der Fotos zwischen den vier Beobachtern fällt auf, dass die Übereinstimmung sowohl für die Horse Grimace Scale ( $\kappa = 0,10$ ) als auch für die globale Einschätzung des Schmerzes ( $\kappa = 0,03$ ) als „gering“ zu bezeichnen ist. Dies steht im Kontrast zu den Ergebnissen vorangegangener Studien beim Pferd, in denen ein Gesamt-ICC von 0,92 (DALLA COSTA et al. 2014) und 0,85 (DALLA COSTA et al. 2016) ermittelt werden konnte. Im Gegensatz zu vorangegangenen Studien (DALLA COSTA et al. 2014; DALLA COSTA et al. 2016; DALLA COSTA et al. 2017) wurde die Übereinstimmung zwischen den Beobachtern in der vorliegenden Studie nicht mit dem Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (ICC) berechnet. Dies ist der Tatsache geschuldet, dass neben der Stetigkeit der Daten auch die zufälligen Wiederholungen fehlen. Auch wenn sich die statistischen Verfahren der Intra-Klassen-Korrelationsberechnung (ICC) und der Berechnung des Kappa-Konkordanzindex ( $\kappa$ ) hinsichtlich des Vorliegens stetiger Merkmale unterscheiden, sollte ein hoher ICC auch einem hohen  $\kappa$ -Wert entsprechen.

Bei Betrachtung der einzelnen Facial Action Units, konnte für die *Steif nach hinten gerichteten Ohren* die vergleichsweise beste ( $\kappa = 0,28$ ) Übereinstimmung gefunden werden, wobei diese FAU – wie auch in anderen Studien beim Pferd (DALLA COSTA et al. 2014) und Lamm (GUESGEN et al. 2016) - zudem am zuverlässigsten zu beurteilen war. Demgegenüber stehend wurden die übrigen FAUs sowohl in der vorliegenden als in bereits genannter Studie (DALLA COSTA et al. 2014) häufiger als „nicht beurteilbar“ klassifiziert. Auch wenn die *Steif nach hinten gerichteten Ohren* in der vorliegenden Studie die vergleichsweise beste Übereinstimmung aufweist, konnte für diese FAU beim Pferd in anderen Studien ein ICC von 0,97 (DALLA COSTA et al. 2014) und 0,95 (DALLA COSTA et al. 2016) ermittelt werden. Bei der Beurteilung der anderen FAUs kam es wie in anderen Studien (DALLA COSTA et al. 2014; DALLA COSTA et al. 2016) zu geringgradig schlechteren Übereinstimmung zwischen den Beobachtern, jedoch können diese im Vergleich zur vorliegenden Studie als gut bezeichnet werden.

Für die insgesamt schlechten Inter-Rater-Übereinstimmungen in der vorliegenden Studie kommen verschiedene Erklärungsansätze in Betracht.

Die vier Gutachter wiesen jeweils einen unterschiedlichen Erfahrungsgrad in der Erkennung von Schmerzen beim Pferd auf. Dies war auch beabsichtigt, um die Praktikabilität der HGS zu prüfen und diese nicht nur „Experten“ sondern auch Reitern, Züchtern, Stallbesitzern etc. nach vorheriger Einführung zugänglich zu machen. Als Limitation der vorliegenden Studie kann jedoch genannt werden, dass die Anzahl der Personen pro Gruppe vermutlich zu niedrig gewesen ist, was sich bei der inhomogenen Gruppe an Gutachtern in der großen Variation der Schmerzbewertung niedergeschlagen haben könnte.

Das Training der Gutachter fand mittels der von DALLA COSTA et al. (2014) publizierten Horse Grimace Scale sowie der zur Verfügung stehenden HGS-App statt. Die Beobachter wurden angehalten nach Durchsicht der publizierten HGS eigenverantwortlich von der Trainingsfunktion der HGS-App Gebrauch zu machen. Jedoch gaben insbesondere die unerfahrenen Beobachter an, dass die Beurteilung „nicht immer einfach“ gewesen sei. Obwohl in vergleichbaren Studien bei verschiedenen Tierarten gesehen werden konnte, dass eine kurze Schulungszeit vor Anwendung der Schmerzgesichtsskalen ausreichend ist (DI GIMINIANI et al. 2016), wäre es vermutlich vorteilhaft gewesen, die Gutachter in der vorliegenden Studie intensiver und auch länger zu schulen.

Darüber hinaus ist die Beurteilung und auch die Toleranz gegenüber Schmerzen immer auch individuell und kann durch persönliche Emotionen und das Empathievermögen (NORRING et al. 2014) maßgeblich beeinflusst werden.

Die vorliegende Studie gibt ebenfalls Hinweise darauf, dass die Studentin tendenziell höhere Schmerzscores vergeben und die Tiere damit schmerzhafter eingestuft hat als die anderen Gutachterinnen, wohingegen Tierärztin 1 den Grad der Schmerzhafteigkeit am niedrigsten einstuft. Diese Beobachtungen decken sich auch mit den Ergebnissen der globalen Einschätzung des Schmerzes.

Ein entscheidender Grund für die große Divergenz in der Bewertung der Schmerzhafteigkeit zwischen den Beobachtern könnte die Tatsache sein, dass Tierärztin 1 die Pferde bereits den gesamten Versuch über betreut und auch die Live-Bewertung der HGS durchgeführt hat. Die Person war sich also einer insgesamt geringgradigen Schmerzhafteigkeit der Probanden bewusst, was zu einer Beeinflussung der Punktevergabe geführt haben könnte.

Demgegenüber stehen die Tiermedizinstudentin und die Züchterin, welche im Hinblick auf die Schmerzerkennung und -beurteilung beim Pferd unerfahren waren. Beide benötigten darüber hinaus deutlich mehr Zeit für die Beurteilung der Bilder. Es entsteht daher der Eindruck, dass die unerfahrenen Gutachter sich in Bedrängnis sahen, Anzeichen von Schmerz erkennen zu „müssen“. Dies kann dazu geführt haben, dass sie sich daher tendenziell für die höhere Punktzahl entschieden und den Schmerz dementsprechend höher eingeschätzt haben als die erfahreneren Gutachter. In einer Studie, in der fünf unabhängige, trainierte Beobachter die Gesichtsausdrücke bei Schafen beurteilten, wurden diese auch öfter „falsch positiv“ als „falsch negativ“ eingeschätzt (MCLENNAN et al. 2016). Bei der Entwicklung der „Lamb Grimace Scale“ konnten die Autoren ebenfalls feststellen, dass erfahrenere Gutachter die Schmerzhaftigkeit bei Lämmern stringenter und vorsichtiger bewerteten als die unerfahrenen Kollegen (GUESGEN et al. 2016)

Eine aktuelle Pilotstudie hat den Einfluss von verschiedenen Untersuchern mit unterschiedlicher Pferdeerfahrung in Bezug auf die Schmerzerkennung mit dem Equine Pain Face, welches auf den Publikationen von DALLA COSTA et al. (2014) und GLEERUP et al. (2015b) basiert, untersucht. Dazu wurden Pferde mit unterschiedlichem Schmerzgrad einbezogen (kein Schmerz n = 3; moderater Schmerz n = 4; starker Schmerz n = 3) und sowohl von zwei verblindeten Experten als auch 3 verblindeten Studentengruppen (je n = 12; Gruppe A: präklinische Studenten ohne Pferdeerfahrung, Gruppe B: präklinische Studenten mit Pferdeerfahrung und Gruppe C: Studenten mit Spezialisierung in der Pferdemedizin) anhand von Videoaufnahmen bewertet. Die Ergebnisse dieser Studie ergaben, wie auch in der vorliegenden Studie, die niedrigsten Variationskoeffizienten bei der Beurteilung der „Ohrstellung“ und auch der „Augen“. Die Gesamt-Schmerzscores korrelierten am besten zwischen den spezialisierten Studenten und den Experten. Zudem konnte festgestellt werden, dass es die größte Divergenz in der Erkennung der moderaten Schmerzen gab und dass pferdeunerfahrene Personen den starken Schmerz eher unterschätzten, wohingegen milder/kein Schmerz – wie auch in der vorliegenden Studie – eher überschätzt wurde (AUER 2017).

### 5.2.6.8 Abgrenzung von Schmerz zu anderen emotionalen Erfahrungen

Streng genommen spiegelt die Mimik lediglich eine Anspannung und Entspannung der Gesichtsmuskulatur wieder, welcher verschiedenste Ursachen zugrunde liegen können. Schmerz kann eine dieser Ursachen sein, jedoch führen natürlich andere emotionale Zustände ebenfalls zu Veränderungen der Mimik, sodass die isolierte Betrachtung der Gesichtszüge als Schmerzindikatoren kritisch gesehen werden muss.

In einer Studie von GLEERUP et al. (2015b) sahen die Autoren bei einigen ihrer Probanden „Dösen“, welches durch einen vermehrten Lidschluss und nach hinten gerichtete Ohren zum Ausdruck kam und weisen darauf hin, dass ein gewisser Grad von „Müdigkeit“ vermutlich auch in der Studie von DALLA COSTA et al. (2014) bei den Tieren nach dem Stressor „Kastration“ zu beobachten war. Das subjektive Empfinden bei der Auswertung der Fotos in der vorliegenden Studie war bei einigen Pferden ebenfalls ein „müder“ Ausdruck. Da jedoch weitere Indikatoren auf den Fotos fehlen (Gesamteindruck der Körperhaltung, Vorhandensein von „Schildern“) und die Beurteilung eines Fotos nur eine Momentaufnahme widerspiegelt, könnten einige FAUs falsch positiv interpretiert worden sein. Nach dem subjektiven Empfinden von Person 1 war zudem auffällig, dass Tiere, die „aufmerksam“ (Abbildung 14) oder „misstrauisch“ (Abbildung 15) erscheinen, oftmals auch eine gewisse *Anspannung oberhalb der Augen* zeigten. In einer anderen Studie wurde die *Anspannung oberhalb der Augen* als „angled eye“ im Sinne der Anspannung des *M. levator oculi medialis* (GLEERUP et al. 2015b) betitelt und während des noxischen Stimulus beobachtet. Ähnliches gilt für die Ohrstellung. Ein vermeintlich „aufmerksames und fokussiertes Pferd“ hat die Ohren meist nach vorne gerichtet und vermittelt dadurch auf den ersten Blick und für den Moment nicht den Eindruck eines Pferdes, das unter Schmerzen leidet. Das Pferd in Abbildung 16 hingegen richtet seinen Blick auf den Beobachter (und die Fotokamera), wodurch die Ohrstellung vermutlich beeinflusst wurde. Streng genommen müssten hier also höhere Schmerzscores vergeben werden.

Die genannten Beispiele spiegeln die Problematik der Abgrenzung von anderen emotionalen Zuständen wieder.

Insgesamt ist bekannt, dass das Pferd eine große Komplexität im mimischen Ausdrucksverhalten aufweist, dessen Bedeutung noch weitestgehend unbekannt ist (WATHAN et al. 2015). Eine Studie hat auf Grundlage von Untersuchungen am

Menschen, Primaten und anderen Tierarten alle möglichen Gesichtsmimiken (insgesamt 17 FAUs) als Equine Facial Action Coding System (EquiFACS) beschrieben und betitelt und könnte die Grundlage für Studien bilden, die auf eine detailliertere Differenzierung zwischen positiven und negativen Gemütszuständen und auch Schmerzen abzielen (WATHAN et al. 2015).

Eine aktuelle Pilotstudie hat den Einfluss verschiedener Gefühlszustände auf die Horse Grimace Scale untersucht (DALLA COSTA et al. 2017). Dazu wurden sieben Schulpferde mit einem durchschnittlichen Alter von  $19 \pm 6$  Jahren in die Studie eingeschlossen. Nach einer täglich 20-minütigen Gewöhnungsphase an eine Beobachtungsbox wurden die Tiere vier verschiedenen Experimenten unterzogen, welche entweder positive oder negative Gemütszustände hervorrufen sollen. Als Kontrolle (C) dienten 10-minütige Videoaufnahmen von den Pferden, welche ungestört in ihrer eigenen Box gefilmt wurden. Danach wurden die Pferde zunächst in eine fremde Umgebung verbracht (Novel environment) und gefilmt. Nach Gewöhnung an die Beobachtungsbox erfolgten in jeweils drei-minütigen Abständen die nachfolgenden Tests, bei denen die Pferde von einem Untersucher am Widerrist gekraut (Grooming at the withers), mit Clickertraining auf Futter konditioniert (Anticipation food reward) oder mit einem automatischen Regenschirm erschreckt (Fear test) worden sind. Während der Tests wurden die Pferde gefilmt und später Fotos der Pferdeköpfe von einer unabhängigen Person aus dem Videomaterial extrahiert. Daraufhin erfolgte eine Beurteilung der Fotos mittels Horse Grimace Scale (DALLA COSTA et al. 2014) durch drei Beobachter, welche sowohl Erfahrung in der Schmerzbeurteilung als auch in der Verhaltensbeurteilung von Pferden aufwiesen. Insgesamt sahen die Autoren eine gute Übereinstimmung zwischen den Beobachtern mit einem ICC von 0,74. Die vier Tests hatten in dieser Studie weder einen signifikanten Einfluss auf die HGS-Gesamtscores noch auf die einzelnen FAUs. Bei der Auswertung des „Fear tests“ fiel jedoch ein insgesamt höherer HGS-Gesamtscore bei einem statistischen Trend der *Steif nach hinten gerichteten Ohren* und *Anspannung und Hervortreten der Kaumuskulatur* auf. Die Autoren konkludierten, dass die Horse Grimace Scale als spezifischer Indikator für die Schmerzerkennung eingesetzt werden kann und von anderen positiven und negativen Gemütszuständen nahezu unbeeinflusst bleibt (DALLA COSTA et al. 2017).

