

Tierärztliche Hochschule Hannover

Einfluss von Metamizol auf die Minimal Alveoläre Konzentration (MAC) von Sevofluran und die kutane thermische und mechanische Nozizeption beim Beagle

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung des Grades einer Doktorin

der Veterinärmedizin

- Doctor medicinae veterinariae -

(Dr. med. vet.)

vorgelegt von

Alexandra Friederike Schütter

Werne

Hannover 2013

Wissenschaftliche Betreuung: Prof. Dr. med. vet. Sabine Kästner, Klinik für Kleintiere

1. Gutachter: Prof. Dr. Sabine B. R. Kästner,

Klinik für Kleintiere

2. Gutachter: Apl. Prof. Dr. Manuela Gernert,

Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie

Tag der mündlichen Prüfung: 11.10.2013

Teile der Ergebnisse dieser Arbeit wurden in Form eines Vortrages auf dem Frühjahrskongress der Association of Veterinary Anaesthetists in Davos, Schweiz, 2012, sowie in Form eines mit dem Posterpreis ausgezeichnetem Posters auf der 20. Jahrestagung der Fachgruppe Innere Medizin und Klinische Labordiagnostik der Deutschen Veterinärmedizinischen Gesellschaft in Göttingen 2012 veröffentlicht.

Ein Manuskript ist in Vorbereitung.

INHALTSVERZEICHNIS

1	Einleitung	1
2	Literaturübersicht	3
2.1	Metamizol	3
2.1.1	Toxizität	3
2.1.2	Pharmakokinetik	5
2.1.3	Wirkmechanismus	6
2.1.4	Klinische Anwendung in der Veterinärmedizin	8
2.2	Sevofluran	9
2.2.1	Toxizität	9
2.2.2	Klinische Anwendung in der Veterinärmedizin	12
2.3	Minimal alveoläre Konzentration	14
2.3.1	Zugrunde liegendes Konzept	14
2.3.2	Die MAC als Index für Immobilität	14
2.3.3	Einflussfaktoren auf die MAC	15
2.3.4	Medikamentelle Beeinflussung der MAC	16
2.4	Nozizeptive Tests	18
2.4.1	Messtechniken	18
2.4.2	Ethische Gesichtspunkte	20
2.4.3	Medikamentelle Beeinflussung der nozizeptiven Schwellenwerte	21
3	Material und Methoden	23
3.1	Nozizeptive Tests	23
3.1.1	Tiere	23
3.1.2	Studiendesign	24
3.1.3	Instrumentierung	24
3.1.4	Arzneimittel	25
3.1.5	Nozizeptive Stimulation	26
3.2	Bestimmung der minimal alveolären Konzentration	29
3.2.1	Tiere	29
3.2.2	Studiendesign	29
3.2.3	Anästhesieeinleitung und Instrumentierung	30

3.2.4	Elektroencephalographie.....	31
3.2.5	Nozizeptive Stimulation	32
3.2.6	Bestimmung der minimal alveolären Konzentration	33
3.2.7	Arzneimittel	34
3.2.8	Postanästhetische Betreuung.....	34
4	Materialliste	37
5	Statistische Methoden	39
6	Ergebnisse.....	40
6.1	Nozizeptive Tests	40
6.1.1	Thermische Reizschwellen.....	40
6.1.2	Mechanische Reizschwellen	42
6.2	Minimal alveoläre Konzentration.....	43
7	Diskussion.....	49
8	Zusammenfassung.....	61
9	Summary.....	63
10	Literaturverzeichnis.....	65
11	Danksagung	89

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
AA	4-Aminoantipyrin
AAA	4-Acetylaminoantipyrin
AG	Aktiengesellschaft
BD	Blutdruck
BL	Referenzlinie
bzw.	beziehungsweise
cm	Zentimeter
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
Co KG	Compagnie Kommanditgesellschaft
COX	Cyclooxygenase
DAD	Diastolischer arterieller Blutdruck
DMN	Dimethylnitrosamin
DTI	Dauertropfinfusion
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
EMG	Elektromyogramm
Et CO ₂	Endexpiratorisches Kohlenstoffdioxid
Et Sevo	Endexpiratorisches Sevofluran
FAA	4-Formylaminoantipyrin
G	Gauge
GABA	γ-Aminobuttersäure

GB	Großbritannien
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
h	Stunde
HF	Herzfrequenz
HFIP	Hexafluoroisopropanol
Hz	Hertz
IPPV	Intermittierende positive Druckbeatmung
i.m.	Intramuskulär
i.v.	Intravenös
kg	Kilogramm
l	Liter
LAVES	Landesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
LD ₅₀	Letale Dosis 50
Ltd.	Gesellschaft mit beschränkter Haftung (UK)
MAC	minimal alveoläre Konzentration
MAD	mittlerer arterieller Blutdruck
MF	Medianfrequenz
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
MMA	4-Methylaminoantipyrin
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mm ²	Quadratmillimeter
mol	Stoffmenge
ms	Millisekunde

MT	Mechanische Reizschwelle
N	Newton
NaCl	Natriumchlorid
NSAID	Nichtsteroidaler Entzündungshemmer
O ₂	Sauerstoff
OY	Aktiengesellschaft (Finnland)
p	Signifikanzniveau
PAG	Periaqueduktale graue Substanz
PaO ₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
PG	Prostaglandin
p.o.	Per os
Ppm	Parts per million
S.	Seite
s.	siehe
SAD	Systolischer arterieller Blutdruck
s.c.	Subkutan
SEF 95%	Spektrale Eckfrequenz 95 %
Sek.	Sekunde
SpO ₂	Sauerstoffsättigung
Tab.	Tabelle
TE	Abweichung der thermischen Reizschwelle
TT	Thermische Reizschwelle
UK	Vereinigtes Königreich
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
V	Volt

V.	Vena
z. B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem
α	Alpha
β	Beta
δ	Delta
Ω	Ohm
μg	Mikrogramm
θ	Theta
Vol%	Volumenprozent
$^{\circ}\text{C}$	Grad Celsius
%	Prozent
%TE	Prozentuale Abweichung der thermischen Reizschwelle
®	Eingetragene Marke

1 Einleitung

In den letzten Jahren war eine rasche Entwicklung neuer Diagnose- und Behandlungsverfahren in der Tiermedizin zu verzeichnen. Parallel hierzu stiegen, gerade in der Kleintiermedizin, die Erwartungen der Patientenbesitzer an die möglichen Leistungen der Veterinärmedizin. Dies stellt den Tierarzt vor neue Herausforderungen, etwa auf dem Gebiet der intra- oder perioperativen Schmerztherapie. Gerade steigendes Patientenalter und eine Weiterentwicklung der operativen Möglichkeiten führen zu einem Überdenken und der Anpassung des Analgetikaeinsatzes. Neben der Entwicklung neuer Medikamente oder Medikamentenkombinationen wird auch der Einsatz alt bekannter Arzneimittel neu bewertet.

Hier ist zu beobachten, dass Metamizol, ein Analgetikum aus der Gruppe der Pyrazolone, wieder vermehrt Beachtung findet. In englischsprachigen Ländern ist Metamizol auch unter dem Synonym „Dipyrone“ bekannt. Trotz einer sehr guten Analgesie wurde der Gebrauch metamizolhaltiger Präparate lange Zeit sehr kritisch gesehen, da diese Arzneimittel beim Menschen schwere bis tödliche hämatologische Nebenwirkungen (Agranulozytose) verursachen können (HEDENMALM & SPIGSET 2002). Bei Tieren sind derartige Reaktionen bisher nicht dokumentiert. Auch negative Effekte, wie Verminderung der Durchblutung des Nierengewebes oder der Magenschleimhaut, wie bei den klassischen nicht steroidal Antiphlogistika (NSAID), oder Atemdepression, wie bei Opioiden sind nicht beschrieben (EMEA 2003). So hat das Fehlen gravierender Nebenwirkungen wieder zu einem vermehrten Einsatz von Metamizol in der Tiermedizin geführt (TACKE et al. 2008).

Klinische Studien an Hund und Kaninchen setzen trotz häufig benötigter „Rescueanalgesie“ die analgetische Effektivität von Metamizol während operativer Eingriffe mit der von Opioiden gleich (RICHTER et al. 2007, BAUMGARTNER et al. 2011). Jedoch ist nach Betrachtung von pharmakologischen und pharmakodynamischen Eigenschaften des Metamizols kritisch zu hinterfragen, ob Stärke und Qualität der durch Metamizol vermittelten Analgesie tatsächlich der von

Opioiden entspricht. Bisher bleibt fraglich, ob Metamizol perioperativ beim Hund in der Stärke opioidähnliche, akute antinozizeptive Wirkung zeigt. Daher wurde in der vorliegenden Arbeit an Hunden die antinozizeptive Effektivität von Metamizol in für Opioide evaluierten Testsystemen bestimmt. Hierzu wurden als Modell für den perioperativen Einsatz von Metamizol die minimal alveoläre Konzentration (MAC) von Sevofluran und die akute, kutane, thermische und mechanische Antinozizeption bestimmt.

2 Literaturübersicht

2.1 Metamizol

Metamizol ist ein Analgetikum aus der Gruppe der Pyrazolone, welches im englischsprachigen Raum auch unter dem Begriff „Dipyrone“ bekannt ist. Ein weiteres häufig verwendetes Synonym lautet Novaminsulfon. Als Präparat für den medizinischen Gebrauch liegt Metamizol als Metamizol-Natrium-Monohydrat vor.

Bereits 1883 konnte Phenazon als eines der ersten vollkommen synthetischen Arzneimittel entwickelt werden. Dieses gilt als Ursubstanz der Klasse der Pyrazolone und gelangte unter dem Warennamen Antipyrin[®] auf den Humanarzneimittelmarkt. Weitere Forschung führte 1897 zur Entstehung von Aminophenazon (Pyramidon[®]) und etwa 25 Jahre später zur Entdeckung des Metamizols (BRUNE & LANZ 1985). Dieses wurde von der Firma Hoechst 1922 unter dem Handelsnamen Novalgine[®] zunächst in den Humanmedizinischenarzneimittelmarkt eingeführt.

2.1.1 Toxizität

Pyrazolonderivate zählen zu den Nicht-Opioid-Analgetika. Obwohl sie somit als schwache Schmerzmittel klassifiziert werden, wirken sie deutlich effektiver analgetisch als viele nicht steroidale Entzündungshemmer (NSAID). Weiterhin zeichnen sich Pyrazolone durch gute antipyretische und spasmolytische Wirksamkeit aus (LÖSCHER et al. 2006). Im Gegensatz zu den klassischen NSAIDs ist die antiinflammatorische Wirkung der Pyrazolone nur gering ausgeprägt und wird erst bei hohen Dosen deutlich (LÖSCHER et al. 2006). Eine Ausnahme hiervon bildet das in der Veterinärmedizin häufig eingesetzte Phenylbutazon. Dieses wirkt ausgezeichnet entzündungshemmend, allerdings nur sehr eingeschränkt spasmolytisch und antipyretisch (LÖSCHER et al. 2006). Die ältesten Pyrazolone Phenazon und Aminophenazon haben heute im klinischen Alltag aufgrund möglicher kanzerogener Wirkungen an Bedeutung verloren. LIJINSKY & GREENBLATT (1972) konnten beobachten, dass Aminophenazon unter Anwesenheit von Nitriten bei

saurem pH-Wert zu dem kanzerogenen Dimethylnitrosamin (DMN) umgewandelt wird. In Folge der Resorption des DMN konnte bei Ratten schon nach wenigen Tagen die Entstehung von Leberzellnekrosen beobachtet werden. Eine auf 2 Jahre angelegte Studie zum Vergleich des kanzerogenen Potentials von Aminophenazon und Metamizol in Anwesenheit von Nitriten in Ratten, zeigte bei nur 5 von 100 Tieren der Aminophenazongruppe nach 191 Tagen keine Tumorentwicklung. Alle anderen Tiere wiesen Lebertumoren oder leberassoziierte Tumoren auf. In der Metamizolgruppe konnte nach 2 Jahren im Vergleich zur Placebogruppe kein gehäuftes Vorkommen von Neoplasien beobachtet werden (KRAMER 1980). Die LD₅₀ von oral verabreichtem Metamizol bei Ratten und Mäusen ist deutlich höher als bei Phenazon, Aminophenazon oder Propyphenazon (KRAMER 1980). Beim Vergleich des intravenösen Applikationsweges an Ratten und Mäusen zeigte sich, dass Aminophenazon etwa zehnfach stärker toxisch wirkt als Metamizol (KRAMER 1980).