An dieser Stelle muss jedoch bedacht werden, dass die Anzahl der Probanden in der oben genannten Pilotstudie ( $n = 7$ ) sehr gering und das durchschnittliche Alter der Tiere sehr hoch war. Zudem seien die Schulpferde bei Versuchsbeginn „schmerzfrei“ gewesen, wobei keine Angaben zu einer klinischen Allgemeinuntersuchung oder weiterführenden Untersuchung zur Untermauerung dieser Behauptung gemacht wurden. Darüber hinaus hätte eine Kontrollgruppe von Pferden, die beispielsweise einem schmerzhaften Eingriff unterzogen worden sind, vermutlich exakter den Unterschied in Scorepunkten zwischen „Schmerz“ und „Angst“ herausstellen können. Der von den Autoren vorgenommene Vergleich von HGS-Scores der aktuellen Studie (DALLA COSTA et al. 2017) mit denen vorangegangener Studien (DALLA COSTA et al. 2014; DALLA COSTA et al. 2016) ist insoweit als kritisch anzusehen, als dass es sich um komplett anderes Probandengut handelt (ältere Schulpferde vs. sehr junge Tiere post Kastration und akute Hufrehe-Patienten unterschiedlichen Alters). Auch wenn die oben genannte Pilotstudie einen guten Ansatz verfolgt, besteht weiterer Forschungsbedarf, um andere physiologische und emotionale Erfahrungen von reinen Schmerzen beim Pferd zu unterscheiden.



Abbildung 14 (links): Pferd Nr. 5 (Gruppe DRIPLido; 12 Stunden nach sicherem Stand)

Abbildung 15 (Mitte): Pferd Nr. 8 (Gruppe BOLUSNaCl; 48 Stunden nach sicherem Stand)

Abbildung 16 (rechts): Pferd Nr. 12 (Gruppe DRIPLido; 24 Stunden nach sicherem Stand)

### 5.2.7 Fazit und Ausblick

Der vorliegende Vergleich zweier etablierter Injektionsanästhesie-Protokolle konnte zeigen, dass sie im Rahmen der Erhaltung einer Kurznarkose zur Kastration unter Feldbedingungen gleichermaßen Berechtigung finden.

Für die sichere und komplikationsarme Durchführung einer Kastration sind gute Operationsbedingungen entscheidend. Die Ergebnisse dieser Studie belegen eine durch die Dauertropfinfusion mit Guaifenesin bedingte kürzere Operationsdauer, verbesserte Operationsqualität und gegebenenfalls auch eine sicherere Operation. Um die oben aufgeführten Vorteile und den Einfluss auf das postoperative Risiko sowie die Komplikationsrate zu evaluieren, sind jedoch Studien mit größeren Fallzahlen erforderlich.

Durch die Einsparung von fast 60 % Xylazin und Ketamin bei Verwendung einer Dauertropfinfusion mit Zusatz von Guaifenesin kam es zu deutlich kürzeren und auch besseren Aufstehphasen. Diese sind entscheidend, um das Risiko von Verletzungen und weiteren postanästhetischen Komplikationen zu senken und um einen reibungslosen Ablauf nach dem Eingriff zu gewährleisten. Diese Studie konnte zudem zeigen, dass die Dauertropfinfusionsrate in Abhängigkeit von individuellen Unterschieden der Pferde und von der Schmerzhaftigkeit der Eingriffe erhöht werden sollte, um ein noch stabileres chirurgisches Anästhesiestadium zu erreichen. Darüber hinaus konnte mit dieser Studie aufgezeigt werden, dass die hier gewählte Xylazin-Dosierung in der BOLUS-Gruppe zu niedrig gewählt war, sodass sich beim Einsatz der wiederholten Bolus-Applikation mit Xylazin und Ketamin eine Erhöhung dieser Dosierung empfiehlt. Für zukünftige Studien wäre es daher sinnvoll, die Plasmakonzentration der im Triple-Drip enthaltenen Agentien Xylazin, Ketamin und Guaifenesin zu bestimmen, um nähere Informationen über die Wirkdauer und einer eventuellen Interaktion der drei Agentien zu erhalten.

Der Zusatz von intratestikulär verabreichtem Lidocain hatte durch die Verringerung der intraoperativen Nozizeption zusätzlich einen positiven Effekt auf die Operationsqualität und führte darüber hinaus zu einem Anästhetikum-sparenden Effekt. Die Anwendung von Lidocain kann demnach im Kontext der multimodalen Analgesie vorteilhaft sein.

Auf den postoperativen milden Kastrationsschmerz hatte Lidocain in dieser Studie hingegen nur einen minimalen Effekt, wobei die Ergebnisse aufgrund der niedrigen Stichprobengrößen im Hinblick auf die klinische Relevanz vorsichtig zu interpretieren

sind. Studien, die den Einfluss von Lokalanästhetika auf den postoperativen Schmerz beim Pferd untersucht haben, liegen im Vergleich zu anderen Tierarten (FISHER et al. 1996; KLUIVERS-POODT et al. 2013) kaum vor. Daher empfehlen sich für die Zukunft weitere Studien, die den Einsatz verschiedener Lokalanästhetika auf den postoperativen Schmerz genauer evaluieren.

Die Schmerzerkennung beim Tier hat in den letzten Jahrzehnten enorm an Bedeutung gewonnen (FLECKNELL 2008) und im Zuge dessen sind zahlreiche verschiedene Schmerzmessinstrumente entwickelt worden (BUSSIERES et al. 2008; DALLA COSTA et al. 2014). Mit den verwendeten Schmerzska­len konnten im Vergleich zu vorangegangenen Studien nur geringgradige Unterschiede zwischen den Gruppen detektiert werden. Einheitliche Verhaltensmuster bei Kastrationsschmerz konnten jedoch erkannt werden und untermauern den Einsatz schmerzspezifischer Skalen (GLEERUP u. LINDEGAARD 2016).

Nach Kenntnis der Autoren war dies die erste Studie, in der die Horse Grimace Scale direkt am Pferd („live“) Anwendung fand. Das Ziel war die Prüfung der klinischen Anwendbarkeit. Die Ergebnisse dieser Studie geben Hinweise darauf, dass die Live-Bewertung im Vergleich zur retrospektiven Foto-Auswertung niedrigere Scores mit sich bringt – ein Effekt, der bereits bei anderen Tierarten gezeigt werden konnte (MILLER u. LEACH 2015). Die vorliegende Studie lässt zudem vermuten, dass Beobachter, die keine Erfahrung in der Schmerzerkennung haben, den Schmerz eher höher einschätzen, wohingegen erfahrene Beobachter diesen eher niedriger einstufen. Um diese Vermutung zu bestätigen, sind jedoch größer angelegte Studien notwendig. Im Vergleich zu anderen Tierarten (FISHER et al. 1996; MILLER u. LEACH 2015) existieren beim Pferd keine Studien, die unterschiedliche Rassen sowie geschlechts- und altersspezifische Unterschiede in der Expression von Schmerzen mittels kompositorischer Skala und Schmerzgesichtsskala untersucht haben. Zudem sind weitere Studien notwendig, um Schmerz von anderen emotionalen Empfindungen abzugrenzen (DALLA COSTA et al. 2014), wobei auch der individuelle Ausdruck von Emotionen und Schmerz nicht außer Acht gelassen werden darf. Zusammenfassend sind Schmerzska­len sehr hilfreich als ergänzende Messinstrumente, welche in Verbindung mit Verhaltensparametern und physiologischen Parametern angewandt werden sollten (AUER 2016). Des Weiteren besitzen die Skalen sowohl für pferdeerfahrene- als auch pferdeunerfahrene Personen eine gute didaktische Komponente. Weitere Untersuchungen sind jedoch

erforderlich, um einen diagnostischen und therapieentscheidenden Einsatz beim Pferd zu rechtfertigen.

## 6 Zusammenfassung

Lara Twele

### **Einfluss von Injektionsanästhesie-Protokollen sowie intratestikulär verabreichtem Lidocain auf die Anästhesie- und Operationsqualität sowie den postoperativen Schmerz bei Warmbluthengsten nach Feldkastration**

Das Ziel der Untersuchung war es, den Einfluss von zwei etablierten Injektionsanästhesie-Protokollen als Triple-Drip (Xylazin und Ketamin in 5%iger Guaifenesin-Lösung) oder wiederholten Bolus-Applikationen (Xylazin, Ketamin) hinsichtlich Operations-, Anästhesie-, und Aufstehqualität bei der Hengstkastration unter Feldbedingungen zu vergleichen. Zudem erfolgte eine Evaluierung des Einflusses von intratestikulär appliziertem Lidocain auf die intraoperative Nozizeption und den postoperativen Schmerz.

Dazu wurden 49 Hannoveraner Hengste randomisiert in vier Gruppen eingeteilt. Nach Prämedikation (Flunixin-Meglumin, Xylazin, Butorphanol) und Anästhesieeinleitung (Diazepam, Ketamin) erfolgte die Aufrechterhaltung in Gruppe BOLUS mit wiederholten Applikationen von Xylazin (0,25 mg/kg) und Ketamin (1 mg/kg) in Abständen von zehn Minuten und in Gruppe DRIP mittels Dauertropfinfusion von Xylazin (1 mg/kg/Std), Ketamin (4 mg/kg/Std) und Guaifenesin (100 mg/kg/Std). In beiden Gruppen wurde präoperativ entweder Lidocain (200 mg) oder Kochsalzlösung (10 ml) in beide Hoden appliziert.

Sowohl der Anästhesist als auch der Chirurg waren bezüglich der Gruppeneinteilungen verblindet. Die Anästhesiequalität wurde mittels eines einfach beschreibenden Scores beurteilt. Die Operationsqualität wurde anhand des Tonus des *M. cremaster* (Score 1–4) und die Aufwachqualität mit Hilfe eines Scores von 11–100 (CLARK-PRICE et al. 2008) bewertet. Der postoperative Schmerz wurde 2, 6, 12, 24 und 48 Stunden nach Erreichen des sicheren Standes mittels der „Composite Pain Scale“ (BUSSIERES et al. 2008) sowie der „Horse Grimace Scale“ (Dalla Costa et al. 2014) beurteilt. Zu diesen Zeitpunkten erfolgte eine Anfertigung von Fotoaufnahmen, welche retrospektiv mittels „Horse Grimace Scale (HGS)“ von vier unterschiedlich erfahrenen Beobachtern bewertet wurden.

Die statistische Auswertung erfolgte mittels ANOVA, Wilcoxon-Test und Fleiss' Kappa ( $p < 0,05$ ).

Die Operationsqualität war in Gruppe DRIP besser als in Gruppe BOLUS und wurde durch die intratestikuläre Injektion von Lidocain nochmals verbessert. In Gruppe DRIP war die Aufstehphase kürzer (21 Minuten) und besser (15 Punkte) als in Gruppe BOLUS (42 Minuten; 22 Punkte). Zwei Stunden nach Erreichen des sicheren Standes war der Composite-Pain-Scale-Score in der Lidocain-Gruppe (1 [1-11]) niedriger ( $p = 0,087$ ) als in der NaCl-Gruppe (1,5 [0-15]). Der Horse-Grimace-Scale-Score war zu diesem Zeitpunkt in der Lidocain-Gruppe (0 [0-3]) signifikant niedriger ( $p = 0,043$ ) als in der NaCl-Gruppe (1,5 [0-5]). Zu den anderen Messzeitpunkten unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant voneinander.

Der Vergleich der Live-Auswertung und der retrospektiven Foto-Auswertung durch ein und denselben Beobachter ergab höhere HGS-Schmerzscore für die Fotos. Die Inter-Rater-Übereinstimmung zwischen den vier Gutachtern ist sowohl insgesamt als auch hinsichtlich der einzelnen Facial Action Units „gering“ ( $\kappa = 0,10$ ) und lediglich für die FAU *Steif nach hinten gerichtete Ohren* „ausreichend“ ( $\kappa = 0,28$ ).

Zusammenfassend bot die Infusionsnarkose mittels Triple-Drip bestehend aus Xylazin, Ketamin und Guaifenesin eine bessere Operationsqualität sowie eine kürzere und sicherere Aufstehphase im Vergleich zur wiederholten Bolus-Applikation von Xylazin und Ketamin. Die intraoperative Nozizeption konnte durch die Lokalanästhesie der Hoden verringert und die Operationsqualität damit verbessert werden. Die Ergebnisse dieser Studie deuten auf eine insgesamt milde Schmerzhaftigkeit nach der Kastration hin. Lidocain hatte in dieser Studie einen nur geringen Effekt auf den frühen postoperativen Kastrationsschmerz, wobei die Ergebnisse aufgrund der niedrigen Stichprobengrößen im Hinblick auf die klinische Relevanz vorsichtig zu interpretieren sind. Die Ergebnisse dieser Studie geben Hinweise darauf, dass der postoperative Schmerz mittels Live-Bewertung geringer eingestuft wird als nach retrospektiver Fotoauswertung.

## 7 Summary

Lara Twele

### **Influence of two TIVA-protocols and intra-testicular lidocaine on quality of anaesthesia, surgery and recovery for castration and post-castration pain in warmblood horses**

The aim of this study was to compare effects of xylazine-ketamine-guaifenesin infusion (triple-drip) with intermittent xylazine-ketamine injection on quality of anaesthesia, surgery and recovery for castration under field conditions. Further, effects of intra-testicular lidocaine on intraoperative nociception and postoperative pain were evaluated.

Forty-nine Hanoverian stallions were randomized into four groups. After premedication (flunixin-meglumine, xylazine, butorphanol) and induction (diazepam, ketamine), anaesthesia was maintained either with intermittent boli of xylazine (0.25 mg/kg) and ketamine (1 mg/kg) every ten minutes (group BOLUS) or a continuous rate infusion of xylazine (1 mg/kg/h), ketamine (4 mg/kg/h) and guaifenesin (100 mg/kg/h) (group DRIP). In both groups either lidocaine (200 mg) or saline (10 ml) was injected intra-testicularly. Surgeon and anaesthetist were blinded to the anaesthesia protocol. Quality of anaesthesia was evaluated by means of a simple descriptive score. Further, quality of surgery (cremaster-tone: 1–4) and recovery (CLARK-PRICE et al. 2008) were scored. Postoperative pain was assessed at 2, 6, 12, 24 and 48 hours after recovery using the “Composite Pain Scale” (BUSSIERES et al. 2008) and “Horse Grimace Scale” (DALLA COSTA et al. 2014). At these time points pictures were taken and scored retrospectively by four observers with variable experience in pain assessment in horses. For data analysis one-way-ANOVA, Wilcoxon-test and Fleiss´ kappa-test were used ( $p < 0.05$ ).

Surgical quality was significantly better in group DRIP than in group BOLUS and was further improved by intra-testicular injection of lidocaine. Duration of recovery was significantly longer in group BOLUS (42 minutes) with inferior quality (22 points) compared to group DRIP (21 minutes and 15 points). Two hours after recovery the

## Summary

---

Composite Pain Scale score in the lidocaine group (1 [1-11]) was lower ( $p = 0,087$ ) compared to group NaCl (1.5 [0-15]). At the same time point the Horse Grimace Scale score was significantly ( $p = 0,043$ ) lower in group LIDO (0 [0-3]) than in group NaCl (1.5 [0-5]). At the other time points there were no significant differences between groups. Intra-rater-reliability demonstrated differences in scores from retrospective scoring from images being higher than live scores. Overall inter-rater-reliability was „poor“ ( $\kappa = 0,10$ ) and „fair“ ( $\kappa = 0,28$ ) for *stiffly backward ears*, only.

Based on these results maintenance of anaesthesia using a triple drip infusion with xylazine, ketamine and guaifenesin improved quality of surgery and recovery compared to repeated bolus application of xylazine and ketamine. Local anaesthesia of the testis reduced intraoperative nociception und improved quality of surgery. In this study effects of lidocaine on the early postoperative pain were minimal. Due to small sample size results and their clinical relevance should be interpreted with caution. When scoring horses live, postoperative pain was graded lower than when scoring retrospectively from photographs.

## 8 Literaturverzeichnis

AHLQUIST, R. P. (1948):

A study of the adrenotropic receptors.

Am J Physiol 153, 586-600

ANGEL, I., u. S. Z. LANGER (1988):

Adrenergic-induced hyperglycemia in anaesthetized rats: involvement of peripheral  $\alpha$ 2-adrenoceptors.

Eur J Pharmacol 154, 191-196

ANGSTER, R., u. I. HAINSCH-MÜLLER (2005):

Postoperatives Schmerzmanagement.

Anaesthesist 54, 505-533

ASHLEY, F. H., A. E. WATERMAN-PEARSON u. H. R. WHAY (2005):

Behavioural assessment of pain in horses and donkeys: application to clinical practice and future studies.

Equine Vet J 37, 565-575

AUER, U. (2016):

Pain recognition in horses.

Tieraerztl Umsch 71, 200-208

AUER, U. (2017):

Differences in the score of the equine pain face based on the skill level of the observer – a pilot study.

In: Proceedings of Spring meeting of the Association of Veterinary Anaesthetists, 26-28 April, 2017, Manchester, 53

BAIR, M. J., R. L. ROBINSON, W. KATON u. K. KROENKE (2003):

Depression and pain comorbidity: a literature review.

Arch Intern Med 163, 2433-2445

BARREVELD, A., J. WITTE, H. CHAHAL, M. E. DURIEUX u. G. STRICHARTZ (2013):

Preventive analgesia by local anesthetics: the reduction of postoperative pain by peripheral nerve blocks and intravenous drugs.

Anesth Analg 116, 1141-1161

BENTHAM, J. (1789):

A utilitarian view.

Animal rights and human obligations 25-26

BERRY, S. H. (2015):

Injectable Anesthetics.

In: (Hrsg.) Veterinary Anesthesia and Analgesia

John Wiley & Sons, Ltd, S. 277-296

BETTSCHART-WOLFENSBERGER, R., S. L. FREEMAN, N. JAGGIN-SCHMUCKER u. K. W. CLARKE (2001):

Infusion of a combination of propofol and medetomidine for long-term anesthesia in ponies.

Am J Vet Res 62, 500-507

BETTSCHART-WOLFENSBERGER, R., I. M. BOWEN, S. L. FREEMAN, R. WELLER u. K. W. CLARKE (2003):

Medetomidine-ketamine anaesthesia induction followed by medetomidine-propofol in ponies: infusion rates and cardiopulmonary side effects.

Equine Vet J 35, 308-313

BETTSCHART-WOLFENSBERGER, R. (2012a):

Modern Injection Anesthesia for Horses In: J. A. STICK und J. A. AUER (Hrsg.)  
Equine Surgery

Saunders, Saint Louis, S. 224-228

BETTSCHART-WOLFENSBERGER, R. (2012b):

Chapter 18 - Balanced Inhalation Anesthesia In: S. J. A. und J. A. AUER (Hrsg.)  
Equine Surgery (Fourth Edition)

W.B. Saunders, Saint Louis, S. 219-224

BISHOP, W. J. (1978):

Glyceryl guaiacolate in equine anaesthesia.

N Z Vet J 26, 284-285

BOSMANS, T. D. I., M. D. I. DOOM, F. GASTHUYS, P. SIMOENS, L. VAN HAM u. I. POLIS (2009):

Perioperative pain: physiology and pathophysiology.

Vlaams Diergen Tijds 78, 302-313

BUSSIERES, G., C. JACQUES, O. LAINAY, G. BEAUCHAMP, A. LEBLOND, J. L. CADORE, L. M. DESMAIZIERES, S. G. CUVELLIEZ u. E. TRONCY (2008):

Development of a composite orthopaedic pain scale in horses.

Res Vet Sci 85, 294-306

BÜTTIKER, R., N. HESS, C. V. TSCHARNER u. U. SCHATZMANN (1989):

Untersuchungen über Gefäßwandveränderungen an der Vena jugularis externa des Pferdes nach intravenösen Infusionen.

Pferdeheilkunde 5, 247-253

BYLUND, D. B. (1985):

Heterogeneity of alpha-2 adrenergic receptors.

Pharmacol Biochem Behav 22, 835-843

CAEIRO, C. C., B. M. WALLER, E. ZIMMERMANN, A. M. BURROWS u. M. DAVILA-ROSS (2013):

OrangFACS: A Muscle-Based Facial Movement Coding System for Orangutans (Pongo spp.).

Int J Primatol 34, 115-129

- CAEIRO, C. C., A. M. BURROWS u. B. M. WALLER (2017):  
Development and application of CatFACS: Are human cat adopters influenced by cat facial expressions?  
Appl Animal Behav Sci 189, 66-78
- CARROLL, C. L., u. P. J. HUNTINGTON (1988):  
Body condition scoring and weight estimation of horses.  
Equine Vet J 20, 41-45
- CASONI, D., C. SPADAVECCHIA, B. WAMPFLER, W. THORMANN u. O. L. LEVIONNOIS (2015):  
Clinical and pharmacokinetic evaluation of S-ketamine for intravenous general anaesthesia in horses undergoing field castration.  
Acta Vet Scand 57, 21
- CHEN, M., J. LEE, B. S. HUANG, R. J. GREKIN u. R. L. MALVIN (1989):  
Clonidine and morphine increase atrial natriuretic peptide secretion in anesthetized rats.  
Proc Soc Exp Biol Med 191, 299-303
- CHVAPIL, M., S. R. HAMEROFF, K. O'DEA u. E. E. PEACOCK (1979):  
Local anesthetics and wound healing.  
J Surg Res 27, 367-371
- CLARK-PRICE, S., u. T. J. DIVERS (2008):  
Chapter 32 - Anesthesia for Field Emergencies and Euthanasia.  
In: J. A. ORSINI und T. J. DIVERS (Hrsg.) Equine Emergencies (Third Edition)  
W.B. Saunders, Saint Louis, S. 661-670
- CLARK-PRICE, S. C., L. P. POSNER u. R. D. GLEED (2008):  
Recovery of horses from general anesthesia in a darkened or illuminated recovery stall.  
Vet Anaesth Analg 35, 473-479
- CLARKE, K. W., u. P. M. TAYLOR (1986):  
Detomidine: a new sedative for horses.  
Equine Vet J 18, 366-370
- CLARKE, K. W., u. B. S. PATON (1988):  
Combined use of detomidine with opiates in the horse.  
Equine Vet J 20, 331-334
- CLARKE, K. W. (2014a):  
Chapter 14 - Anaesthesia of the pig A2 - Clarke, K.W.  
In: C. M. TRIM und L. W. HALL (Hrsg.) Veterinary Anaesthesia (Eleventh Edition)  
W.B. Saunders, Oxford, S. 385-403
- CLARKE, K. W. (2014b):  
Chapter 11 - Anaesthesia of the horse A2 - Clarke, K.W.  
In: C. M. TRIM und L. W. HALL (Hrsg.) Veterinary Anaesthesia (Eleventh Edition)  
W.B. Saunders, Oxford, S. 245-311

CLARKE, K. W. (2014c):

Chapter 15 - Anaesthesia of the dog A2 - Clarke, K.W.

In: C. M. TRIM und L. W. HALL (Hrsg.) *Veterinary Anaesthesia* (Eleventh Edition)  
W.B. Saunders, Oxford, S. 405-498

COMBIE, J., T. SHULTS, E. C. NUGENT, J. DOUGHERTY u. T. TOBIN (1981):

Pharmacology of narcotic analgesics in the horse: selective blockade of narcotic-induced locomotor activity.

*Am J Vet Res* 42, 716-721

CORRELL, G. E., J. MALEKI, E. J. GRACEY, J. J. MUIR u. R. E. HARBUT (2004):

Subanesthetic ketamine infusion therapy: a retrospective analysis of a novel therapeutic approach to complex regional pain syndrome.

*Pain Med* 5, 263-275

COSTIGAN, M., u. C. J. WOOLF (2000):

Pain: molecular mechanisms.

*J Pain* 1, 35-44

COUNCIL, F. A. W. (1992):

FAWC updates the five freedoms.

*Vet Rec* 17, 357

CURRAH, J. M., S. H. HENDRICK u. J. M. STOOKEY (2009):

The behavioral assessment and alleviation of pain associated with castration in beef calves treated with flunixin meglumine and caudal lidocaine epidural anesthesia with epinephrine.

*Can Vet J* 50, 375-382

DALLA COSTA, E., A. RABOLINI, A. SCELISA, G. RAVASIO, A. PECILE, S. LAZZARETTI, E. CANALI u. M. MINERO (2010):

Behavioural indicators of pain in horses undergoing surgical castration.