The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA 2003) gibt an, dass in akuten Toxizitätsstudien kein Potential zur Auslösung von Magengeschwüren nachgewiesen werden konnte. In vitro beeinflusst Metamizol die Motilität des Dünndarms von Meerschweinchen nicht (HERBERT et al. 2005). Metamizol 30 – 300 mg/kg verändert Herzkreislauf- sowie Respirationparameter bei Hunden, Katzen und Kaninchen unter Allgemeinanästhesie nicht signifikant (EMA 2003, BAUMGARTNER et al. 2009). Die Dauertherapie mit Metamizol über dem klinischen Dosierungsbereich (600 mg/kg/d p.o.) kann bei Hunden initial zum Speicheln und gelegentlichem Erbrechen führen. Weiterhin sind reduzierte Futteraufnahme, verminderte Gewichtszunahme oder Gewichtsverlust zu beobachten. Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle nach subkutaner Arzneimittelapplikation können auftreten (KRAMER 1980). Ab 300 mg/kg/d Metamizol p.o. über 26 Wochen lässt sich beim Hund eine dosisabhängige Zunahme von Heinz-Körperchen und Retikulozyten nachweisen. Bei der gleichen Tierart kann bei 600 mg/kg/d p.o. nach 26 Wochen eine Erniedrigung des Hämatokrits, des Hämoglobins sowie der Erythrozyten- und Leukozytenzahl beobachtet werden (KRAMER 1980). Die Entstehung einer Agranulozytose, die beim Menschen als schwere bis tödliche

Nebenwirkung nach Metamizoleinnahme beschrieben ist, konnte beim Tier bisher nicht beobachtet werden (HEDENMALM & SPIGSET 2002).

2.1.2 Pharmakokinetik

Metamizol ist sehr gut wasserlöslich und wird nach oraler Gabe von Menschen, Hunden und Ratten schnell und nahezu vollständig resorbiert (CHRIST et al. 1973). Die Medikamentenaufnahme nach rektaler Applikation erfolgt nur langsam und unvollständig. So werden trotz höherer rektaler Dosen, nur etwa 50% der Höhe des Blutspiegels nach oraler Gabe erreicht (CHRIST et al. 1973). Intravenöse, intramuskuläre und subkutane Anwendung sind möglich (EMEA 2003). Die intravenöse Anwendung sowohl konservierungsstofffreier als auch konservierungsstoffhaltiger Metamizolformulierungen sollte laut Herstellerangaben aufgrund möglicher hypotensiver Reaktionen und Schockgefahr bei Mensch und Tier nur nach strenger Indikationsstellung und unter sehr langsamer Injektionsgeschwindigkeit vorgenommen werden. Die Ursache für einen möglichen starken Blutdruckabfall nach intravenöser Metamizolapplikation ist bisher nicht bekannt (CP-PHARMA 2005, SANOFI-AVENTIS 2007). Die Bioverfügbarkeit nach oraler oder intramuskulärer Applikation beim Menschen ist gleich gut (85% bzw. 87%). Nach rektaler Anwendung liegt sie jedoch nur bei 54% (LEVY et al. 1995).

Bei Hund und Ratte werden die höchsten Wirkstoffspiegel im Blut etwa 1,5-2 h nach oraler Aufnahme gemessen (CHRIST et al.1973).

Metamizol wird aufgrund einer raschen Metabolisierung als Ursprungssubstanz im Blut nicht nachgewiesen (KRAMER 1980). Durch nicht enzymatische Hydrolyse entsteht aus Metamizol 4-Methylaminoantipyrin (MAA). MAA erreicht die höchste Plasmakonzentration aller Stoffwechselprodukte und gilt als hauptsächlich wirksamer Metabolit (LEVY et al. 1984). Aus MAA werden in weiteren Schritten in der Leber 4-Aminoantipyrin (AA), 4-Formylaminoantipyrin (FAA) und 4-Acetylaminoantipyrin (AAA) gebildet (ZYLBER-KATZ et al. 1992). Die vier Hauptmetaboliten weisen beim Menschen eine mäßige Plasmaproteinbindung auf (MAA: 57,6%, AA: 47,9%, FAA:

17,8%, AAA: 14,2%) (ZYLBER-KATZ et al.1985). Im ZNS von Mäusen konnten zudem zwei aus MAA beziehungsweise AA gebildete Amide als bioaktive Metaboliten des Metamizols nachgewiesen werden (ROGOSCH et al. 2012). Weitere Metaboliten sind nach heutigem Wissensstand von untergeordneter Bedeutung.

Das scheinbare Verteilungsvolumen von Metamizol liegt für Hunde und Ratten bei 0,9 und zeigt eine homogene Verbreitung des Arzneimittels in den Geweben an (CHRIST et al.1973). Die Elimination erfolgt für beide Tierarten zu etwa 90% renal (CHRIST et al. 1973). Die Ausscheidungshalbwertszeit beträgt bei Hund und Pferd 4-5 h, es wird bei allen Tierarten eine Dosis zwischen 20 und 50 mg/kg (i.m., i.v. oder p.o.) (LÖSCHER et al. 2006, IMAGAWA et al. 2011) und ein Dosisintervall von 8 h empfohlen (LÖSCHER et al. 2006).

2.1.3 Wirkmechanismus

Die Vermittlung der schmerzlindernden Wirkung des Metamizols über die Beeinflussung der Synthese von Prostaglandinen (PG) wird diskutiert (LORENZETTI & FERREIRA 1985, SHIMADA et al. 1994, CAMPOS et al.1999, Pierre et al. 2007). In vitro liegt eine Hemmung der verschiedenen Cyclooxygenaseenzyme (COX) vor (Campos 1999, Pierre 2007). Die im ZNS vorkommende COX 3 zeigt sich in vergleichenden Untersuchungen der COX-Isoenzyme am sensibelsten gegenüber einer Hemmung durch Metamizol (CHANDRASEKHARAN et al. 2002). In zellhaltigem Medium wird jedoch besonders die Isoform COX 2 gehemmt (CAMPOS et al. 1999). Metamizol beeinflusst die Prostaglandinsynthese eher durch eine Herabsetzung des oxidativen Zustandes der COX, als durch direkte Enzymbindung (PIERRE et al. 2007). In vitro Studien an Gewebekulturen und an COX 1- und COX 2-haltigen Enzymlösungen konnten zeigen, dass zwei im ZNS von Mäusen vorkommende Amid-Metaboliten des Metamizol COX-Isoenzyme hemmen und an Canabinoidrezeptoren binden. Die Bindung an Canabinoidrezeptoren in anderen Geweben wird als mögliche Erklärung für die spasmolytische Wirkung des Metamizol gesehen (ROGOSCH et al. 2012). Metamizol kann durch Histamin und

Adenosintriphosphat hervorgerufene Kontraktionen der glatten Muskulatur der Trachea von Meerschweinchen konzentrationsabhängig bis zu 55% vermindern. Dies wird wahrscheinlich durch eine Verhinderung der Akkumulation von Inositolphosphat und eine Blockade der Freisetzung von Kalziumionen aus intrazellulären Speichern bedingt (GULMEZ et al. 2006). Den spasmolytischen Effekt von Metamizol auf die zuvor bereits kontrahierte Atemwegsmuskulatur konnten GULMEZ et al. (2007) in einer klinischen Studie an Asthmapatienten belegen.

Die Bedeutung ATP-sensitiver K^+ Kanäle für die analgetische Wirksamkeit des Metamizols wird kontrovers erörtert (BEIRITH et al. 1998, ALVES & DUARTE 2002). Hingegen scheint ein Einfluss von Serotonin, GABA-B-Rezeptor oder endogenen Glucokortikoiden eher unwahrscheinlich (BEIRITH et al. 1998). Eine Erhöhung der mechanischen Reizschwelle nach systemischer (s.c.) oder lokaler (intraplantar) Metamizolinjektion bei, durch Injektion einer carrageenhaltigen Lösung, entzündlich veränderten Pfoten von Ratten, jedoch nicht gesunden Pfoten und das Ausbleiben einer veränderten Reaktion nach Gabe eines Opioidantagonisten deutet auf einen peripheren, opioid-unabhängigen Wirkmechanismus des Metamizols hin (REZENDE et al. 2008). Andererseits wird eine vom zentralen Nervensystem (periaqueductales Grau (PAG), rostrale ventromedullare Medulla, Nucleus raphe magnus) ausgehende Hemmung absteigender Schmerzbahnen durch Metamizol beschrieben (CARLSSON et al. 1986, TORTORICI & VANEGAS 1994, TORTORICI et al. 1996, JONES 1996, VANEGAS et al. 1997, HERNANDEZ & VANEGAS 2001). Diese Analgesie kann durch den Opioidantagonisten Naloxon aufgehoben werden. Daher scheint eine Beeinflussung des endogenen Opioidsystems durch Metamizol wahrscheinlich. (TORTORICI et al. 1996, VASQUES & VANEGAS 2000, HERNANDEZ & VANEGAS 2001) Die wiederholte Applikation von Metamizol in das PAG führt bei Ratten zu einer Toleranzentwicklung. (TORTORICI & VANEGAS 2000, TORTORICI et al. 2004). Tiere, bei denen eine Metamizol-Toleranz auftritt, sind auch gegenüber Morphin tolerant und zeigen Entzugserscheinungen nach Injektion von Naloxon (TORTORICI & VANEGAS 2000). Weiterhin führt der Einsatz einer Kombination subtherapeutischer Dosen von Morphin und Metamizol zu einem synergistischen Effekt der analgetischen Wirkung beider Arzneimittel (AGUIRRE-BANUELOS &

GRANADOS-SOTO 1999), welches als Hinweis auf ähnliche Signalverarbeitungswege gesehen werden könnte.