In: *Proceedings of the 46th Congress of the International Society for Applied Ethology*. Vienna, Austria, 235

DALLA COSTA, E., M. MINERO, D. LEBELT, D. STUCKE, E. CANALI u. M. C. LEACH (2014):

Development of the Horse Grimace Scale (HGS) as a pain assessment tool in horses undergoing routine castration.

*PLoS One* 9, e92281

DALLA COSTA, E., D. STUCKE, F. DAI, M. MINERO, M. C. LEACH u. D. LEBELT (2016):

Using the Horse Grimace Scale (HGS) to Assess Pain Associated with Acute Laminitis in Horses (*Equus caballus*).

*Animals (Basel)* 6, 1-9

DALLA COSTA, E., D. BRACCI, F. DAI, D. LEBELT u. M. MINERO (2017):

Do Different Emotional States Affect the Horse Grimace Scale Score? A Pilot Study.

*J Equine Vet Sci* 54, 114-117

DARWIN, C. R. (1872):

Der Ausdruck der Gemüthsbewegungen bei dem Menschen und den Thieren.

E. Schweizerbart'sche Verlagshandlung, Stuttgart

DAUNT, D. A., u. E. P. STEFFEY (2002):

Alpha-2 adrenergic agonists as analgesics in horses.

Vet Clin N Am-Equine 18, 39-46

DAVIS, L. E., u. W. A. WOLFF (1970):

Pharmacokinetics and metabolism of glyceryl guaiacolate in ponies.

Am J Vet Res 31, 469-473

DE GRAUW, J. C., u. J. P. VAN LOON (2016):

Systematic pain assessment in horses.

Vet J 209, 14-22

DESCOVICH, K. A., J. WATHAN, M. C. LEACH, H. M. BUCHANAN-SMITH, P. FLECKNELL, D. FARNINGHAM u. S. J. VICK (2017):

Facial expression: An under-utilised tool for the assessment of welfare in mammals.

Altex-Altern Tierexp 1-21

DETSCH, O., u. E. KOCHS (1997):

[Effects of ketamine on CNS-function].

Anaesthesist 46 Suppl 1, 20-29

DI GIMINIANI, P., V. L. BRIERLEY, A. SCOLLO, F. GOTTARDO, E. M. MALCOLM, S. A. EDWARDS u. M. C. LEACH (2016):

The Assessment of Facial Expressions in Piglets Undergoing Tail Docking and Castration: Toward the Development of the Piglet Grimace Scale.

Front Vet Sci 3, 100

DIAZ, F. A., J. A. BIANCO, A. BELLO, N. BEER, H. VELARDE, J. P. IZQUIERDO u. R. JAEN (1976):

Effects of ketamine on canine cardiovascular function.

Br J Anaesth 48, 941-946

DOHERTY, T. J., u. M. R. SEDDIGHI (2010):

Local anesthetics as pain therapy in horses.

Vet Clin N Am-Equine 26, 533-549

DOLEZAL, T., u. M. KRŠIAK (2002):

Guaifenesin enhances the analgesic potency of paracetamol in mice.

Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 366, 551-554

DONALDSON, L. L., G. S. DUNLOP, M. S. HOLLAND u. B. A. BURTON (2000):

The recovery of horses from inhalant anesthesia: a comparison of halothane and isoflurane.

Vet Surg 29, 92-101

DONG, T. T., J. MELLIN-OLSEN u. A. W. GELB (2015):

Ketamine: a growing global health-care need.  
Br J Anaesth 115, 491-493

DRASNER, K., u. H. L. FIELDS (1988):  
Synergy between the antinociceptive effects of intrathecal clonidine and systemic morphine in the rat.  
Pain 32, 309-312

EKMAN, P., u. W. V. FRIESEN (1978):  
Facial Action Coding System: Investigator's Guide.  
Consulting Psychologists Press, Palo Alto, CA

ENGELHARDT, W. (1997):  
Recovery and psychomimetic reactions following S-(+)-ketamine.  
Anaesthesist 46 Suppl 1, 38-42

ENGLAND, G. C., K. W. CLARKE u. L. GOOSSENS (1992):  
A comparison of the sedative effects of three alpha 2-adrenoceptor agonists (romifidine, detomidine and xylazine) in the horse.  
J Vet Pharmacol Ther 15, 194-201

ENGLAND, G. C., u. K. W. CLARKE (1996):  
Alpha 2 adrenoceptor agonists in the horse--a review.  
Br Vet J 152, 641-657

ERBER, R., M. WULF, M. BECKER-BIRCK, S. KAPS, J. E. AURICH, E. MÖSTL u. C. AURICH (2012):  
Physiological and behavioural responses of young horses to hot iron branding and microchip implantation.  
Vet J 191, 171-175

FIELDING, C. L., G. W. BRUMBAUGH, N. S. MATTHEWS, K. E. PECK u. A. J. ROUSSEL (2006):  
Pharmacokinetics and clinical effects of a subanesthetic continuous rate infusion of ketamine in awake horses.  
Am J Vet Res 67, 1484-1490

FISHER, A. D., M. A. CROWE, M. E. ALONSO DE LA VARGA u. W. J. ENRIGHT (1996):  
Effect of castration method and the provision of local anesthesia on plasma cortisol, scrotal circumference, growth, and feed intake of bull calves.  
J Anim Sci 74, 2336-2343

FISHER, K., T. J. CODERRE u. N. A. HAGEN (2000):  
Targeting the N-methyl-D-aspartate receptor for chronic pain management. Preclinical animal studies, recent clinical experience and future research directions.  
J Pain Symptom Manage 20, 358-373

FLECKNELL, P. (2008):  
Analgesia from a veterinary perspective.  
Br J Anaesth 101, 121-124

- FOOTE, S. L., F. E. BLOOM u. G. ASTON-JONES (1983):  
Nucleus Locus Ceruleus: New Evidence of Anatomical and Physiological Specificity.  
*Physiol Rev* 63, 844
- FOREMAN, J. H., B. E. BERGSTROM, K. S. GOLDEN, J. J. ROARK, D. S. COREN,  
C. R. FOREMAN u. S. A. SCHUMACHER (2012):  
Dose titration of the clinical efficacy of intravenously administered flunixin meglumine  
in a reversible model of equine foot lameness.  
*Equine Vet J* 44, 17-20
- FREEMAN, S. L., u. G. C. ENGLAND (1999):  
Comparison of sedative effects of romifidine following intravenous, intramuscular,  
and sublingual administration to horses.  
*Am J Vet Res* 60, 954-959
- FUNK, K. (1970):  
Glyceryl guaiacolate: A centrally acting muscle relaxant.  
*Equine Vet J* 2, 173-178
- FUREIX, C., P. JEGO, S. HENRY, L. LANSADE u. M. HAUSBERGER (2012):  
Towards an Ethological Animal Model of Depression? A Study on Horses.  
*PLoS ONE* 7, e39280
- GARCIA-VILLAR, R., P. L. TOUTAIN, M. ALVINERIE u. Y. RUCKEBUSCH (1981):  
The pharmacokinetics of xylazine hydrochloride: an interspecific study.  
*J Vet Pharmacol Ther* 4, 87-92
- GARNER, H. R., T. F. BURKE, C. D. LAWHORN, J. M. STONER u. W. D.  
WESSINGER (1997):  
Butorphanol-mediated antinociception in mice: partial agonist effects and mu receptor  
involvement.  
*J Pharmacol Exp Ther* 282, 1253-1261
- GASTHUYS, F., P. TERPSTRA, C. VAN DEN HENDE u. A. DE MOOR (1987):  
Hyperglycaemia and diuresis during sedation with detomidine in the horse.  
*Zentralbl Veterinarmed A* 34, 641-648
- GIL, D. W., C. V. CHEEVERS, K. M. KEDZIE, C. A. MANLAPAZ, S. RAO, E. TANG  
u. J. E. DONELLO (2009):  
Alpha-1-adrenergic receptor agonist activity of clinical alpha-adrenergic receptor  
agonists interferes with alpha-2-mediated analgesia.  
*Anesthesiology* 110, 401-407
- GINZEL, K. H., O. MAYRHOFER u. F. CHOTT (1949):  
[Mucaine as muscle relaxant in anesthesia].  
*Wien Klin Wochenschr* 61, 768-773
- GLEERUP, K. B., P. H. ANDERSEN, L. MUNKSGAARD u. B. FORKMAN (2015a):  
Pain evaluation in dairy cattle.  
*Appl Anim Behav Sci* 171, 25-32

- GLEERUP, K. B., B. FORKMAN, C. LINDEGAARD u. P. H. ANDERSEN (2015b):  
An equine pain face.  
Vet Anaesth Analg 42, 103-114
- GLEERUP, K. B., u. C. LINDEGAARD (2016):  
Recognition and quantification of pain in horses: A tutorial review.  
Equine Vet Educ 28, 47-57
- GOLZARI, S. E. J., H. SOLEIMANPOUR, A. MAHMOODPOOR, S. SAFARI u. A. ALA (2014):  
Lidocaine and Pain Management in the Emergency Department: A Review Article.  
Anesth Pain Med 4, e15444
- GOODWIN, W. A., H. L. KEATES, M. PEARSON u. K. PASLOSKE (2013):  
Alfaxalone and medetomidine intravenous infusion to maintain anaesthesia in colts undergoing field castration.  
Equine Vet J 45, 315-319
- GÖRANSSON, L. (2016)  
Porcine pain face—identifying visible characteristics of pain in pigs.  
Uppsala, Faculty of Veterinary Medicine and  
Animal Science - Department of Clinical Sciences, Examensarbeit.
- GOZALO-MARCILLA, M., F. GASTHUYS u. S. SCHAUVLIEGE (2014):  
Partial intravenous anaesthesia in the horse: a review of intravenous agents used to supplement equine inhalation anaesthesia. Part 1: lidocaine and ketamine.  
Vet Anaesth Analg 41, 335-345
- GRANDY, J. L., u. W. N. MCDONELL (1980):  
Evaluation of concentrated solutions of guaifenesin for equine anesthesia.  
J Am Vet Med Assoc 176, 619-622
- GRAUBNER, C., V. GERBER, M. DOHERR u. C. SPADAVECCHIA (2011):  
Clinical application and reliability of a post abdominal surgery pain assessment scale (PASPAS) in horses.  
Vet J 188, 178-183
- GREEN, P. (2001):  
Castration techniques in the horse.  
In Practice 23, 250-261
- GREENE, S. A., J. C. THURMON, W. J. TRANQUILLI u. G. J. BENSON (1986):  
Cardiopulmonary effects of continuous intravenous infusion of guaifenesin, ketamine, and xylazine in ponies.  
Am J Vet Res 47, 2364-2367
- GUESGEN, M. J., N. J. BEAUSOLEIL, M. LEACH, E. O. MINOT, M. STEWART u. K. J. STAFFORD (2016):  
Coding and quantification of a facial expression for pain in lambs.  
Behav Process 132, 49-56

GUIMARAES, S., u. D. MOURA (2001):

Vascular adrenoceptors: an update.

Pharmacol Rev 53, 319-356

GUO, T. Z., J. Y. JIANG, A. E. BUTTERMANN u. M. MAZE (1996):

Dexmedetomidine injection into the locus ceruleus produces antinociception.

Anesthesiology 84, 873-881

GYCHA, F. (1953):

Über ein neues Muskelrelaxans.

Langenbeck Arch Surg 273, 826-827

HAAS, D. A., u. D. G. HARPER (1992):

Ketamine: a review of its pharmacologic properties and use in ambulatory anesthesia.

Anesth Prog 39, 61-68

HAGA, H. A., u. N. I. DOLVIK (2005):

Electroencephalographic and cardiovascular variables as nociceptive indicators in isoflurane-anaesthetized horses.

Vet Anaesth Analg 32, 128-135

HAGA, H. A., u. B. RANHEIM (2005):

Castration of piglets: the analgesic effects of intratesticular and intrafunicular lidocaine injection.

Vet Anaesth Analg 32, 1-9

HAGA, H. A., S. LYKKJEN, T. REVOLD u. B. RANHEIM (2006):

Effect of intratesticular injection of lidocaine on cardiovascular responses to castration in isoflurane-anesthetized stallions.

Am J Vet Res 67, 403-408

HÄGER, C., S. BIERNOT, M. BUETTNER, S. GLAGE, L. M. KEUBLER, N. HELD, E. M. BLEICH, K. OTTO, C. W. MÜLLER, S. DECKER, S. R. TALBOT u. A. BLEICH (2017):

The Sheep Grimace Scale as an indicator of post-operative distress and pain in laboratory sheep.

PLOS ONE 12, e0175839

HALL, L. W., u. P. M. TAYLOR (1981):

Clinical trial of xylazine with ketamine in equine anaesthesia.

Vet Rec 108, 489-493

HAMALAINEN, M. M., u. A. PERTOVAARA (1995):

The antinociceptive action of an alpha 2-adrenoceptor agonist in the spinal dorsal horn is due to a direct spinal action and not to activation of descending inhibition.

Brain Res Bull 37, 581-587

HAMM, D., P. TURCHI u. W. JOCHLE (1995):

Sedative and analgesic effects of detomidine and romifidine in horses.

Vet Rec 136, 324-327

HANSSON, M., N. LUNDEHEIM, G. NYMAN u. G. JOHANSSON (2011):  
Effect of local anaesthesia and/or analgesia on pain responses induced by piglet castration.  
Acta Vet Scand 53, 1-9

HASKINS, S. C., T. B. FARVER u. J. D. PATZ (1985):  
Ketamine in dogs.  
Am J Vet Res 46, 1855-1860

HAUSBERGER, M., C. FUREIX u. C. LESIMPLE (2016):  
Detecting horses' sickness: In search of visible signs.  
Appl Animal Behav Sci 175, 41-49

HEESS, D., u. U. SCHATZMANN (2003):  
Praktische Erfahrungen und klinische Parameter bei der Durchführung einer Xylazin-Ketamin-Narkose zur Allgemeinanästhesie beim Pferd.  
Pferdeheilkunde 19, 28-32

HELLYER, P. W., S. A. ROBERTSON u. A. FAILS (2007):  
Pain and its management.  
In: W. J. TRANQUILLI, J. C. THURMON und K. A. GRIMM (Hrsg.) Lumb & Jones' Veterinary anesthesia and analgesia.  
Blackwell Publishing, Oxford, UK, S. 31-57

HERSCHL, M. A., C. M. TRIM u. E. A. MAHAFFEY (1992):  
Effects of 5% and 10% guaifenesin infusion on equine vascular endothelium.  
Vet Surg 21, 494-497

HINTZE, S., S. SMITH, A. PATT, I. BACHMANN u. H. WURBEL (2016):  
Are Eyes a Mirror of the Soul? What Eye Wrinkles Reveal about a Horse's Emotional State.  
PLoS One 11, e0164017

HODGES, S., I. WALKER u. A. BÖSENBERG (2007):  
Paediatric anaesthesia in developing countries.  
Anaesthesia 62, 26-31

HODSON, N. (1970):  
CHAPTER 2 - The Nerves of the Testis, Epididymis, and Scrotum In: W. R. GOMES und N. L. VANDEMARK (Hrsg.) Development, Anatomy, and Physiology  
Academic Press, New York, S. 47-99

HOLDEN, E., G. CALVO, M. COLLINS, A. BELL, J. REID, E. M. SCOTT u. A. M. NOLAN (2014):  
Evaluation of facial expression in acute pain in cats.  
J Small Anim Pract 55, 615-621

HOLMES, A. M., u. W. T. CLARK (1977):  
Xylazine for sedation of horses.

N Z Vet J 25, 159-161

HOPSTER, K., C. HOPSTER-IVERSEN u. K. ROHN (2008):  
Einfluss der Kombination von Butorphanol und Detomidin im Rahmen der Narkoseprämedikation auf den präoperativen Sedationsgrad, die intraoperative Kreislaufsituation und die frühe postoperative Phase beim Pferd.  
Pferdeheilkunde 24, 775-783

HUBBELL, J. A., W. W. MUIR u. R. A. SAMS (1980):  
Guaifenesin: cardiopulmonary effects and plasma concentrations in horses.  
Am J Vet Res 41, 1751-1755

HUBBELL, J. A., K. W. HINCHCLIFF, L. M. SCHMALL, W. W. MUIR, J. T. ROBERTSON u. R. A. SAMS (2000):  
Anesthetic, cardiorespiratory, and metabolic effects of four intravenous anesthetic regimens induced in horses immediately after maximal exercise.  
Am J Vet Res 61, 1545-1552

HUBBELL, J. A. E., u. W. W. MUIR (2009):  
Chapter 8 - Monitoring Anesthesia.  
In: W. W. HUBBELL und J. A. E. MUIR (Hrsg.) Equine Anesthesia (Second Edition)  
W.B. Saunders, Saint Louis, S. 149-170

HUGONNARD, M., A. LEBLOND, S. KEROACK, J. L. CADORE u. E. TRONCY (2004):  
Attitudes and concerns of French veterinarians towards pain and analgesia in dogs and cats.  
Vet Anaesth Analg 31, 154-163

HUNT, R. (1991):  
Management of complications associated with equine castration.  
Compend Contin Educ Pract Vet 13, 1835-1873

HUSTVEIT, O., A. MAURSET u. I. ØYE (1995):  
Interaction of the Chiral Forms of Ketamine with Opioid, Phencyclidine,  $\sigma$  and Muscarinic Receptors.  
Pharmacol Toxicol 77, 355-359

IASP (1979):  
INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN (IASP). The need of a taxonomy.  
Pain 6, 247-248

IJICHI, C., L. M. COLLINS u. R. W. ELWOOD (2014):  
Pain expression is linked to personality in horses.  
Appl Animal Behav Sci 152, 38-43

JACKSON, L. L., u. R. L. LUNDVALL (1970):  
Observations on the use of glyceryl guaiacolate in the horse.  
J Am Vet Med Assoc 157, 1093-1095

- JOHNSON, C., P. TAYLOR, S. YOUNG u. J. BREARLEY (1993):  
Postoperative analgesia using phenylbutazone, flunixin or carprofen in horses.  
Vet Rec 133, 336-336
- KAEGI, B., B. PABST u. R. BUCHER (1988):  
Xylazin-Ketamin-Narkose beim Pferd.  
Pferdeheilkunde 7, 203-206
- KAKA, J. S., P. A. KLAVANO u. W. L. HAYTON (1979):  
Pharmacokinetics of ketamine in the horse.  
Am J Vet Res 40, 978-981
- KALPRAVIDH, M., W. V. LUMB, M. WRIGHT u. R. B. HEATH (1984a):  
Effects of butorphanol, flunixin, levorphanol, morphine, and xylazine in ponies.  
Am J Vet Res 45, 217-223
- KALPRAVIDH, M., W. V. LUMB, M. WRIGHT u. R. B. HEATH (1984b):  
Effects of butorphanol, flunixin, levorphanol, morphine, and xylazine in ponies.  
Am J Vet Res 45, 217-223
- KARRASCH, N. M., J. A. HUBBELL, T. K. AARNES, R. M. BEDNARSKI u. P. LERCHE (2015):  
Comparison of cardiorespiratory variables in dorsally recumbent horses anesthetized with guaifenesin-ketamine-xylazine spontaneously breathing 50% or maximal oxygen concentrations.  
Can Vet J 56, 387-392
- KÄSTNER, S. B. R. (2010):  
Injektionsanästhesie beim Pferd – Was gibt es Neues?  
Pferdespiegel 13, 98-107
- KATZ, J., H. CLARKE u. Z. SELTZER (2011):  
Review article: Preventive analgesia: quo vadimus?  
Anesth Analg 113, 1242-1253
- KEATING, S. C. J., A. A. THOMAS, P. A. FLECKNELL u. M. C. LEACH (2012):  
Evaluation of EMLA Cream for Preventing Pain during Tattooing of Rabbits: Changes in Physiological, Behavioural and Facial Expression Responses.  
PLOS ONE 7, e44437
- KERR, C. L., W. N. MCDONELL u. S. S. YOUNG (1996):  
A comparison of romifidine and xylazine when used with diazepam/ketamine for short duration anesthesia in the horse.  
Can Vet J 37, 601-609
- KERR, D. D., E. W. JONES, K. HUGGINS u. W. C. EDWARDS (1972):  
Sedative and other effects of xylazine given intravenously to horses.  
Am J Vet Res 33, 525-532
- KHAN, Z. P., C. N. FERGUSON u. R. M. JONES (1999):  
alpha-2 and imidazoline receptor agonists. Their pharmacology and therapeutic role.

Anaesthesia 54, 146-165

KILCOYNE, I. (2013):

Equine castration: A review of techniques, complications and their management.  
Equine Vet Educ 25, 476-482

KILCOYNE, I., J. L. WATSON, P. H. KASS u. S. J. SPIER (2013):

Incidence, management, and outcome of complications of castration in equids: 324 cases (1998–2008).  
J Am Vet Med Assoc 242, 820-825

KLEPSTAD, P., A. MAURSET, E. R. MOBERG u. I. OYE (1990):

Evidence of a role for NMDA receptors in pain perception.  
Eur J Pharmacol 187, 513-518

KLOPPEL, H., u. E. A. LEECE (2011):

Comparison of ketamine and alfaxalone for induction and maintenance of anaesthesia in ponies undergoing castration.  
Vet Anaesth Analg 38, 37-43

KLUIVERS-POODT, M., H. HOPSTER u. H. A. M. SPOOLDER (2007):

Castration under anaesthesia and/or analgesia in commercial pig production.  
Animal 7.07, 1158-1162

KLUIVERS-POODT, M., J. J. ZONDERLAND, J. VERBRAAK, E. LAMBOOIJ u. L. J. HELLEBREKERS (2013):

Pain behaviour after castration of piglets; effect of pain relief with lidocaine and/or meloxicam.  
Animal 7, 1158-1162

KNOBLOCH, M., C. J. PORTIER, O. L. LEVIONNOIS, R. THEURILLAT, W. THORMANN, C. SPADAVECCHIA u. M. MEVISSSEN (2006):

Antinociceptive effects, metabolism and disposition of ketamine in ponies under target-controlled drug infusion.  
Toxicol Appl Pharmacol 216, 373-386

KOHR, R., u. M. E. DURIEUX (1998):

Ketamine: teaching an old drug new tricks.  
Anesth Analg 87, 1186-1193

KRESS, H. G. (1997):

Wirkmechanismen von Ketamin.  
Anaesthesist 46, S8-S19

KYLES, A. E., A. E. WATERMAN u. A. LIVINGSTON (1993):

The spinal antinociceptive activity of the alpha 2-adrenoceptor agonist, xylazine in sheep.  
Br J Pharmacol 108, 907-913

LANDIS, J. R., u. G. G. KOCH (1977):

The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data.

Biometrics 33, 159-174

LANDS, A. M., A. ARNOLD, J. P. MCAULIFF, F. P. LUDUENA u. T. G. BROWN, JR. (1967):

Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines.  
Nature 214, 597-598

LANGFORD, D. J., A. L. BAILEY, M. L. CHANDA, S. E. CLARKE, T. E. DRUMMOND, S. ECHOLS, S. GLICK, J. INGRAO, T. KLASSEN-ROSS, M. L. LACROIX-FRALISH, L. MATSUMIYA, R. E. SORGE, S. G. SOTOCINAL, J. M. TABAKA, D. WONG, A. M. VAN DEN MAAGDENBERG, M. D. FERRARI, K. D. CRAIG u. J. S. MOGIL (2010):

Coding of facial expressions of pain in the laboratory mouse.  
Nat Methods 7, 447-449

LANKVELD, D. P., S. BULL, P. VAN DIJK, J. FINK-GREMMELS u. L. J. HELLEBREKERS (2005):

Ketamine inhibits LPS-induced tumour necrosis factor-alpha and interleukin-6 in an equine macrophage cell line.  
Vet Res 36, 257-262

LANKVELD, D. P. K., B. DRIESSEN, L. R. SOMA, P. J. MOATE, J. RUDY, C. E. UBOH, P. V. DIJK u. L. J. HELLEBREKERS (2006):

Pharmacodynamic effects and pharmacokinetic profile of a long-term continuous rate infusion of racemic ketamine in healthy conscious horses.  
J Vet Pharmacol Ther 29 (6), 477-488

LAWHEAD, R. G., H. S. BLAXALL u. D. B. BYLUND (1992):

Alpha-2A is the predominant alpha-2 adrenergic receptor subtype in human spinal cord.  
Anesthesiology 77, 983-991

LEBLANC, P. H., J. P. CARON, J. S. PATTERSON, M. BROWN u. M. A. MATTA (1988):

Epidural injection of xylazine for perineal analgesia in horses.  
J Am Vet Med Assoc 193, 1405-1408

LERCHE, P., u. W. W. MUIR (2009):

Chapter 20 - Perioperative Pain Management.  
In: W. W. HUBBELL und J. A. E. MUIR (Hrsg.) Equine Anesthesia (Second Edition)  
W.B. Saunders, Saint Louis, S. 369-380

LEUNG, V., E. ZHANG u. D. S. PANG (2016):

Real-time application of the Rat Grimace Scale as a welfare refinement in laboratory rats.  
Sci Rep 6, 31667

LIN, H. C., J. C. THURMON, G. J. BENSON, W. J. TRANQUILLI u. W. A. OLSON PHD (1993):

Guaifenesin-ketamine-xylazine anesthesia for castration in ponies: A comparative study with two different doses of ketamine.

J Equine Vet Sci 13, 29-32

LIN, H. C., S. S. WALLACE, R. L. ROBBINS, I. W. HARRISON u. J. C. THURMON (1994):

A case report on the use of guaifenesin-ketamine-xylazine anesthesia for equine dystocia.