2.1.4 Klinische Anwendung in der Veterinärmedizin

Die klinische Anwendung von Metamizol ist bei Klein-, Heim- und Großtieren möglich (LÖSCHER et al. 2006, BAUMGARTNER et al. 2011, IMAGAWA et al. 2011). Indikationen für einen Einsatz von Metamizol in der Veterinärmedizin sind demnach: Koliken, fieberhafte Erkrankungen, chronische Arthritiden, Sehnenscheidenentzündungen, rheumatische Zustände sowie Neuritiden und Neuralgien. Der perioperative Einsatz von Metamizol beim Menschen ist verbreitet und bedingt nach diversen Eingriffen eine effektive postoperative Analgesie (MUKHERJEE & SOOD 1980, STEFFEN et al. 1997, CHAPARRO et al. 2011). In der Veterinärmedizin liegen nur wenige Studien zum perioperativen Einsatz von Metamizol vor. IMAGAWA et al. (2011) zeigten an zu kastrierenden Hündinnen, dass die Gabe von 25-35 mg/kg Metamizol i.v., 10 Minuten vor Operationsende eine zufrieden stellende postoperative Analgesie bewirkte. Dosen von 15 mg/kg i.v. waren in der gleichen Studie hingegen nicht ausreichend effektiv. Intraoperativ, im Rahmen einer klinischen Studie, am Hund eingesetzt, konnte gezeigt werden, dass Metamizol (75 mg/kg i.v.) bei etwa der Hälfte der untersuchten Tiere eine für orthopädische Eingriffe adäquate Analgesie hervorrufen kann (RICHTER et al. 2007). Im Versuchskaninchen vermochten 65 mg/kg Metamizol i.v. eine ausreichende Analgesie für die Implantation eines Herzschrittmachers zu vermitteln (BAUMGARTNER et al. 2011).

Für essbare Gewebe lebensmittelliefernder Rinder, Schweine und Pferde liegt laut EU-Höchtmengenverordnung eine Wartezeit von 12 bis 15 Tagen vor. Lediglich bei Tieren, die Milch für den Verzehr durch Menschen produzieren, ist die Anwendung von Metamizol verboten.

2.2 Sevofluran

Sevofluran ist ein halogenierter Kohlenwasserstoff mit einem Molekulargewicht von 200,5 g/mol. Die Halogenierung des Moleküls erfolgt alleinig durch Fluor. Die chemische Struktur des Inhalationsanästhetikums bedingt die Zuordnung zu der Gruppe der Äther. Bei Raumtemperatur liegt Sevofluran als farblose, nicht entflammbare Flüssigkeit vor, wodurch es zu den dampfförmigen Anästhetika zählt (LÖSCHER et al. 2006). Der Dampfdruck des Narkotikums beträgt, bei einer Temperatur von 20°C, 160mmHg, sein Siedepunkt 58,5°C. (STEFFEY & MAMA 2007) Daher ist die Verwendung von nicht beheizbaren, für Sevofluran geeichten Verdampfern, zur Herstellung eines Anästhesiegases möglich.

Der Mechanismus, durch den Inhalationsanästhetika eine Bewusstlosigkeit erzeugen, ist nicht vollständig geklärt. Wirkung am Hirnstamm, Beeinflussung von Membranlipiden oder Interaktion mit verschiedenen Rezeptoren oder Botenstoffen werden in Erwägung gezogen (LOSCAR & CONZEN 2004).

2.2.1 Toxizität

Der Großteil des Sevoflurans wird unverändert über die Lunge ausgeschieden. Abhängig von Anästhesiedauer und Sevoflurankonzentration werden jedoch etwa drei bis fünf Prozent des Gases in der Leber über Cytochrome P450-2E1 metabolisiert. Hierbei entstehen Hexafluoroisopropanol (HFIP), anorganische Fluoridionen und Kohlenstoffdioxid. HFIP wird in einem weiteren Metabolisierungsschritt glucuronidiert und renal eliminiert (LOSCAR & CONZEN 2004). HARA et al. (1998) konnten zeigen, dass es beim Menschen unter Hypotension und Sevoflurananästhesie zu einem reversiblen Anstieg der Fluoride und parallel zu einer reversiblen Störung der renalen tubulären Funktion kommen kann. Dauerhafte Nierenschäden durch eine mögliche nephrotoxische Wirkung der Fluorionen konnten bisher nicht nachgewiesen werden (LÖSCHER et al. 2006).

Ein weiteres potentiell nierenschädigendes Abbauprodukt des Sevoflurans ist der Fluoromethyl-2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)vinyläther (Compound A/ Produkt A).

Dieser entsteht nicht im Körper des Patienten sondern in Atemkalkbehältern von Anästhesiesystemen mit Rückatmung. Als Kohlenstoffdioxidabsorber werden Mischungen verschiedener Hydroxide (z.B.: Kalzium-, Natrium-, Kalium-, Bariumhydroxid) eingesetzt. Diese fungieren als starke Basen und spalten bei Kontakt mit Sevofluran ein Hydrogenfluoridmolekül von dessen Molekül ab, so dass das Haloalken Compound A entsteht. Beim Vergleich der Verwendung zweier ehemals häufig eingesetzter Atemkalkmischungen (Bariumhydroxid und Natriumhydroxid) bestand kein Einfluss des Kohlenstoffdioxidabsorbers auf die Menge des produzierten Compound A (FANG & EGER 1995, FANG et al. 1996). Diese ist jedoch abhängig von der Temperatur und dem Feuchtigkeitsgehalt sowie der Sevoflurankonzentration im Atemkalkbehälter. Mit steigender Temperatur und sinkender Feuchtigkeit des Absorbers nimmt der Gehalt an Compound A zu (STRUM & EGER 1994, FANG et al. 1996). Erhöhter Frischgasfluss bedingt eine Reduktion von Compound A, ein gesteigertes Atemminutenvolumen führt hingegen zu höheren Compound A Konzentrationen im Atemsystem. Dies wird wahrscheinlich durch die größere Menge an Sevofluran bedingt, die bei stärkerer Atmung mit dem Absorberkalk in Berührung kommt und mit diesem zum Abbauprodukt reagieren kann (FANG & EGER 1995). Die LD₅₀ für Compound A im akuten Toxizitätsversuch an Ratten liegt bei 1090 ppm für männliche und 1050 ppm für weibliche Tiere (MORIO et al 1992). Ähnlich wie in akuten Toxizitätsstudien zu Isofluran und Sevofluran konnten verminderte Lokomotion, Verlust des Aufrichtungsreflexes, Tränenfluss, reduzierte Atemfrequenz und Zyanose vor dem Tod der Tiere beobachtet werden. Histologische Untersuchungen der Nieren dieser Ratten wiesen tubuläre Degeneration und Nekrosen auf. Der Nachweis von okkultem Blut, Glucose, Proteinen und Ketonkörpern im Urin der Tiere lässt auf eine funktionelle Nierenschädigung schließen (MORIO et al 1992). In chronischen Toxizitätsstudien über 8 Wochen mit 120 ppm Compound A konnte lediglich eine reversible Reduktion des Körpergewichtes bei weiblichen Ratten beobachtet werden. Histopathologische Veränderungen traten nicht auf (MORIO et al 1992). In Zellkultur ließ sich kein Hinweis auf Mutationen oder Chromosomen-Aberration durch Compound A gewinnen (MORIO et al 1992). Aufgrund von Unterschieden der Verstoffwechslung

von Compound A bei verschiedenen Tierarten ist nicht klar, inwieweit die an Ratten gewonnenen Ergebnisse auf andere Tierarten oder den Menschen übertragen werden können. BERNARD et al. (1992) konnten zeigen, dass sowohl Sevofluran als auch Isofluran bis zu Konzentrationen, die dem zweifachen Wert der MAC entsprachen, bei Hunden keine Veränderungen des renalen Blutflusses bedingten. Weiterhin belegt diese Studie, dass beide Inhalationsanästhetika eine dosisunabhängige Weitstellung der Leberarterien hervorrufen. Trotzdem konnte der hepatische arterielle Blutfluss konstant gehalten werden, bzw. stieg bei hohen Sevoflurankonzentrationen (2x MAC) signifikant an. Im Gegensatz hierzu sank der portale Blutfluss bei allen Sevoflurankonzentrationen. Der Gesamtblutfluss der Leber blieb außer bei der hohen Anästhetikakonzentration konstant.

Sevofluran verursacht beim Hund eine nicht dosisbezogene Reduktion des systemischen Gefäßwiderstandes, sowie einen dosisabhängigen Abfall von Herzauswurf und Blutdruck (BERNARD et al. 1992, GALLOWAY et al. 2004). Durch Konzentrationen ab ca. dem zweifachen MAC Wert können gravierende Hypotonien ausgelöst werden (GALLOWAY et al. 2004). Nach Maskeneinleitung beschreiben BERNARD et al. (1992) einen dosisunabhängigen Anstieg der Herzfrequenz beim Hund. GALLOWAY et al. (2004) hingegen zeigten für die gleiche Tierart eine zunächst stabile Herzfrequenz, die bei steigender Sevoflurankonzentration anstieg und schließlich bei Erreichen von Apnoe induzierenden Dosen wieder sank.

Der anästhetische Index, welcher sich als Quotient aus der Apnoe induzierenden Volumenkonzentration und der MAC eines Inhalationsanästhetikums berechnen lässt, liegt für Sevofluran beim Hund bei $3,45 \pm 0,22$ Vol% (GALLOWAY et al. 2004), somit scheint Sevofluran weniger atemdepressiv zu sein als andere volatile Anästhetika. Trotzdem induziert es sowohl in unprämedizierten als auch in prämedizierten Hunden eine dosisabhängige Reduktion der Atemfrequenz (POLIS et al. 2001, GALLOWAY et al. 2004).

Nach Herstellerangaben kann die Verwendung von Sevofluran in seltenen Fällen die Entstehung einer malignen Hyperthermie triggern (ABBOTT 2009).

2.2.2 Klinische Anwendung in der Veterinärmedizin

Der Blut/Gas-Verteilungskoeffizient von Sevofluran bei 37°C liegt bei 0,63-0,69. Diese relativ geringe Blutlöslichkeit bedingt, dass wenig Sevofluran im Blut in gelöster Form vorliegt und sich der Partialdruck des Sevoflurans zwischen dem Alveolargas, dem Blut und dem ZNS schnell angleicht. Dies stellt die Grundlage einer raschen Anästhesieeinleitung dar (MATTHEWS 2007). Der Geruch des Sevoflurans wird als aromatisch süßlich und daher weniger stark reizend als der Geruch anderer Inhalationsanästhetika beschrieben (ABBOTT 2009). Durch den angenehmen Geruch und eine kurze Anflutungsphase des Narkosegases ist Sevofluran zur Einleitung einer Allgemeinanästhesie per Gesichtsmaske besonders gut geeignet (BEDNARSKI 2007, MATTHEWS 2007). Hierzu wird die Verabreichung von fünf bis sieben Volumenprozent Sevofluran in reinem Sauerstoff empfohlen (LÖSCHER et al. 2006, BEDNARSKI 2007). Im Vergleich zu anderen Inhalationsanästhetika wird die Narkoseeinleitungsphase mit Sevofluran als schnell und ruhig, mit wenig adversen Reaktionen, beschrieben (SCHELLER et al. 1990, JOHNSON 1998, GALLOWAY et al. 2004). Ein intubationsfähiges Narkosestadium wird beim nicht prämedizierten Hund nach etwa vier Minuten erreicht (GALLOWAY et al. 2004). Sevofluran ist zur Aufrechterhaltung von Allgemeinanästhesien, sowohl nach Maskeneinleitung, als auch nach intravenöser Narkoseeinleitung geeignet. Während der Erhaltungsphase der Anästhesie bedingt die niedrige Löslichkeit des Sevoflurans im Blut, nach Änderung der Verdampfereinstellung, eine schnelle Anpassung der Narkosetiefe (HAITJEMA & CULLEN 2001). Die minimal alveoläre Konzentration (MAC) von Sevofluran beim Hund beträgt 2,3 Vol.% (MATTHEWS 2007). Somit ist es weniger potent als Isofluran. Je nach erfolgter Prämedikation wird eine inspiratorische Sevoflurankonzentration von 3,3-3,8 Vol.% zum Erreichen einer chirurgischen Toleranz für Hunde empfohlen (ABBOTT 2009). Die Aufwachphase nach Sevoflurananästhesien wird für den Hund als schnell und in der Regel ohne Komplikationen beurteilt (JOHNSON 1998, HAITJEMA & CULLEN 2001, POLIS et al. 2001). Trotz opioidhaltiger Narkoseprämedikation konnten Hunde in klinischen Studien von HAITJEMA & CULLEN (2001) und CULLEN & EGER (1971) 3-15

Minuten nach Beendigung der Sevofluranzufuhr extubiert werden. Weitere 10 Minuten später befanden sich bereits zwei Drittel der Patienten in Brust-Bauchlage.