Cornell Vet 84, 61-66

LINDEGAARD, C., M. H. THOMSEN, S. LARSEN u. P. H. ANDERSEN (2010):

Analgesic efficacy of intra-articular morphine in experimentally induced radiocarpal synovitis in horses.

Vet Anaesth Analg 37, 171-185

LIVINGSTON, A., u. D. V. WILSON (2007):

Analgesia.

In: (Hrsg.) Manual of Equine Anesthesia and Analgesia

Blackwell Publishing Ltd, S. 293-304

LÖSCHER, W., F. R. UNGEMACH u. R. KROKER (2002):

Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren.

Parey Medizinverlag, Berlin

LÖSCHER, W., F. R. UNGEMACH u. R. KROKER (2006):

Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren.

Parey Medizinverlag, Stuttgart

LOVE, E. J., P. M. TAYLOR, C. CLARK, H. R. WHAY u. J. MURRELL (2009):

Analgesic effect of butorphanol in ponies following castration.

Equine Vet J 41, 552-556

LOVE, E. J., P. M. TAYLOR, J. MURRELL u. H. R. WHAY (2012):

Effects of acepromazine, butorphanol and buprenorphine on thermal and mechanical nociceptive thresholds in horses.

Equine Vet J 44, 221-225

LYNCH, M. (2001):

Pain as the fifth vital sign.

J Intraven Nurs 24, 85-94

MAMA, K. R., A. E. WAGNER, E. P. STEFFEY, C. KOLLIAS-BAKER, P. W. HELLYER, A. E. GOLDEN u. L. F. BREVARD (2005):

Evaluation of xylazine and ketamine for total intravenous anesthesia in horses.

Am J Vet Res 66, 1002-1007

MATTHEWS, N. S., G. S. LIGHT, E. A. SANDERS, S. M. HARTSFIELD u. D. R. HUSTEAD (1993):

Urticarial response during anesthesia in a horse.

Equine Vet J 25, 555-556

MATTHEWS, N. S., K. E. PECK, K. L. MEALEY, T. S. TAYLOR u. A. C. RAY (1997):

Pharmacokinetics and cardiopulmonary effects of guaifenesin in donkeys.

J Vet Pharmacol Ther 20, 442-446

MATTHEWS, N. S., S. M. HARTSFIELD, D. MERCER, M. H. BELEAU u. A. MACKENTHUN (1998):

Recovery from sevoflurane anesthesia in horses: comparison to isoflurane and effect of postmedication with xylazine.

Vet Surg 27, 480-485

MATTHEWS, N. S. (2009):

Chapter 18 - Anesthesia and Analgesia for Donkeys and Mules A2 - Muir, William W.

In: W. W. MUIR und J. A. E. HUBBELL (Hrsg.) Equine Anesthesia (Second Edition)

W.B. Saunders, Saint Louis, S. 353-357

MCCARTY, J. E., C. M. TRIM u. D. FERGUSON (1990):

Prolongation of anesthesia with xylazine, ketamine, and guaifenesin in horses: 64 cases (1986-1989).

J Am Vet Med Assoc 197(12), 1646-1650

MCDONNELL, S. M. (2008):

Practical review of self-mutilation in horses.

Anim Reprod Sci 107, 219-228

MCGLONE, J. J., u. J. M. HELLMAN (1988):

Local and General Anesthetic Effects on Behavior and Performance of Two- and Seven-Week-Old Castrated and Uncastrated Piglets.

J Anim Sci 66, 3049-3058

MCLENNAN, K. M., C. J. B. REBELO, M. J. CORKE, M. A. HOLMES, M. C. LEACH u. F. CONSTANTINO-CASAS (2016):

Development of a facial expression scale using footrot and mastitis as models of pain in sheep.

Appl Animal Behav Sci 176, 19-26

MCMURPHY, R. M., L. E. YOUNG, D. J. MARLIN u. K. WALSH (2002):

Comparison of the cardiopulmonary effects of anesthesia maintained by continuous infusion of romifidine, guaifenesin, and ketamine with anesthesia maintained by inhalation of halothane in horses.

Am J Vet Res 63, 1655-1661

MERRITT, A. M., J. A. BURROW u. C. S. HARTLESS (1998):

Effect of xylazine, detomidine, and a combination of xylazine and butorphanol on equine duodenal motility.

Am J Vet Res 59, 619-623

MILLER, A. L., u. M. C. LEACH (2015):

The Mouse Grimace Scale: A Clinically Useful Tool?

PLoS One 10, e0136000

MIYASAKA, M., u. E. F. DOMINO (1968):

Neural mechanisms of ketamine-induced anesthesia.

Int J Neuropharmacol 7, 557-573

- MOENS, Y., F. LANZ, M. G. DOHERR u. U. SCHATZMANN (2003):  
A comparison of the antinociceptive effects of xylazine, detomidine and romifidine on experimental pain in horses.  
Vet Anaesth Analg 30, 183-190
- MOLONY, V., J. KENT u. I. ROBERTSON (1995):  
Assessment of acute and chronic pain after different methods of castration of calves.  
Appl Animal Behav Sci 46, 33-48
- MOLONY, V., u. J. E. KENT (1997):  
Assessment of acute pain in farm animals using behavioral and physiological measurements.  
J Anim Sci 75, 266-272
- MOLONY, V., J. E. KENT u. I. J. MCKENDRICK (2002):  
Validation of a method for assessment of an acute pain in lambs.  
Appl Animal Behav Sci 76, 215-238
- MORGAN, C. J., u. H. V. CURRAN (2012):  
Ketamine use: a review.  
Addiction 107, 27-38
- MUIR, W. W., R. T. SKARDA u. D. W. MILNE (1977):  
Evaluation of xylazine and ketamine hydrochloride for anesthesia in horses.  
Am J Vet Res 38, 195-201
- MUIR, W. W., R. T. SKARDA u. W. SHEEHAN (1978):  
Evaluation of xylazine, guaifenesin, and ketamine hydrochloride for restraint in horses.  
Am J Vet Res 39(8), 1274-1278
- MUIR, W. W., R. T. SKARDA u. W. SHEEHAN (1979):  
Hemodynamic and respiratory effects of a xylazine-acetylpromazine drug combination in horses.  
Am J Vet Res 40, 1518-1522
- MUIR, W. W. (2009a):  
Intravenous Anesthetic Drugs.  
In: W. W. MUIR und J. A. E. HUBBELL (Hrsg.) Equine Anesthesia  
2. Aufl., Saunders, Saint Louis, S. 243-259
- MUIR, W. W. (2009b):  
Chapter 10 - Anxiolytics, Nonopioid Sedative-Analgesics, and Opioid Analgesics.  
In: W. W. MUIR und J. A. E. HUBBELL (Hrsg.) Equine Anesthesia (Second Edition)  
W.B. Saunders, Saint Louis, S. 185-209
- MUIR, W. W. (2010):  
Pain: mechanisms and management in horses.  
Vet Clin N Am-Equine 26, 467-480

MUIR, W. W., 3RD, u. R. SAMS (1992):

Effects of ketamine infusion on halothane minimal alveolar concentration in horses.  
Am J Vet Res 53, 1802-1806

MUIR, W. W., 3RD, J. E. GADAWSKI u. D. A. GROSENBAUGH (1999):

Cardiorespiratory effects of a tiletamine/zolazepam-ketamine-detomidine combination in horses.  
Am J Vet Res 60, 770-774

MUIR, W. W., 3RD, P. LERCHE, J. T. ROBERTSON, J. A. HUBBELL, W. BEARD, T. MILLER, B. BADGLEY u. V. BOTHWELL (2000):

Comparison of four drug combinations for total intravenous anesthesia of horses undergoing surgical removal of an abdominal testis.  
J Am Vet Med Assoc 217, 869-873

MUIR, W. W., 3RD, u. C. J. WOOLF (2001):

Mechanisms of pain and their therapeutic implications.  
J Am Vet Med Assoc 219, 1346-1356

NOLAN, A. M., u. L. W. HALL (1985):

Total intravenous anaesthesia in the horse with propofol.  
Equine Vet J 17, 394-398

NOLEN, R. S. (2001):

The ethics of pain management in animals.  
J Am Vet Med Assoc 219, 1661

NORRING, M., I. WIKMAN, A. H. HOKKANEN, M. V. KUJALA u. L. HANNINEN (2014):

Empathic veterinarians score cattle pain higher.  
Vet J 200, 186-190

OBEL, N. (1948):

Studies on the histopathology of acute laminitis.

PACHALY, P. (1997):

Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis. Folgeband 1: Waren und Dienste.  
Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York

PARR, L. A., B. M. WALLER, A. M. BURROWS, K. M. GOTHARD u. S. J. VICK (2010):

Brief communication: MaqFACS: A muscle-based facial movement coding system for the rhesus macaque.  
Am J Phys Anthropol 143, 625-630

PHILIPP, M., M. BREDE u. L. HEIN (2002):

Physiological significance of alpha(2)-adrenergic receptor subtype diversity: one receptor is not enough.  
Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 283, R287-295

PHILIPS, B. H., C. L. WEISSHAAR u. B. A. WINKELSTEIN (2017):

Use of the Rat Grimace Scale to Evaluate Neuropathic Pain in a Model of Cervical Radiculopathy.

Comparative Med 67, 34-42

PÖPPEL, N., K. HOPSTER, F. GEBUREK u. S. KÄSTNER (2015):

Influence of ketamine or xylazine supplementation on isoflurane anaesthetized horses- a controlled clinical trial.

Vet Anaesth Analg 42.1, 30-38

PORTIER, K. G., L. JAILLARDON, E. A. LEECE u. C. M. WALSH (2009):

Castration of horses under total intravenous anaesthesia: analgesic effects of lidocaine.

Vet Anaesth Analg 36, 173-179

POULSEN NAUTRUP, B. (1989):

Klinische Prüfung des Imino-imidazolidin-Derivates STH 2130 als Sedativum im Vergleich zu Acetylpromazin (Sedalin) und als Präanästhetikum an Pferden.

Pferdeheilkunde 5, 127-134

PRICE, J., J. M. MARQUES, E. M. WELSH u. N. K. WARAN (2002):

Pilot epidemiological study of attitudes towards pain in horses.

Vet Rec 151, 570-575

PRICE, J., S. CATRIONA, E. M. WELSH u. WARAN (2003):

Preliminary evaluation of a behaviour-based system for assessment of post-operative pain in horses following arthroscopic surgery.

Vet Anaesth Analg 30, 124-137

PRICE, J., R. A. EAGER, E. M. WELSH u. N. K. WARAN (2005):

Current practice relating to equine castration in the UK.

Res Vet Sci 78, 277-280

PRITCHETT, L. C., C. ULIBARRI, M. C. ROBERTS, R. K. SCHNEIDER u. D. C. SELLON (2003):

Identification of potential physiological and behavioral indicators of postoperative pain in horses after exploratory celiotomy for colic.

Appl Animal Behav Sci 80, 31-43

PROCTOR, H. (2012):

Animal Sentience: Where are We and Where are We Heading?

Animals : an Open Access Journal from MDPI 2, 628-639

RAEKALLIO, M., K. M. HEINONEN, J. KUUSSAARI u. O. VAINIO (2003):

Pain alleviation in animals: attitudes and practices of Finnish veterinarians.

Vet J 165, 131-135

RAY-MILLER, W. M., D. S. HODGSON, R. M. MCMURPHY u. P. L. CHAPMAN (2006):

Comparison of recoveries from anesthesia of horses placed on a rapidly inflating-deflating air pillow or the floor of a padded stall.

J Am Vet Med Assoc 229, 711-716

REITEMEYER, H., H. J. KLEIN u. E. DEEGEN (1986):  
The effect of sedatives on lung function in horses.  
*Acta Vet Scand Suppl* 82, 111-120

RICHMOND, M. (2016):  
Should pain be the fourth vital sign?  
*VNJ* 31, 249-252

ROBERTSON, J. T., W. W. MUIR u. R. SAMS (1981):  
Cardiopulmonary effects of butorphanol tartrate in horses.  
*Am J Vet Res* 42, 41-44

ROBERTSON, S. A. (1997):  
Total intravenous anaesthesia (TIVA) in the horse.  
*Equine Vet Educ* 9, 17-20

ROBINSON, E. P., u. C. C. NATALINI (2002):  
Epidural anesthesia and analgesia in horses.  
*Vet Clin N Am-Equine* 18, 61-82, vi

RUFFOLO, R. R., JR. (1985):  
Distribution and function of peripheral alpha-adrenoceptors in the cardiovascular system.  
*Pharmacol Biochem Behav* 22, 827-833

RUFFOLO, R. R., JR., A. J. NICHOLS, J. M. STADEL u. J. P. HIEBLE (1993):  
Pharmacologic and therapeutic applications of alpha 2-adrenoceptor subtypes.  
*Annu Rev Pharmacol Toxicol* 33, 243-279

SAMS, R. A., u. W. W. MUIR (2009):  
Chapter 9 - Principles of Drug Disposition and Drug Interaction in Horses.  
In: W. W. MUIR und J. A. E. HUBBELL (Hrsg.) *Equine Anesthesia (Second Edition)*  
W.B. Saunders, Saint Louis, S. 171-184

SANCHEZ, L. C., u. S. A. ROBERTSON (2014):  
Pain control in horses: what do we really know?  
*Equine Vet J* 46, 517-523

SANZ, M. G., D. C. SELTON, J. A. CARY, M. T. HINES u. K. D. FARNSWORTH (2009):  
Analgesic effects of butorphanol tartrate and phenylbutazone administered alone and in combination in young horses undergoing routine castration.  
*J Am Vet Med Assoc* 10, 1194-1203

SARAZAN, R. D., W. A. STARKE, G. F. KRAUSE u. H. E. GARNER (1989):  
Cardiovascular effects of detomidine, a new alpha 2-adrenoceptor agonist, in the conscious pony.  
*J Vet Pharmacol Ther* 12, 378-388

SCHATZMANN, U., P. TSCHUDI, J. P. HELD u. B. MUHLEBACH (1978):

An investigation of the action and haemolytic effect of glyceryl guaiacolate in the horse.