Für die Humanmedizin sind jedoch auch extrem schnelle Aufwachphasen, begleitet von unkoordinierten Bewegungen, Aufregung und Angstzuständen beschrieben (VEYCKEMANS 2001, JINDAL et al. 2012). Dieses Aufwachdelirium tritt besonders bei sehr jungen Kindern und in Zusammenhang mit einer unruhigen Anästhesieeinleitungsphase und einer unruhigen Umgebung im Aufwachraum auf (LAPIN et al. 1999, PICARD et al 2000, VEYCKEMANS 2001, JINDAL et al. 2012). Eine sedative Prämedikation mittels Benzodiazepin kann das Auftreten des Aufwachdeliriums bei Kindern vermindern (LAPIN 1999).

2.3 Minimal alveoläre Konzentration

2.3.1 Zugrunde liegendes Konzept

Das Konzept zur Bestimmung der Minimal Alveolären Konzentration (MAC) wurde 1963 von MERKEL und EGER entwickelt, um einen Index zum Vergleich des Einflusses verschiedener Inhalationsanästhetika auf physiologische Parameter zur Verfügung zu stellen. Die Eigenschaften von Halothan und Halopropan am Hund wurden anhand der minimalen alveolaren Konzentration, die benötigt wird, um eine bewusste motorische Antwort (Bewegung) auf einen Schmerzreiz zu unterdrücken, untersucht.

Die heutzutage verwendete Definition für die MAC lautet: Die MAC ist die Anästhetikumkonzentration in den Alveolen, die bei 50% der Patienten eine gezielte Bewegung nach supramaximalem Reiz verhindert (MATTHEWS 2007). Hiervon ausgehend wurden weitere mögliche Endpunkte für vergleichende Studien zur Wirkung von Anästhetika abgeleitet. So beschreibt die MAC_{awake} die alveoläre Narkosegaskonzentration, bei der 50% der Patienten nicht mehr auf verbale Anweisungen reagieren (EGER 2001). Die Anästhetikumkonzentration, bei der in 50% der Patienten adrenerge Antworten auf einen schmerzhaften Stimulus unterdrückt werden, ist als MAC_{BAR} definiert (ROIZEN 1981).

2.3.2 Die MAC als Index für Immobilität

Die neuronalen Strukturen, die diese Unempfindlichkeit gegenüber dem auslösenden Reiz bedingen, sind noch nicht abschließend geklärt. Eine Beteiligung des Vorderhirns und des Kortex bei der Entstehung der MAC wird als unwahrscheinlich angesehen (RAMPIL et al. 1993, ANTOGNINI & BERG 1995). Lange Zeit wurde davon ausgegangen, dass die MAC allein durch komplexe, spinale Reaktionen bedingt ist, die unabhängig von übergeordneten Kontrollzentren sind (KING & RAMPIL 1994, RAMPIL & KING 1996). Die Entstehung der Immobilität im ventralen Anteil des Rückenmarkes (JINKS 2008), eventuell durch Hemmung von spinalen α -Motoneuronen (KING & RAMPIL 1994, RAMPIL & KING 1996) wird als

wahrscheinlich angesehen. JINKS et al. (2010) konnten im Rattenmodell nachweisen, dass einzelne Hirnstammareale möglicherweise die spinalen Mechanismen beeinflussen. Somit beruht die MAC vermutlich vor allem auf spinalen Mechanismen, die zu einem geringen Teil durch supraspinale, im Hirnstamm gelegene Areale beeinflusst werden können (JINKS 2005, JINKS 2010).

2.3.3 Einflussfaktoren auf die MAC

Die MAC innerhalb eines Tieres und einer Spezies ist sehr stabil. Die Intraspezies-Variabilität liegt bei 10-20 % (MERKEL & EGER 1963, EGER et al. 1965, QHASHA et al.1980). Um das Konzept der MAC-Bestimmung zum Vergleich verschiedener Arzneimittel anzuwenden, ist es nötig, Faktoren zu kennen, die die MAC beeinflussen. Eger et al. untersuchten 1965 eine Vielzahl möglicher Einflüsse auf die MAC. Es konnte gezeigt werden, dass eine Azidose und eine durch Hypovolämie hervorgerufene Hypotension die MAC senken, Hypertension und eine Hypoxie bis zu einem PaO₂ von 30 mmHg jedoch keinen Einfluss auf die MAC ausüben. Weiterhin erwies sich die MAC sowohl bei Hyperkapnie (bis 95 mmHg) als auch bei Hypokapnie (bis 10 mmHg) als nahezu stabil (EGER et al. 1965, EISELE et al. 1967). Eine MAC-Reduktion ist bei sinkender Körpertemperatur (EGER et al. 1965, REGAN & EGER 1967) und steigendem Lebensalter (GREGORY et al. 1969, STEVENS et al. 1973, KATOH & IKEDA 1992, NAKAJIMA et al.1993, YAMASHITA et al. 2009) zu beobachten. Der Gebrauch verschiedener Stimulationsmethoden führt zu unterschiedlichen MAC-Werten (MERKEL & EGER 1963, EGER et al. 1965, VALVERDE et al. 2003, DOCQUIER et al. 2003). Jedoch wird ab einer gewissen maximalen Stimulationsintensität trotz erhöhter Reizstärke kein Anstieg der MAC mehr beobachtet (EGER et al. 1965), da bereits alle ansprechbaren Strukturen stimuliert sind. Der Einsatz eines 20 bis 25% über der maximalen Reizintensität liegenden Reizes, eines supramaximalen Reizes zur MAC-Ermittlung ist die Regel. In der Humanmedizin wird hierzu der erste Hautschnitt während einer Operation verwendet (GREGORY et al. 1969, STEVENS et al. 1973, KATOH & IKEDA 1992, NAKAJIMA et al. 1993). Für die Veterinärmedizin wird die Anwendung von einer

Klemmtechnik am Schwanz oder die elektrische Stimulation empfohlen (LASTER et al. 1993, VALVERDE et al. 2003). Im Gegensatz zu anderen Reiztechniken (z.B. Bewegung des endotrachealen Tubus) (MERKEL & EGER 1963, EGER et al. 1965), lassen sich durch diese beiden Stimuli beim Tier sehr konstante MAC-Daten ermitteln, die für beide Reize identisch sind (LASTER et al. 1993, VALVERDE et al. 2003). Bei Verwendung der Klemmtechnik, wird der Schwanz des Tieres mit einer Klemme eingeklemmt. Die Oberfläche der Klemme kann zum Schutz der Haut mit Kunststoff überzogen werden. Die Stimulation wird begonnen, indem die Klemme zur ersten Raste geschlossen wird. In dieser Position bleibt das Instrument solange, bis eine bewusste Reaktion des Tieres auftritt oder je nach Stimulationsprotokoll bis zu 60 Sekunden Zeit vergangen ist. Nachfolgende Stimulationen werden in der Regel proximal der bereits verwendeten Schwanzstelle durchgeführt (EGER et al. 1965, VALVERDE et al. 2003). Die elektrische Stimulation wird beim Hund häufig an der distalen Schultergliedmaße, im Bereich von Radius und Ulna durchgeführt. Hierzu wird oft ein durch VALVERDE et al. (2003) beschriebenes Stimulationprotokoll eingesetzt. Dieses beinhaltet zwei einzelne und zwei drei Sekunden anhaltende elektrische Reize. Der Stimulus wird über zwei subkutan liegende Nadelelektroden mit einer Intensität von 50 Volt und 50 Zyklen pro Sekunde über 10 Millisekunden angewendet.

2.3.4 Medikamentelle Beeinflussung der MAC

Bereits 1964 beobachteten SAIDMAN & EGER, dass eine Narkoseprämedikation oder die Gabe von Lachgas die MAC des Inhalationsanästhetikums senken. Eine Vielzahl der heute im Rahmen von multimodalen Anästhesien eingesetzter Substanzen (Lidocain, Ketamin, Methadon, Tramadol, Remifentanil, Carprofen, Butorphanol, Meloxicam, Medetomidin) können in klinisch üblichen Dosen die MAC von Inhalationsanästhetika reduzieren (KO et al. 2000, LERCHE & MUIR 2006, YAMASHITA et al. 2008, WILSON et al. 2008, SEDDIGHI et al. 2009, CREDIE et al. 2010, BENITO et al. 2010, FERREIRA et al. 2011). Besonders Opiode vermitteln einen deutlichen MAC-senkenden Effekt (CREDIE et al. 2010, BENITO et al. 2010,

FERREIRA et al. 2011). Unter Einsatz hoher Methadondosen (1,0 mg/kg) kann die MAC von Isofluran beim Hund um bis zu 48 % reduziert werden (CREDIE et al. 2010). Nichtsteroidale Entzündungshemmer (NSAIDs) können diesen von Opioiden vermittelten Effekt verstärken (KO et al. 2000, YAMASHITA et al. 2008, BENITO et al. 2010). Auch alleine bewirken einige NSAIDs eine Herabsetzung der MAC, allerdings liegt sie mit etwa 10 % deutlich unter der der Opioiden (KO et al. 2000, YAMASHITA et al. 2008). Metamizol kann die durch Remifentanil vermittelte MAC-Senkung bei der Ratte nicht potenzieren (BENITO et al. 2010). Erkenntnisse zum Einfluss von Metamizol als Einzelsubstanz auf die MAC fehlen bisher. Bei der Bewertung der in MAC-Studien gewonnenen Erkenntnisse zur Effizienz einzelner Analgetika muss beachtet werden, dass die Ergebnisse an Tieren unter Allgemeinanästhesie gewonnen wurden. Der beobachtete Effekt kann somit durch hypnotische sowie analgetische Effekte entstanden sein. Beispielsweise ist für Alpha-2-Rezeptoragonisten eine Reduktion des Bedarfes an volatilem Anästhetikum bei Hund und Katze von bis zu 75 % beschrieben (MAZE et al. 1988, LERCHE & MUIR 2006, ESCOBAR et al. 2011). Allerdings wirken Alpha-2-Agonisten sowohl analgetisch als auch sedativ/hypnotisch (LÖSCHER et al. 2006), beide Wirkungen könnten einen verminderten Bedarf an Anästhetikum hervorrufen. Da die MAC definitionsgemäß ein Maß für Immobilität ist, kann nie eindeutig belegt werden, ob beobachtete anästhetikumsparende Effekte durch eine analgetische Wirkung oder hypnotische Eigenschaften bedingt sind. Resultate sollten nicht ohne weiteres auf die Situation am wachen Tier übertragen werden. Daher stellt die Ermittlung der MAC keinen Ersatz für klassische nozizeptive Tests dar (DOCQUIER et al. 2003).

2.4 Nozizeptive Tests

Die Bestimmung von Reaktionsschwellen für nozizeptive Stimuli ist eine in der Wissenschaft angewendete Methode, um die Physiologie und Pathologie des Schmerzes, sowie Wirkungsweise und –stärke von analgetisch wirksamen Substanzen zu untersuchen (RAMABADRAN & BANSINATH 1986, WELSH & NOLAN 1995, DIXON et al. 2002, SLINGSBY et al. 2006, DIXON et al. 2007, MILETTE et al. 2008).

2.4.1 Messtechniken

Je nach Fragestellung kann aus einer Vielzahl von nozizeptiven Stimuli gewählt werden. Auf dem Gebiet der klinischen Evaluation von Reizschwellen sind besonders thermische und mechanische Stimulationsmethoden verbreitet. Bereits 1954 beschrieben BIANCHI und FRANCESCHINI die Anwendung einer mechanischen Klemmtechnik am Schwanz von Mäusen zum Vergleich der analgetischen Wirksamkeit verschiedener Opiate. Hierzu wurde eine gummierte Arterienklemme für 30 Sekunden an den Schwanz der Mäuse geklemmt und die Reaktionen vor und nach Analgetikagabe verglichen. Weitere Möglichkeiten zur mechanischen Stimulation gerade bei Labornagern bieten die Anwendungen von Klemmtechniken an Ohren, Pfoten oder Zehen der Versuchstiere (RAMABADARAN & BANSINATH 1986). Für größere Tiere haben sich mechanische Reizsysteme etabliert, bei denen durch maschinelle oder manuelle kontinuierliche Kraftsteigerung Metallstäbe gegen die Körperoberfläche der Versuchstiere gedrückt werden (NOLAN et al. 1987, STEAGALL et al. 2007, DIXON et al. 2007, MILETTE et al. 2008, DIXON et al. 2010). Für Großtiere etablierte nozizeptive Testsysteme sind meist aufgrund ihrer Größe und ihres Gewichtes nicht für Kleintiere einsetzbar. Zudem beinhalten sie häufig eine Fixierung des Tieres, welche eine physiologische Antwort auf einen Schmerzreiz einschränken kann (DIXON et al. 2002). Dies führte zur Entwicklung mechanischer und thermischer Stimulationstests die speziell an die Katze adaptiert sind. Aufgrund der geringen Größe und des leichten Gewichtes der Testeinheiten kann das Tier sich in einem Käfig frei bewegen. Die Durchführung von mechanischen

und thermischen Stimulationen im gleichen Untersuchungszeitraum an einem Tier wird möglich. Da natürlich auftretender Schmerz meist über mehr als einen Mechanismus ausgelöst und weitergeleitet wird, entspricht die Kombination dieser unterschiedlichen Reize zur Bestimmung nozizeptiver Schwellenwerte eher der physiologischen Gegebenheit, als die Verwendung eines einzelnen Stimulus (RAMADABRAN & BANSINATH 1986). Eine Untersuchungsdauer von über vierundzwanzig Stunden ist mit den speziell für Katzen entwickelten Testsystemen realisierbar. Da die Reize aus mehreren Metern Entfernung zum Tier ausgelöst werden können, wird das Verhalten des Tieres nicht durch den Untersucher beeinflusst (DIXON et al. 2002, DIXON et al. 2006).

Bei der Verwendung sehr hoher Kräfte zur Bestimmung mechanischer Reizschwellen muss beachtet werden, dass die Mechanorezeptoren geschädigt werden können, was bei wiederholten Untersuchungen dazu führen kann, dass Ergebnisse nicht reproduzierbar sind (RAMABADARAN & BANSINATH 1986). Auch bei der Verwendung von thermischen Reizen besteht ein Potential zur Gewebeschädigung in Form von Hautirritationen oder Verbrennungen. Um Gewebeschäden zu vermeiden, ist bei allen Reiztechniken die Verwendung eines Grenzwertes für die maximale Stimulationsintensität notwendig und üblich.

Zwei der bei Labornagern am häufigsten eingesetzten thermischen Stimulationsmethoden sind der Tail-Flick-Test und der Hot-Plate-Test. Im Tail-Flick-Test wird der Schwanz der Tiere einer Wärmequelle ausgesetzt. Dies kann einerseits Strahlungswärme sein, andererseits werden auch Wasserbäder genutzt, in die der Schwanz eingetaucht wird und deren Temperatur kontinuierlich steigt. Endpunkt dieses Experimentes ist Wegziehen des Schwanzes (RAMABADRAN & BANSINATH 1986, LE BARS et al. 2001). Während des Tail-Flick-Testes ist das Tier fixiert, im Gegensatz hierzu kann es sich während der Durchführung des Hot-Plate-Tests frei in der Untersuchungskiste bewegen (HARGREAVES et al. 1988). Der Boden des Käfigs beinhaltet hier ein Heizelement, welches einen kontinuierlichen Temperaturanstieg erfährt. Als Endpunkt bei diesem Versuch können Reaktionen wie Anheben oder Belecken der Pfoten, Vokalisation oder Hochspringen verwendet

werden (RAMABADRAN & BANSINATH 1986, LE BARS 2001). Für größere Tiere werden ebenfalls Verfahren, die auf Strahlungswärme beruhen, genutzt. Außerdem werden häufig Testsysteme verwendet, bei denen ein Hezelement direkt auf bestimmte Regionen der Körperoberfläche angebracht wird und sich dann mit einer kontinuierlichen Rate erwärmt (NOLAN et al. 1986, DIXON et al. 2002, STEAGALL et al. 2007, MILETTE et al. 2008).

Des Weiteren ist die Nutzung von chemischen und elektrischen Reizen möglich (RAMABADRAN & BANSINATH 1986, LE BARS et al. 2001, STEAGALL et al. 2007, MILETTE et al. 2008). Bei Verwendung eines elektrischen Stimulus können je nach gewählter Reizstärke unterschiedliche Endpunkte angesteuert werden. Als möglicher Nachteil einer elektrischen Stimulation kann gesehen werden, dass diese Art des Reizes nicht natürlich vorkommt (RAMABADRAN & BANSINATH 1986, LE BARS et al. 2001). Durch die Induktion einer Entzündung vor Versuchsbeginn kann das Einsatzgebiet von nozizeptiven Tests noch erweitert werden (LE BARS et al. 2001).

2.4.2 Ethische Gesichtspunkte

Der Einsatz von Schmerzstimuli am Tier zu Forschungszwecken stellt allerdings ein ethisches Problem dar (ZIMMERMANN 1983, RAMABADRAN & BANSINATH 1986). Hinzu kommt, dass die Evaluation von Schmerz am Tier mitunter sehr schwierig sein kann. Da kein einheitliches System zur Beurteilung der Stärke der vorliegenden Schmerzen existiert, verlässt der Untersucher sich häufig auf subjektive Eindrücke (BATESON 1991, ANIL et al. 2002). Aus diesen Problemen entwickelten sich Anforderungen an die Durchführung nozizeptiver Tests an Tieren. Es sollte beispielsweise eine möglichst geringe Tierzahl eingesetzt und der schmerzhafteste Stimulus so kurz wie möglich gehalten werden (ZIMMERMANN 1983).

Bei der Ermittlung nozizeptiver Reizschwellen wird der auslösende Reiz abgebrochen, sobald das untersuchte Individuum (Tier oder Mensch) eine Reaktion auf diesen Stimulus zeigt. Somit wird eine nur minimal schmerzhafteste Technik verwendet. Sowohl in der tier- als auch in der humanmedizinischen Forschung ist der

Gebrauch von nozizeptiven Tests seit Jahren verbreitet (HARDY et al. 1940, WELSH & NOLAN 1995, DIXON et al. 2007). Ein Einsatz ist an Großtieren und Kleintieren aber auch an Labortieren möglich (HARGREAVES et al. 1988, WELSH & NOLAN 1995, DIXON et al. 2007).

2.4.3 Medikamentelle Beeinflussung der nozizeptiven Schwellenwerte

NOLAN et al. (1987) konnten zeigen, dass thermische und mechanische Reizschwellen, beim Versuchsschaf, nach Gabe von analgetisch wirksamen Substanzen (Xylazin, Pethidin) ansteigen. Im gleichen Versuch veränderte das sedativ wirksame Phenothiazin Acepromazin beide Reizschwellen nicht. Der Einsatz von Flunixin Meglumine konnte die mechanische Reizschwelle bei Schafen mit chronischer Klauenentzündung senken, bei gesunden Schafen beeinflusste das Medikament die nozizeptive Reaktion jedoch nicht (WELSH & NOLAN 1995).

Mit Hilfe von Pethidin und Butorphanol wurde ein speziell für Katzen entwickeltes Testsystem zur Untersuchung der akuten kutanen Nozizeption evaluiert (DIXON et al. 2002, DIXON et al. 2007). Weitere Untersuchungen belegen, dass auch andere Opioide (Tramadol, Meperidine, Buprenorphine) bei der Katze in klinisch gebräuchlichen Dosen eine Verzögerung der Antwort auf einen schmerzhaften Reiz auslösen können (STEAGALL et al. 2007, MILETTE et al. 2008). Der nichtsteroidale Entzündungshemmer Carprofen vermittelt allerdings keinen Anstieg der Reizschwellen (STEAGALL et al. 2007).

Eine Weiterentwicklung dieses Testsystems führte zur Adaptation der Geräte an den Hund. Die Opioide Levomethadon (0,2 mg/kg i.m.), Fentanyl (0,005 mg/kg i.m.), Buprenorphine (0,02 mg/kg i.m.) und Butorphanol (0,2 mg/kg i.m.) führen beim Hund zu einer signifikanten Erhöhung der thermischen und mechanischen Reizschwellen (HOFFMANN 2010, ROLLMANN 2011, HOFFMANN et al. 2012). Metamizol (50 mg/kg i.v.) kann ebenfalls eine Erhöhung der thermischen und mechanischen Reizschwellen bedingen, diese liegt jedoch bezüglich Intensität und Dauer unter den Werten der Opioide (HOFFMANN 2010). Im Gegensatz hierzu vermag die alleinige

Sedation mit dem Neuroleptikum Acepromazin keine der beiden Reizschwellen zu verändern (HOFFMANN 2010).

3 Material und Methoden

Die vorliegende Studie wurde durch die Ethikkommission des Niedersächsischen Landesamtes für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (LAVES) nach § 15 des deutschen Tierschutzgesetzes genehmigt.

Die verwendeten Materialien und Versuchsabläufe der durchgeführten Untersuchungen zur Bestimmung der thermischen und mechanischen Nozizeption und der minimal alveolaren Konzentration (MAC) von Sevofluran werden im Folgenden getrennt voneinander dargestellt.

3.1 Nozizeptive Tests

3.1.1 Tiere

Die Studie wurde an sieben adulten Beaglen aus dem Bestand der Tierärztlichen Hochschule Hannover durchgeführt. Es nahmen drei weiblich kastrierte sowie vier männlich kastrierte Tiere an den Versuchen teil. Zwei der Hund waren neun Jahre alt, alle anderen elf Jahre. Ihr Körpergewicht betrug $18,2 \pm 3,9$ kg. Die Hunde lebten in Gruppen von vier bis sechs Tieren, hatten freien Zugang zu Wasser und wurden zweimal täglich mit einem handelsüblichen Alleinfuttermittel ^{a)} für adulte Hunde gefüttert.