Equine Vet J 10, 224-228

SCHATZMANN, U., H. JOSSECK, J. L. STAUFFER u. L. GOOSSENS (1994):  
Effects of alpha 2-agonists on intrauterine pressure and sedation in horses:  
comparison between detomidine, romifidine and xylazine.

Zentralbl Veterinarmed A 41, 523-529

SCHATZMANN, U., S. ARMBRUSTER, F. STUCKI, A. BUSATO u. I. KOHLER  
(2001):

Analgesic effect of butorphanol and levomethadone in detomidine sedated horses.

J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med 48, 337-342

SCHAUVLIEGE, S., u. F. GASTHUYS (2012):

Dissociatieve anesthesie bij paarden in de praktijk.

Vlaams Diergen Tijds 81, 229-236

SCHEININ, M., u. D. A. SCHWINN (1992):

The locus coeruleus. Site of hypnotic actions of alpha 2-adrenoceptor agonists?

Anesthesiology 76, 873-875

SCHMIDT-OECHTERING, G. U., M. ALEF u. M. RÖCKEN (1990):

Anaesthesia in the horse with xylazine and ketamine. 2. Adult horse. / Ein Beitrag zur  
Anästhesie des Pferdes mit Xylazin und Ketamin. Teil 2: Die Anästhesie des adulten  
Pferdes.

Tieraerztl Prax 13, 47-52

SCHMIDT-OECHTERING, G. U., u. K. BECKER (1992):

Old and new alpha 2-adrenoceptor agonists. 1. Xylazine and medetomidine.

Tieraerztl Prax 20, 447-458

SEARLE, D., A. J. DART, C. M. DART u. D. R. HODGSON (1999):

Equine castration: review of anatomy, approaches, techniques and complications in  
normal, cryptorchid and monorchid horses.

Aust Vet J 77, 428-434

SKARDA, R. T., u. W. J. TRANQUILLI (2007):

Local anesthetics.

In: W. J. TRANQUILLI, J. C. THURMON und K. A. GRIMM (Hrsg.) Lumb & Jones'  
veterinary anesthesia and analgesia

Blackwell Publishing, Oxford, UK, S. 395-418

SKARDA, R. T., W. W. MUIR u. J. A. E. HUBBELL (2009):

Chapter 11 - Local Anesthetic Drugs and Techniques.

In: W. W. MUIR und J. A. E. HUBBELL (Hrsg.) Equine Anesthesia (Second Edition)

W.B. Saunders, Saint Louis, S. 210-242

SLIVA, J., T. DOLEZAL, D. SYKORA, M. VOSMANŠKA u. M. KRŠIAK (2009):

Guaifenesin enhances the analgesic potency of ibuprofen, nimesulide and celecoxib  
in mice.

Neuro Endocrinol Lett 30, 352-356

SMYTH, D. D., S. UMEMURA u. W. A. PETTINGER (1985):  
Alpha 2-adrenoceptor antagonism of vasopressin-induced changes in sodium excretion.  
Am J Physiol 248, F767-772

SOFIA, R. D. (1980):  
Effect of glyceryl guaiacolate in animal models of inflammation and pain.  
Res Commun Chem Pathol Pharmacol 28, 285-293

SOTO, N., A. E. FAUBER, J. C. KO, G. E. MOORE u. N. E. LAMBRECHTS (2014):  
Analgesic effect of intra-articularly administered morphine, dexmedetomidine, or a morphine-dexmedetomidine combination immediately following stifle joint surgery in dogs.  
J Am Vet Med Assoc 244, 1291-1297

SOTOCINAL, S. G., R. E. SORGE, A. ZALOUM, A. H. TUTTLE, L. J. MARTIN, J. S. WIESKOPF, J. C. MAPPLEBECK, P. WEI, S. ZHAN, S. ZHANG, J. J. MCDUGALL, O. D. KING u. J. S. MOGIL (2011):  
The Rat Grimace Scale: A partially automated method for quantifying pain in the laboratory rat via facial expressions.  
Molecular Pain 7, 55

STAFFIERI, F., u. B. DRIESSEN (2007):  
Field Anesthesia in the Equine.  
Clin Tech Equine Pract 6, 111-119

STEFFEY, E. P., P. J. PASCOE, M. J. WOLINER u. E. R. BERRYMAN (2000):  
Effects of xylazine hydrochloride during isoflurane-induced anesthesia in horses.  
Am J Vet Res 61, 1225-1231

STEFFEY, E. P., u. P. J. PASCOE (2002):  
Detomidine reduces isoflurane anesthetic requirement (MAC) in horses.  
Vet Anaesth Analg 29, 223-227

STONE, L. S., L. B. MACMILLAN, K. F. KITTO, L. E. LIMBIRD u. G. L. WILCOX (1997):  
The alpha2a adrenergic receptor subtype mediates spinal analgesia evoked by alpha2 agonists and is necessary for spinal adrenergic-opioid synergy.  
J Neurosci 17, 7157-7165

STUCKE, D., S. HALL, B. MORRONE, M. GROÙE RUSE u. D. LEBELT (2014):  
Different Methods to Identify Pain after Routine Surgical Castration of Equine Stallions: Composite Pain Scale, Facial Expressions, Faecal Glucocorticoid Metabolites and Plasma Cytokines.  
Equine Vet J 46, 2-2

SUTTON, G. A., R. DAHAN, D. TURNER u. O. PALTIEL (2013):  
A behaviour-based pain scale for horses with acute colic: Scale construction.  
Vet J 196, 394-401

TAFFAREL, M. O., S. P. L. LUNA, F. A. DE OLIVEIRA, G. S. CARDOSO, J. D. M. ALONSO, J. C. PANTOJA, J. T. BRONDANI, E. LOVE, P. TAYLOR, K. WHITE u. J. C. MURRELL (2015):

Refinement and partial validation of the UNESP-Botucatu multidimensional composite pain scale for assessing postoperative pain in horses.

BMC Vet Res 11, 1-12

TAFFAREL, M. O., S. P. L. LUNA, G. S. CARDOSO, F. A. DE OLIVEIRA, J. D. M. ALONSO u. M. GOZALO-MARCILLA (2017):

Preemptive Analgesia, Including Morphine, Does Not Affect Recovery Quality and Times in Either Pain-Free Horses or Horses Undergoing Orchiectomy.

J Equine Vet Sci 48, 82-85

TAYLOR, P. M., R. J. REST, T. N. DUCKHAM u. E. J. WOOD (1988):

Possible potentiated sulphonamide and detomidine interactions.

Vet Rec 122, 143

TAYLOR, P. M., J. J. KIRBY, D. J. SHRIMPTON u. C. B. JOHNSON (1998):

Cardiovascular effects of surgical castration during anaesthesia maintained with halothane or infusion of detomidine, ketamine and guaifenesin in ponies.

Equine Vet J 30, 304-309

TAYLOR, P. M., P. J. PASCOE u. K. R. MAMA (2002):

Diagnosing and treating pain in the horse. Where are we today?

Vet Clin N Am-Equine 18, 1-19, v

TIMMERMANS, P. B. M. W. M. (1986):

Postsynaptic Alpha-2 Adrenoceptors and chemical transmission A2 - VIZI, E.S.

In: S. FÜRST, G. ZSILLA, K. MAGYAR, T. SZÜTS und L. VERECZKEY (Hrsg.)

Receptors and Centrally Acting Drugs Pharmacokinetics and Drug Metabolism

Pergamon, S. 29-41

UNNERSTALL, J. R., T. A. KOPAJTIC u. M. J. KUCHAR (1984):

Distribution of alpha 2 agonist binding sites in the rat and human central nervous system: analysis of some functional, anatomic correlates of the pharmacologic effects of clonidine and related adrenergic agents.

Brain Res 319, 69-101

VALVERDE, A. (2010):

Alpha-2 agonists as pain therapy in horses.

Vet Clin N Am-Equine 26, 515-532

VAN DIJK, M., J. B. DE BOER, H. M. KOOT, H. J. DUIVENVOORDEN, J. PASSCHIER, N. BOUWMEESTER u. D. TIBBOEL (2001):

The association between physiological and behavioral pain measures in 0- to 3-year-old infants after major surgery.

J Pain Symptom Manage 22, 600-609

VAN LOON, J. P. A. M., W. BACK, L. J. HELLEBREKERS u. P. R. VAN WEEREN (2010):

Application of a Composite Pain Scale to Objectively Monitor Horses with Somatic and Visceral Pain under Hospital Conditions.  
J Equine Vet Sci 30, 641-649

VAN LOON, T. (2012)  
Analgesia in the horse, assessing and treating pain in equines  
<http://www.vetscite.org/publish/articles/000108/index.html>.

VANDIERENDONCK, M. C., u. J. P. VAN LOON (2016):  
Monitoring acute equine visceral pain with the Equine Utrecht University Scale for Composite Pain Assessment (EQUUS-COMPASS) and the Equine Utrecht University Scale for Facial Assessment of Pain (EQUUS-FAP): A validation study.  
Vet J 216, 175-177

VIRTANEN, R., H. RUSKOAHO u. L. NYMAN (1985):  
Pharmacological Evidence for the Involvement of Alpha-2 Adrenoceptors in the Sedative Effect of Detomidine, a Novel Sedative-Analgesic.  
J Vet Pharmacol Ther 8, 30-37

VIRTANEN, R., J.-M. SAVOLA, V. SAANO u. L. NYMAN (1988):  
Characterization of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an  $\alpha$ 2-adrenoceptor agonist.  
Eur J Pharmacol 150, 9-14

VISCARDI, A. V., M. HUNNIFORD, P. LAWLIS, M. LEACH u. P. V. TURNER (2017):  
Development of a Piglet Grimace Scale to Evaluate Piglet Pain Using Facial Expressions Following Castration and Tail Docking: A Pilot Study.  
Front Vet Sci 4, 1-9

WAGNER, A. E., W. W. MUIR, 3RD u. K. W. HINCHCLIFF (1991):  
Cardiovascular effects of xylazine and detomidine in horses.  
Am J Vet Res 52, 651-657

WAGNER, A. E., J. A. WALTON, P. W. HELLYER, J. S. GAYNOR u. K. R. MAMA (2002):  
Use of low doses of ketamine administered by constant rate infusion as an adjunct for postoperative analgesia in dogs.  
J Am Vet Med Assoc 221, 72-75

WAGNER, A. E. (2010):  
Effects of stress on pain in horses and incorporating pain scales for equine practice.  
Vet Clin N Am-Equine 26, 481-492

WAKUNO, A., M. AOKI, A. KUSHIRO, N. MAE, K. KODAIRA, T. MAEDA, Y. YAMAZAKI u. M. OHTA (2016):  
Comparison of alfaxalone, ketamine and thiopental for anaesthetic induction and recovery in Thoroughbred horses premedicated with medetomidine and midazolam.  
Equine Vet J 1-5

WALL, G. C., L. L. KRYPEL, M. J. MILLER u. D. M. REES (2007):

A pilot study of complementary and alternative medicine use in patients with fibromyalgia syndrome.

Pharm Pract (Granada) 5, 185-190

WALLER, B. M., M. LEMBECK, P. KUCHENBUCH, A. M. BURROWS u. K. LIEBAL (2012):

GibbonFACS: A Muscle-Based Facial Movement Coding System for Hylobatids.

Int J Primatol 33, 809-821

WALLER, B. M., K. PEIRCE, C. C. CAEIRO, L. SCHEIDER, A. M. BURROWS, S. MCCUNE u. J. KAMINSKI (2013):

Paedomorphic Facial Expressions Give Dogs a Selective Advantage.