Alle Tiere wurden einer klinischen Allgemeinuntersuchung unterzogen. Weiterhin erfolgte die Bestimmung eines hämatologischen und blutchemischen Profils. Nur Beagle, die auf Grund dieser Untersuchungen als gesund eingestuft wurden, nahmen an den Experimenten teil.

Vor Beginn der eigentlichen Untersuchungen wurden die Hunde über mehrere Wochen an das Tragen der Testgeräte adaptiert.

3.1.2 Studiendesign

Die Studie wurde als prospektiver, randomisierter Versuch im kompletten cross-over Design, mit Placebokontrolle durchgeführt, bei dem der Untersucher gegenüber den eingesetzten Medikamenten verblindet war. Jeder Hund durchlief den Versuchsaufbau einmal unter Einfluss eines Placebos aus isotoner Kochsalzlösung und einmal unter Einfluss von Metamizol. Zwischen den beiden Versuchstagen lag eine Erholungsphase von einer Woche.

3.1.3 Instrumentierung

Zu Versuchsbeginn wurde jedem Tier perkutan, unter aseptischer Vorgehensweise ein intravenöser Verweilkatheter ^{b)} in die Vena saphena lateralis gelegt. Dieser wurde anschließend mit isotoner Kochsalzlösung ^{c)} gespült. Über diesen Venenkatheter erfolgte später die Medikamentenapplikation.

Daraufhin wurden sowohl das Testsystem für die Bestimmung der mechanischen Reizschwelle als auch das thermische Testsystem an die Hunde angelegt. Hierzu wurde die laterale Brustwand an einer der beiden Körperseiten geschoren. Auf dieses Hautareal wurde dann das Heizelement des thermischen Testsystems ^{d)} angebracht. Anschließend erfolgte die Verbindung der Temperatursonde mit dem Steuerelement. Das hinter dem Heizelement befindliche Luftkissen wurde manuell mit Luft gefüllt, bis ein Druck zwischen 30 und 80 mmHg erreicht und somit ein optimaler Hautkontakt sichergestellt war (Abb. 1).

Die Manschette zur mechanischen Stimulation ^{e)} wurde an einer Schultergliedmaße dorsal auf Höhe von Radius und Ulna angelegt, mit elastischen Bändern am Bein befestigt und mit der Kontrolleinheit verbunden. Hierbei befanden sich die drei abgerundeten Metallpins, die später den Stimulus auslösten, knapp über der Haut. Eine als „Dummie“ fungierende Manschette ohne Pins zur Reizauslösung wurde auf gleiche Weise am kontralateralen Vorderbein angelegt (Abb. 1).

Nach der Instrumentierung wurde jeder Hund in einen separaten Kinderlaufstall mit etwa 6m² Grundfläche verbracht. Hier erhielt er Wasser, Futter und Hundespielzeug und hatte optischen, akustischen sowie eingeschränkt taktilen Kontakt zu einem zweiten Hund und dem Untersucher. An jedem Studientag wurden zwei Hunde parallel untersucht (Abb. 2). Die Hunde blieben nur während des Messzeitraums in den Kinderlaufställen. Während der Wash-out-Periode befanden sie sich in ihrem Rudel.

Vor der ersten Stimulation wurde den Tieren eine Adaptationsphase von mindestens fünfzehn Minuten gewährt.

3.1.4 Arzneimittel

Jedes Tier durchlief den Versuch zweimal. Die Arzneimittelapplikation erfolgte jeweils nach Bestimmung der Basalwerte (s. unten). In der Behandlungsgruppe „M“ erhielt der Hund 50 mg/kg Metamizol ^{f)} langsam intravenös. Hierbei wurde das Metamizol mit isotoner Kochsalzlösung ^{c)} auf ein Volumen von 5 ml verdünnt. Die Behandlungsgruppe „P“ erhielt 5 ml isotone Kochsalzlösung ^{c)} als Placebo intravenös. Die Medikamentenapplikation wurde von einem Tierarzt übernommen, der im weiteren Verlauf der Studie nicht an der Bestimmung der nozizeptiven Schwellenwerte beteiligt war. Der für die Erhebung der Reizschwellen zuständige Untersucher befand sich während der Arzneimittelapplikation nicht im Raum. In beiden Gruppen betrug die Injektionsgeschwindigkeit 1 ml/min. Nach Medikamentenapplikation wurde der intravenöse Verweilkatheter mit isotoner Kochsalzlösung gespült und einige Minuten später entfernt.

3.1.5 Nozizeptive Stimulation

3.1.5.1 Thermische Reizschwellenbestimmung

Initial erfolgte eine Basalwertbestimmung. Die Hauttemperatur wurde notiert und das Aufwärmen des Heizelementes begonnen. Die Rate des Temperaturanstiegs betrug konstant 0,6 °C/Sek.. Endpunkte waren gezielte Reaktionen auf den Wärmereiz (z.B.: Hautzuckungen, Umschauen zum Testsystem, Kratzen mit einem Bein an der Testmanschette, Aufstehen, Lecken oder Vokalisation) oder das Erreichen eines oberen Sicherheitsgrenzwertes von 55°C. Dieser wurde eingeführt um Hautirritationen oder Verbrennungen zu vermeiden. Die Reaktionstemperatur wurde notiert und die Stimulation zweimal mit einem Abstand von jeweils dreißig Minuten wiederholt. Der Basalwert wurde als Mittelwert dieser drei Messungen berechnet. Anschließend erfolgte die Medikamentenapplikation. Fünfzehn Minuten später erfolgte eine erneute Stimulation nach dem oben beschriebenen Muster. Weitere Messzeitpunkte waren 45; 75; 105; 135; 165; 195; 225; 255; 285; 315; 345; 375; 435; 495; 555; 615; 675; 735 Minuten nach Arzneimittelgabe. Ein vierundzwanzig Stunden Wert wurde am nächsten Morgen erhoben.

3.1.5.2 Mechanische Reizschwellenbestimmung

Zu Beginn erfolgte die Ermittlung des Basalwertes. Das Luftkissen in der Testmanschette wurde manuell mit Luft gefüllt, wodurch die drei in der Manschette befindlichen abgerundeten Metallpins kontinuierlich gegen das Bein gedrückt wurden. Der Kraftanstieg betrug konstant 0,8 N/Sek. und wurde über ein mit roten und grünen Leuchten ausgestattetes Warnsystem kontrolliert. Die Kraft wurde solange aufgebaut, bis die Hunde eine bewusste Reaktion auf den Reiz zeigten (z.B.: Anheben des Beines, zum Bein schauen, Lecken, Aufstehen, Vokalisation) oder eine Sicherheitsgrenzwert von 20 N erreicht wurde. Der Basalwert für die mechanische Reizschwelle wurde als Mittelwert aus drei Messungen über neunzig Minuten errechnet. Im Anschluss wurden die Arzneimittel appliziert. Fünfzehn Minuten danach erfolgte eine erneute Reizschwellenbestimmung. Messzeitpunkte

waren 45; 75; 105; 135; 165; 195; 225; 255; 285; 315; 345; 375; 435; 495; 555; 615; 675; 735 Minuten und 24 Stunden nach Medikamentengabe

Während der Messperiode wurden wiederholt Scheinmessungen durchgeführt. Bei diesen waren die Tiere nicht mit den Kontrolleinheiten verbunden. Auf diese Weise wurde überprüft, ob die Tiere tatsächlich auf den Reiz oder aber auf die Bewegungen des Untersuchers reagieren. Weiterhin wurde zufällig ausgewählt ob zunächst die thermische oder die mechanische Reizschwelle bestimmt wurde, um Lerneffekte bei den Hunden zu vermeiden. Die Bestimmung beider Reizschwellen lag aber nie länger als 2 Minuten auseinander.

Nach Beendigung der Messungen, wurden die Testmanschetten entfernt und die Hunde auf Anzeichen von Hautirritationen oder –verletzungen untersucht.

Die Integration der Hunde in ihr Rudel erfolgte am nächsten Morgen nach Messung des 24- Stunden-Wertes.

Um einen möglichen Einfluss unterschiedlicher Hauttemperaturen auf die Ergebnisse der thermischen Reizschwellenbestimmung auszuschließen, wurden die Differenz von Reaktionstemperatur und Hauttemperatur (Delta Temperatur), sowie die prozentuale thermische Abweichung (% TE) der Reaktionstemperatur zur Hauttemperatur errechnet.

Zur Berechnung von % TE wurde die folgende Formel verwendet:

$$\% \text{ TE} = 100 (T_R - T_H) / (T_C - T_H)$$

Hierbei ist T_R die Reaktionstemperatur, T_H die Hauttemperatur und T_C die geräteinterne Sicherheitsgrenzwerttemperatur (Cut out) von 55 °C.



Abb. 1: Am Hund angebrachte Testsysteme zur Bestimmung der nozizeptiven Schwellenwerte. Das thermische Stimulationselement befindet sich an der linken lateralen Thoraxwand. Die mechanische Testeinheit ist an der rechten Vordergliedmaße angelegt. Das linke Vorderbein trägt eine nicht funktionsfähige Manschette.



Abb. 2: Testumgebung zur Bestimmung der thermischen und der mechanischen Reizschwellen. Die Hunde waren mit Sichtkontakt zueinander in einem separaten mit Decken ausgelegten Kinderlaufstall untergebracht.

3.2 Bestimmung der minimal alveolären Konzentration

3.2.1 Tiere

Die minimal alveoläre Konzentration wurde an sieben gesunden, adulten Beaglen aus dem Bestand der Tierärztlichen Hochschule Hannover bestimmt. Fünf der Hunde waren männlich, einer weiblich und einer männlich kastriert. Das Körpergewicht betrug $13,0 \pm 3,2$ kg, das Alter lag bei $20,8 \pm 14,1$ Monaten.

Die Hunde wurden in Paaren gehalten, hatten freien Zugang zu Wasser und wurden einmal täglich mit einem kommerziell erhältlichen Alleinfuttermittel ^{a)} für adulte Hunde gefüttert.

Vor Versuchsbeginn wurden alle Tiere einer klinischen Allgemeinuntersuchung unterzogen. Weiterhin erfolgte die Erstellung eines hämatologischen und blutchemischen Profils. Nur als gesund beurteilte Tiere nahmen an den Experimenten teil.

Eine Phase der Nahrungskarenz von mindestens acht Stunden vor Anästhesiebeginn wurde eingehalten. Wasser stand bis zur Anästhesieeinleitung zur freien Verfügung.

3.2.2 Studiendesign

Es wurde eine prospektive, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie im cross-over Design durchgeführt, bei der der Untersucher gegenüber dem eingesetzten Medikament geblindet war. Jeder Hund wurde zweimal anästhesiert.

In der Behandlungsgruppe „M“ erhielten die Tiere 50 mg/kg Metamizol ^{f)} i.v., in der Behandlungsgruppe „P“ isotone Kochsalzlösung ^{c)} i.v. (s. unten). Zwischen beiden Anästhesien lag eine Erholungsphase von mindestens sieben Tagen.

3.2.3 Anästhesieeinleitung und Instrumentierung

Ein Venenverweilkatheter ^{b)} wurde unter aseptischer Vorgehensweise perkutan in eine V. cephalica antebrachii gelegt und mit isotoner Kochsalzlösung ^{c)} gespült. Über diesen Katheter erfolgten später die Medikamentenapplikation und die Gabe einer Vollelektrolytlösung als Dauertropfinfusion.