PLoS ONE 8, e82686

WALLER, B. M., C. C. CAEIRO u. M. DAVILA-ROSS (2015):

Orangutans modify facial displays depending on recipient attention.

PeerJ 3, e827

WANG, C.-Q., Y. YE, F. CHEN, W.-C. HAN, J.-M. SUN, X. LU, R. GUO, K. CAO, M.-J. ZHENG u. L.-C. LIAO (2017):

Posttraumatic administration of a sub-anesthetic dose of ketamine exerts neuroprotection via attenuating inflammation and autophagy.

Neuroscience 343, 30-38

WATERMAN, A. E., S. A. ROBERTSON u. J. G. LANE (1987):

Pharmacokinetics of intravenously administered ketamine in the horse.

Res Vet Sci 42, 162-166

WATHAN, J., A. M. BURROWS, B. M. WALLER u. K. MCCOMB (2015):

EquiFACS: The Equine Facial Action Coding System.

PLoS One 10, e0131738

WEARY, D. M., L. NIEL, F. C. FLOWER u. D. FRASER (2006):

Identifying and preventing pain in animals.

Appl Animal Behav Sci 100, 64-76

WESTHUES, M., u. R. FRITSCH (1961):

Die Narkose der Tiere, Band II.

Paul-Parey-Verlag, Berlin Google Scholar

WHITE, K. (2015):

Total and partial intravenous anaesthesia of horses.

In Practice 37, 189-197

WITTENBERG-VOGES, L., K. IBURG, K. HOPSTER, K. ROHN u. S. B. KÄSTNER (2016):

The effect of romifidine, ketamine and lidocaine on the thermal nociceptive threshold in horses.

Pferdeheilkunde 32, 428-435

WOOLF, C. J., u. M.-S. CHONG (1993):

Preemptive Analgesia-Treating Postoperative Pain by Preventing the Establishment of Central Sensitization.

Anesth Analg 77, 362-379

YAMASHITA, K., S. TSUBAKISHITA, S. FUTAOKA, I. UEDA, H. HAMAGUCHI, T. SENO, S. KATOH, Y. IZUMISAWA, T. KOTANI u. W. W. MUIR (2000):

Cardiovascular effects of medetomidine, detomidine and xylazine in horses.

J Vet Med Sci 1025

YAMASHITA, K., u. W. W. MUIR (2009):

Intravenous Anesthetic and Analgesic Adjuncts to Inhalation Anesthesia.

In: W. W. MUIR und J. A. E. HUBBELL (Hrsg.) Equine Anesthesia

2. Aufl., Saunders, Saint Louis, S. 260-276

YOUNG, L. E., D. H. BARTRAM, M. J. DIAMOND, A. S. GREGG u. R. S. JONES (1993):

Clinical evaluation of an infusion of xylazine, guaifenesin and ketamine for maintenance of anaesthesia in horses.

Equine Vet J 25(2), 115-119

## 9 Anhang

Anhang 1: Dargestellt sind die 49 Probanden mit der Zuordnung zu der jeweiligen Versuchsgruppe sowie Alter, Gewicht (gewogen) und der Ergebnisse der Messung von Brustumfang und Körperlänge sowie dem daraus errechneten Gewicht nach der Formel von CARROLL und HUNTINGTON (1988).

n. m. = nicht messbar

Pferd Nr.	Gruppe	Lidocain	Alter (Jahre)	Gewicht gewogen (kg)	Brustumfang (cm)	Körperlänge (cm)	Gewicht nach Formel
1	Bolus	ohne	3	580	195	168	536,82
2	Bolus	Lido	4	610	196	172	555,26
3	Drip	Lido	3	540	186	173	502,95
4	Bolus	Lido	3	550	195	158	504,87
5	Drip	Lido	3	540	187	166	487,80
6	Drip	ohne	3	590	190	168	509,65
7	Drip	Lido	3	580	193	173	541,52
8	Bolus	ohne	3	500	174	168	427,43
9	Bolus	ohne	3	570	192	164	508,04
10	Drip	ohne	3	520	186	163	473,88
11	Bolus	Lido	3	560	186	168	488,41
12	Drip	Lido	3	430	180	160	435,63
13	Bolus	Lido	3	580	190	171	518,75
14	Drip	ohne	3	570	198	168	553,47
15	Bolus	ohne	3	540	181	172	473,52

## Anhang

16	Drip	ohne	3	560	186	165	479,69
17	Drip	ohne	3	580	194	169	534,49
18	Bolus	ohne	3	570	190	163	494,48
19	Drip	ohne	4	546,8	180	165	449,24
20	Bolus	ohne	3	530	183	165	464,34
21	Drip	Lido	3	546,8	183	172	484,04
22	Bolus	Lido	8	546,8	191	190	582,47
23	Bolus	Lido	3	470	178	166	441,98
24	Drip	Lido	3	530	190	183	555,15
25	Bolus	Lido	3	460	189	163	489,29
26	Drip	ohne	3	500	181	175	481,78
27	Drip	ohne	3	500	181	175	481,78
28	Bolus	ohne	3	500	182	170	473,20
29	Bolus	Lido	3	563	189	173	519,31
30	Bolus	ohne	3	546	189	167	501,29
31	Drip	Lido	3	554	191	168	515,03
32	Drip	ohne	3	580	191	166	508,89
33	Bolus	Lido	3	588	194	170	537,66
34	Bolus	ohne	3	584	192	170	526,63
35	Drip	Lido	3	524	187	165	484,86
36	Drip	ohne	3	499	n. m.	n. m.	/
37	Bolus	Lido	4	545	183	163	458,71
38	Bolus	ohne	2	502	n. m.	n. m.	/
39	Drip	Lido	2	582	194	175	553,47
40	Drip	ohne	2	524	190	176	533,92
41	Bolus	Lido	4	580	192	169	523,53
42	Drip	ohne	2	455	179	170	457,73
43	Drip	Lido	2	536	184	175	497,88
44	Bolus	ohne	2	548	186	172	500,04
45	Bolus	Lido	2	588	195	175	559,19
46	Drip	ohne	2	623	196	175	564,94
47	Drip	Lido	2	520	188	165	490,06
48	Bolus	ohne	2	625	191	177	542,62
49	Drip	Lido	2	627	194	169	534,49

Anhang 2: Verteilung der Altersstufen der Probanden auf die Gruppen (Anzahl der Pferde und %)

	Alter (Jahre)				
	2	3	4	8	Summe

## Anhang

---

	Alter (Jahre)				
	2	3	4	8	Summe
<b>BOLUS</b>	4 16,67 %	16 66,67 %	3 12,50 %	1 4,17 %	24
<b>DRIP</b>	7 28,00 %	17 68,00 %	1 4,00 %	0 0,00 %	25
<b>Summe</b>	11	33	4	1	49

## Anhang

Anhang 3: Ergebnisse der klinischen Allgemeinuntersuchung und der Verhaltensuntersuchung

Pferd Nr.	Gruppe	Lidocain	HF (Schläge/Min)	AF (Atemzüge/Min)	Temperatur (°C)	Verhalten
1	Bolus	ohne	36	12	37,7	ruhig / aufmerksam
2	Bolus	Lido	36	12	37,7	ruhig / aufmerksam
3	Drip	Lido	32	12	37,7	ruhig / aufmerksam
4	Bolus	Lido	40	16	37,8	etwas nervös
5	Drip	Lido	28	12	36,9	ruhig / aufmerksam
6	Drip	ohne	32	16	37,2	etwas nervös
7	Drip	Lido	36	16	37,9	ruhig, wehrhaft beim VWK legen
8	Bolus	ohne	36	12	37,1	etwas nervös
9	Bolus	ohne	36	16	36,8	ruhig / aufmerksam
10	Drip	ohne	40	10	37,4	ruhig / aufmerksam
11	Bolus	Lido	36	12	37,6	ruhig / aufmerksam
12	Drip	Lido	32	8	37,6	ruhig / aufmerksam
13	Bolus	Lido	40	16	n. m.	ausgeprägtes Hengstverhalten
14	Drip	ohne	28	12	38,0	ruhig / aufmerksam
15	Bolus	ohne	44	12	37,4	ruhig / aufmerksam
16	Drip	ohne	36	10	37,0	ruhig / aufmerksam
17	Drip	ohne	40	16	36,9	ruhig / aufmerksam
18	Bolus	ohne	32	10	37,9	ruhig / aufmerksam
19	Drip	ohne	32	10	37,6	ruhig / aufmerksam
20	Bolus	ohne	36	16	37,8	etwas nervös
21	Drip	Lido	40	12	37,7	etwas nervös
22	Bolus	Lido	36	8	37,4	ruhig / aufmerksam
23	Bolus	Lido	46	12	37,5	ruhig / aufmerksam
24	Drip	Lido	24	8	37,7	ruhig / aufmerksam
25	Bolus	Lido	36	12	37,7	ruhig / aufmerksam
26	Drip	ohne	36	12	37,4	verhaltensauffällig, scharren, treten gegen die Wände
27	Drip	ohne	32	12	37,7	ruhig / aufmerksam
28	Bolus	ohne	32	12	37,4	ruhig / aufmerksam
29	Bolus	Lido	28	12	37,2	ruhig / aufmerksam
30	Bolus	ohne	28	12	37,6	ruhig / aufmerksam
31	Drip	Lido	27	14	37,7	ruhig / aufmerksam
32	Drip	ohne	32	12	37,9	ausgeprägtes Hengstverhalten
33	Bolus	Lido	27	12	37,2	ruhig / aufmerksam
34	Bolus	ohne	32	12	37,9	ruhig / aufmerksam

## Anhang

---

35	Drip	Lido	28	12	37,8	ruhig / aufmerksam
36	Drip	ohne	28	10	37,4	ruhig / aufmerksam
37	Bolus	Lido	32	12	37,5	ruhig / aufmerksam
38	Bolus	ohne	36	14	37,9	sehr wehrhaft, tritt gezielt
39	Drip	Lido	40	12	38,0	etwas misstrauisch
40	Drip	ohne	36	12	37,7	etwas misstrauisch
41	Bolus	Lido	28	8	37,9	ruhig / aufmerksam
42	Drip	ohne	24	12	37,8	ruhig / aufmerksam
43	Drip	Lido	28	8	37,7	ruhig / aufmerksam
44	Bolus	ohne	32	12	37,4	ruhig / aufmerksam
45	Bolus	Lido	28	8	37,5	ruhig / aufmerksam
46	Drip	ohne	32	12	37,7	ruhig / aufmerksam
47	Drip	Lido	32	12	37,1	ruhig / aufmerksam
48	Bolus	ohne	32	12	37,7	ruhig / aufmerksam
49	Drip	Lido	32	12	37,1	ruhig / aufmerksam

## 10 Danksagung

Mein erster Dank gilt Frau Prof. Dr. Sabine Kästner für die Überlassung des interessanten Dissertationsthemas und die ausgezeichnete wissenschaftliche Betreuung dieser Arbeit.

Besonders bedanken möchte ich mich ebenfalls bei Herrn Dr. Klaus Hopster für die großartige Unterstützung bei der Planung und der Durchführung dieser Studie.

Danken möchte ich auch CP-Pharma – insbesondere Frau Dr. Viola Stammwitz – für die Bereitstellung der verwendeten Medikamente und dem Niedersächsischen Landgestüt Celle für die zur Verfügungstellung der Probanden. Ein großer Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. Karsten Feige für die Möglichkeit, Teile dieser Studie in der Klinik für Pferde durchführen zu können.

Ein herzlicher Dank richtet sich an Frau Dr. Astrid Bienert-Zeit für die Durchführung der Kastrationen sowie die Korrekturen des Manuskripts.

Für die intensive und unermüdliche statistische Betreuung bedanke ich mich bei Herrn Dr. Karl Rohn aus dem Institut für Statistik und Biometrie.

Ein besonderer Dank gilt Franziska Haunhorst, Janna Rozema und Christine Meinecke-Twele für die teils spontane und teils mit langer Anreise verbundene Bewertung der Fotos.

Für das ausführliche Korrekturlesen möchte ich mich besonders bei Tina Hubbeling, meiner Mutter und Tobi bedanken.

Ein großer Dank geht an alle Freunde und Kollegen der Klinik für Pferde für die Assistenz bei der Ausführung dieser Studie und vor allem für die unvergessliche und lustige Zeit.

## Danksagung

---

Ganz besonders möchte ich mich bei Kathrin bedanken, die das Projekt Dissertation von Anfang an begleitet hat und mir als gute Freundin jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand.

Ein ganz besonderer Dank gilt Steffi. Durch Dich ist insbesondere die Endphase der Anfertigung dieser Arbeit zu einer intensiven aber vor allem vertrauten Zeit geworden. Ich bin froh, dass wir zusammen „standhalten“ konnten.

Der größte Dank gilt Tobi und meinen Eltern. Danke, dass Ihr Tag und Nacht ein offenes Ohr für mich hattet und immer an mich geglaubt habt.