Die Anästhesie wurde mittels Sevofluran ^{g)} in 100% Sauerstoff über eine auf der Schnauze des Hundes platzierte Gesichtsmaske eingeleitet. Der Gasfluss betrug 6 l/min bei einer Verdampfereinstellung von 8 Vol.%. Nach Verlust des Aufrichtereflexes wurde weiterhin auf die gleiche Weise Sevofluran zugeführt, bis ein Narkosestadium erreicht war, welches eine endotracheale Intubation erlaubte. Hierzu wurde der in Brustlage befindliche Hund von einer Person gehalten, die Zunge hervorgelagert und der Larynx unter Sichtkontrolle mit einem Oberflächenanästhetikum ^{h)} besprüht. Etwa sechzig Sekunden später erfolgte die endotracheale Intubation mit einem kommerziell erhältlichen Tubus ⁱ⁾ der Größe acht mit Blockmanschette. Die Aufrechterhaltung der Anästhesie erfolgte über ein pädiatrisches Atemkreissystem mit einem außerhalb des Atemkreises befindlichen Verdampfer ^{j)} und einem humanmedizinischen Anästhesiegerät ^{k)}. Nachdem der Tubus mit den Schläuchen des Atemkreises verbunden und eine maschinelle Beatmung nach dem Verfahren IPPV initiiert wurde, wurde der Gasfluss auf 100ml/kg/min reduziert und eine konstante endexpiratorische Sevoflurankonzentration eingestellt. Ziel der mechanischen Ventilation war eine Eukapnie.

Die Zeiten in Minuten von Beginn der Sevofluranapplikation bis zum Verlust des Bewusstseins und bis zur erfolgreichen Intubation, sowie mögliche Abwehrreaktionen während der Anästhesieeinleitungsphase, wurden dokumentiert.

Zu Beginn der Instrumentierungsphase erfolgte die Lagerung der Hunde in Seitenlage auf ein warmes Gelkissen ^{l)}. Eine Ösophagussonde ^{m)}, zur kontinuierlichen Messung von Herzfrequenz, EKG Kurve und innerer Körpertemperatur wurde auf Höhe der Herzbasis platziert und mit einem Multiparameteranästhesiemonitor ⁿ⁾ verbunden (Abb. 4). Dieser Monitor zeigte

weiterhin die über einen an der Zunge platzierten Plethysmografen ^{o)} gemessene Pulswelle und prozentuale Sauerstoffsättigung des Hämoglobins an. Über einen zwischen Tubus und Atemschläuchen eingebrachten Seitenstromkapnographen fanden eine Zählung der Atemfrequenz und eine Messung von inspiratorischen und expiratorischen Gaskonzentrationen (O₂, CO₂, Sevofluran) mittels Infrarotspektroskopie statt. Eine Kalibrierung dieser Gasmesseinheit mit einem kommerziell erhältlichen Gasgemisch ^{p)} wurde am Morgen jeden Versuchstages vorgenommen.

Der Bereich um die A. metatarsalis dorsalis wurde auf Höhe des Metatarsus an einer Beckengliedmaße geschoren, gewaschen und mit einer alkoholhaltigen Hautdesinfektionslösung desinfiziert. Ein arterieller Katheter ^{q)} wurde unter aseptischer Vorgehensweise perkutan mittels Seldingertechnik in die Arterie eingebracht. Über diesen Katheter wurden Blutproben zur Bestimmung arterieller Blutgase entnommen. Zur Messung der Blutgase wurde ein automatisches Analysegerät ^{r)} verwendet. Weiterhin diente der arterielle Katheter zur Überwachung des Blutdruckes. Hierzu wurde er mit einem auf Höhe des Herzens platzierten Druckwandler ^{s)} verbunden, dieser leitete die umgewandelten Signale an den Multiparameteranästhesiemonitor ⁿ⁾ weiter.

Um die Hunde während des Versuches in einem hämodynamisch stabilen Zustand zu halten, wurde eine Dauertropfinfusion aus Vollelektrolytlösung ^{t)} mit 5 ml/kg/h appliziert, die Infusionsrate wurde über einen Infusomaten ^{u)} gesteuert. Um den mittleren arteriellen Blutdruck über 60 mmHg zu halten, wurde bei Bedarf die Infusionsrate erhöht oder kolloidale Infusionslösungen ^{v)} oder ein dopaminhaltiger Tropf ^{w)} (5µg/ kg/ min) verabreicht.

3.2.4 Elektroencephalographie

Zur Aufzeichnung der Hirnstromkurven wurde der Narcotrend Monitor ^{x)} verwendet. Eine 1,5 cm lange Nadelelektrode ^{y)} wurde subkutan an jeder Kopfseite mittig zwischen lateralem Augenwinkel und dem Ohr angebracht. Eine Referenzelektrode ^{y)}

lag mittig zwischen beiden Augen auf dem Nasenrücken. Die Impedanz wurde in regelmäßigen Abständen kontrolliert und für jede Nadel unter 6Ω gehalten. Unterschiede der Impedanzen der verschiedenen Elektroden wurden bis zu $0,5 \Omega$ toleriert. Signale im Frequenzbereich zwischen 0,5 und 4,5 Hz wurden detektiert. Der zusätzlich verwendete Kerbfilter lag bei 5 Hz. Je 128 Messpunkte wurden pro Sekunde mit einer Auflösung von 12 bit aufgezeichnet und mittels Fast Fourier Transformation automatisch für 2 Sekundenabschnitte analysiert. Die weitere Auswertung der EEGs erfolgte nach Versuchende mittels einer speziellen Software (NarcoWin Version 1.1). Eine visuelle Überprüfung des EEGs auf Artefakte erfolgte. Die verwendeten Roh-EEG-Abschnitte betragen 20 Sekunden vor und je drei 20 Sekundenintervalle direkt nach dem elektrischen Reiz. Für diese Zeiträume wurde der Narkotrendindex, die Frequenzbänder δ (0,5 – 3,5 Hz), θ (3,5 – 7,5 Hz), α (7,5 – 12,5 Hz) und β ($> 12,5$ Hz) und die spektralen Parameter SEF 95 und MF berechnet.

3.2.5 Nozizeptive Stimulation

Zur elektrischen Stimulation wurden zwei monopolare, 5 cm lange Nadelelektroden verwendet. Zur Reizauslösung diente ein $0,34 \text{ mm}^2$ großes Areal an der Nadelspitze, der Rest der Elektroden war durch einen Kunststoff isoliert. Die Stimulationselektroden ^{z)} wurden mit einem Abstand von etwa 5 cm, subkutan an einer Schultergliedmaße medial auf Höhe von Radius und Ulna positioniert, mit Klebeband am Hundebein fixiert und mit dem ausgeschalteten Nervenstimulator ^{A)} verbunden (Abb. 3).

Eine elektrische Stimulation wurde über die beiden an der Schultergliedmaße angebrachten Nadelelektroden vorgenommen. Definierte elektrische Impulse (50 Volt, 50 Stimuli/Sek., 10ms) wurden nach einem etablierten Stimulationsprotokoll zugeführt (VALVERDE et al. 2003). Dieses Protokoll beinhaltete zwei einzelne und zwei fortdauernde Stimuli mit einem Abstand von jeweils fünf Sekunden. Der Stimulationszyklus wurde unterbrochen, sobald das Tier eine bewusste Reaktion auf den elektrischen Reiz zeigte. Als bewusste Reaktion auf den Stimulus wurden

gezielte Bewegungen von Kopf, Rumpf und Gliedmaßen gewertet. Vegetative Reaktionen, wie Anstieg von Herzfrequenz, Atemfrequenz und Blutdruck, sowie reflektorische Kontraktion des stimulierten Beines wurden nicht als bewusste Reaktion bewertet.

Am Ende der Instrumentierungsphase wurden die Hunde mit einer mit warmer Luft betriebenen Heizdecke ^{B)} zugedeckt, um die Körpertemperatur zwischen 37,0 und 38,5 °C zu halten.

3.2.6 Bestimmung der minimal alveolären Konzentration

Zur Bestimmung der MAC wurde die „Bracketing“-Methode angewendet (SONNER 2002). Die endexpiratorische Sevoflurankonzentration wurde zur Equilibrierung für mindestens 20 Minuten konstant gehalten, bevor eine Stimulation nach oben beschriebenen Protokoll begann. Zeigte der Hund eine bewusste Reaktion auf den Reiz, erfolgte anschließend eine Erhöhung der endexpiratorische Sevoflurankonzentration um 0,1 Vol%. Bei Ausbleiben einer bewussten Reaktion, wurde die endexpiratorische Anästhetikumkonzentration um 0,1 Vol% reduziert. Eine erneute Stimulation fand nach Ablauf einer mindestens zwanzigminütigen Äquilibrationsphase der neuen Sevoflurankonzentration statt.

Die MAC wurde als Mittelwert der endexpiratorischen Konzentration die gerade noch eine bewusste Reaktion ermöglicht, und der Konzentration, die eine bewusste Antwort gerade unterdrückt, berechnet.

Nach Ermittlung eines MAC Basalwertes wurden die Arzneimittel appliziert (s. unten). Fünfzehn Minuten später begann die Bestimmung eines 1 Stunden Wertes und eines 4 Stunden Wertes.

3.2.7 Arzneimittel

Die Gabe der Arzneimittel erfolgte nach der Bestimmung eines MAC Basalwertes über den intravenösen Katheter in die V. cephalica antebrachii. Für die Dauer der Arzneimittelapplikation wurde die Dauertropfinfusion unterbrochen. In der Behandlungsgruppe „M“ erhielten die Tiere 50 mg/kg Metamizol. Das Medikament wurde mit isotoner Kochsalzlösung auf ein Volumen von 5 ml verdünnt. Diese Mischung wurde mit einer Injektionsgeschwindigkeit von 1 ml/min als intravenöser Bolus appliziert. In der Medikamentengruppe „P“ erfolgte die intravenöse Gabe von 5 ml isotoner Kochsalzlösung als Bolus über 5 Minuten. Die Medikamentenapplikation wurde von einem Tierarzt durchgeführt, der im Laufe der weiteren Studie nicht an der Erhebung der MAC – Werte beteiligt war. Der für die MAC – Bestimmung zuständige Untersucher befand sich während der Arzneimittelapplikation nicht im Untersuchungsraum.

3.2.8 Postanästhetische Betreuung

Nach Abschluss der MAC Bestimmung wurden Ösophagussonde, Pulsoxymeter, EEG-Elektroden, Stimulationselektroden, Kapnograph und der arterielle Katheter entfernt. Die Hunde durften in einem warmen und ruhigen Raum aufwachen. Die endotrachealen Tuben wurden entfernt, sobald die Hunde sicher schlucken konnten. Die Dauertropfinfusion wurde fortgeführt bis die Tiere stehen konnten. Zu diesem Zeitpunkt wurde auch der Venenverweilkatheter entfernt. Die Hunde blieben eine Nacht in Einzelzwingern und erhielten Futter und Wasser sobald sie vollständig wach waren. Die Integration in die Hundegruppe erfolgte am nächsten Morgen.

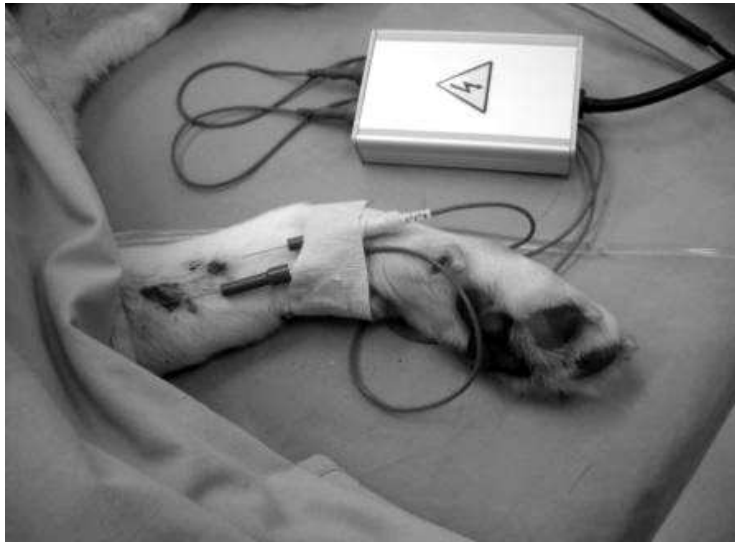


Abb. 3: Positionierung der für die MAC Bestimmung verwendeten Stimulationselektroden. Die Nadelelektroden liegen an einer Vordergliedmaße subkutan an der medialen Seite von Radius und Ulna.

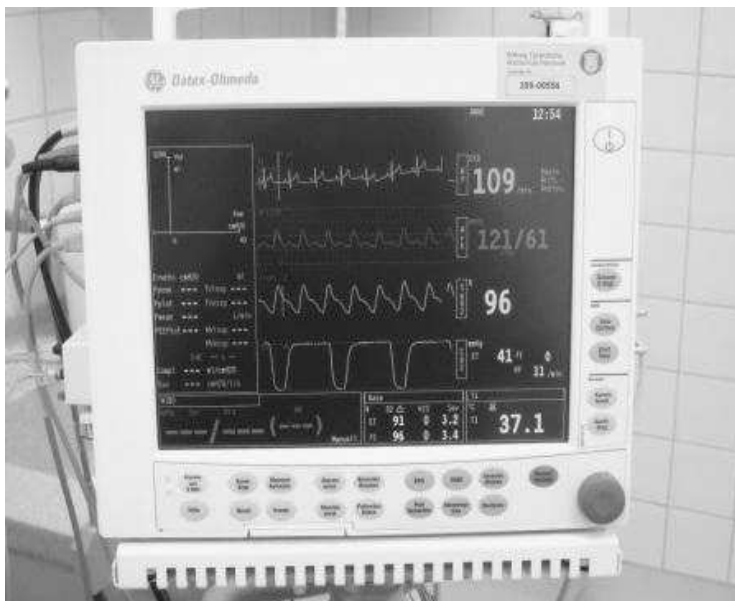


Abb. 4: Der verwendete Multiparameteranästhesiemonitor. Im Hauptfeld werden von oben nach unten EKG und Herzfrequenz, Blutdruckkurve und systolischer, mittlerer und diastolischer Blutdruck, Pulscurve und Sauerstoffsättigung sowie Kapnogramm, Atemfrequenz und in- und expiratorische Kohlenstoffdioxidkonzentrationen gezeigt. Im unteren Teil des Monitors können weiterhin die in- und expiratorischen Konzentrationen von Sauerstoff und Sevofluran sowie die Körpertemperatur abgelesen werden.



Abb. 5: Versuchsaufbau zur Bestimmung der MAC. Im Vordergrund liegt der Hund unter einer Wärmeluftdecke. Das verwendete Anästhesiegerät ist mittig zu erkennen, vor ihm befindet sich der Monitor zur Aufzeichnung der Hirnstromkurven. Rechts daneben steht der Multiparameteranästhesiemonitor, vor ihm befindet sich ein Laptop zur Datenspeicherung. Der Nervenstimulator ist nur teilweise am unteren linken Bildrand zu erkennen.

4 Materialliste

- a) Science Plan™ Hills Canine Adult Medium Advance Fitness, Hill's Pet Nutrition GmbH, Hamburg, Deutschland
- b) Vaso Vet, 22G, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland
- c) Isotone Kochsalz-Lösung, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland
- d) TT1, Topcat Metrology Ltd., Ely, GB
- e) MT1, Topcat Metrology Ltd., Ely, GB
- f) Novalgin Injektionslösung, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt am Main, Deutschland
- g) SevoFlow® Abbott Laboratories Ltd, Maidenhead UK
- h) Gingicain D, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt am Main, Deutschland
- i) Portex, smiths medical international Ltd., Hythe, UK
- j) Seorane® Abbott (Sevoflurane) Vapor 19,3, Drägerwerk AG, Lübeck, Deutschland
- k) Fabius Tiro, Drägerwerk AG, Lübeck, Deutschland
- l) HEI-KA Kompressen, R. Reus Medizinische Produkte, Bad Salzschlirf, Deutschland
- m) Sensor ECG Plus, Fa. Scil. Animal Care Company GmbH, Viernheim, Deutschland
- n) Datex-Ohmeda, GE Healthcare Finland OY, Helsinki, Finnland
- o) Ohmed OxyTip+®, GE Healthcare Finland OY, Helsinki, Finnland
- p) Quick Cal™ Calibrationgas, GE Healthcare Finland OY, Helsinki, Finnland
- q) BD Careflow™, Becton Dickinson Critical Care Systems Pte. Ltd., Singapur
- r) ABL 80 Flex, Radiometer GmbH, Willich, Deutschland
- s) PMSET Art. Sefedraw™, Becton Dickinson Critical Care Systems Pte. Ltd., Singapur
- t) Sterofundin, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland
- u) Infusomat® fmS, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland
- v) Venofundin 6% Infusionslösung, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland

- w) Dopamin-ratiopharm® 50mg/ 5ml Ratiopharm GmbH, Ulm, Deutschland
- x) Narcotrend, Fa. MT Monitor Technik GmbH & Co KG, Bad Bramstedt, Deutschland
- y) Nadelelektroden für Narkotrend, Arbeitsgruppe Narkotrend, Klinikum Hannover Oststadt, Hannover, Deutschland
- z) TECA disposable monopolar needle electrode 50mm 26G, Viasys Healthcare, Madison WI, USA
- A) Grass S48 Square Pulse Stimulator
- B) Bair Hugger Wärmegerät Modell 505, Arizant Healthcare, Eden Prairie, MN, USA

5 Statistische Methoden

Für die statistische Analyse und grafische Darstellung der Daten wurde das Computerprogramm GraphPadPrism 4 verwendet.

Die Verteilung der erhobenen Daten wurde graphisch dargestellt und visuell auf Normalität überprüft. Zum Vergleich der Behandlungsgruppen „Metamizol“ und „Placebo“ wurde eine zweifache Varianzanalyse durchgeführt. Innerhalb der Behandlungsgruppen wurden mögliche signifikante Änderungen zum Basalwert für parametrische Daten mittels einfacher Varianzanalyse für wiederholte Messungen mit Bonferroni post Test oder gepaartem t-Test nachgewiesen. Für nicht parametrische Daten (EEG – Daten) wurde der Friedman Test mit Dunn´s post Test angewendet. Das Signifikanzniveau betrug für alle Daten $\alpha = 5\%$.

6 Ergebnisse

6.1 Nozizeptive Tests

Nachdem das Tragen der Testsysteme zuvor mit den Hunden mehrfach trainiert wurde, akzeptierten die Tiere die Testmanschetten während der Versuche ohne Probleme. Nur einer der Hunde beschädigte eine Druckleitung durch Kauen.

Alle Tiere gewöhnten sich schnell an die Testumgebung und zeigten während der Versuchsdurchführung ein normales Verhalten. Sie tranken, schliefen, spielten mit Hundespielzeug und interagierten mit dem zweiten Hund und dem Experimentator.

6.1.1 Thermische Reizschwellen

In beiden Behandlungsgruppen blieb die Hauttemperatur über den gesamten Messzeitraum stabil. Zwischen den Gruppen P und M ließ sich bezüglich der Hauttemperatur kein signifikanter Unterschied feststellen (Abb. 6).

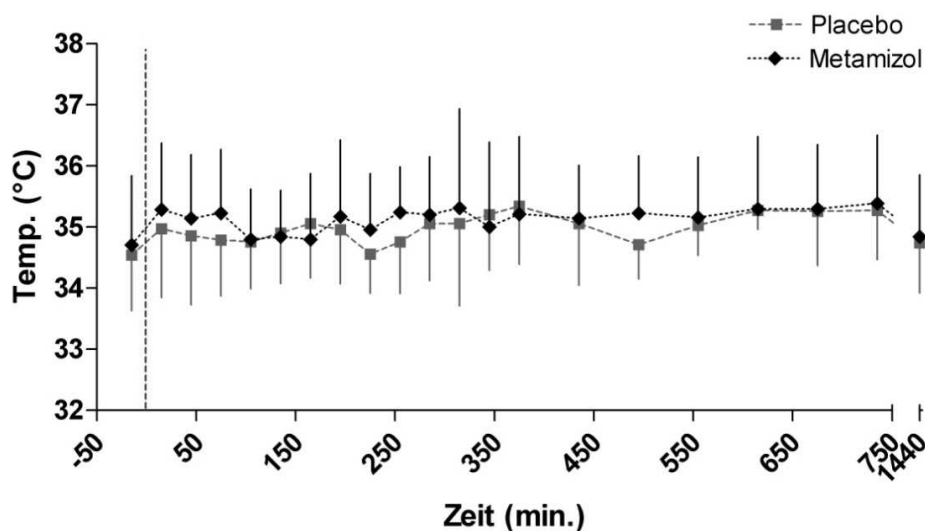


Abb. 6: Mittelwerte der Hauttemperaturen der sieben Hunde zu den einzelnen Messzeitpunkten mit Standardabweichung in °C für die Behandlungsgruppen Placebo und Metamizol. Zur besseren Übersichtlichkeit ist die Standardabweichung nur zu einer Seite dargestellt. Die gestrichelte Linie zum Zeitpunkt Null stellt die Medikamentenapplikation dar.

Die Reaktionstemperatur wurde durch die Applikation des Placebos nicht beeinflusst und zeigte sich während der gesamten Versuchsdauer beständig. Signifikante Unterschiede der Reaktionstemperatur traten in der Gruppe M zwischen dem Ausgangswert ($46,5 \pm 2,1^\circ\text{C}$) und den Zeitpunkten 15 ($49,3 \pm 2,1^\circ\text{C}$) ($p < 0,01$) und 75 ($48,9 \pm 2,5^\circ\text{C}$) ($p < 0,05$) nach Arzneimittelgabe auf.

Delta Temperatur blieb während der Untersuchungszeit in Gruppe P stabil und zeigte keine statistisch signifikante Änderung zum Basalwert. Nach Applikation von Metamizol trat ausgehend vom Grundwert ($11,27 \pm 2,49^\circ\text{C}$) ein signifikanter Anstieg ($p < 0,0001$) von Delta Temperatur zu den Messpunkten 15 ($13,97 \pm 2,74^\circ\text{C}$) und 75 ($13,71 \pm 3,43^\circ\text{C}$) auf. Für Delta Temperatur konnte jedoch kein statistisch relevanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen nachgewiesen werden.

Die prozentuale thermische Abweichung (% TE) wurde durch Gabe des Placebos nicht variiert. Gruppe M zeigte ausgehend von einem Grundwert von $54,94 \pm 9,89 \%$ zu den Messzeitpunkten 15 ($70,58 \pm 11,58 \%$), 75 ($68,86 \pm 11,44 \%$) und 105 min ($66,53 \pm 12,10 \%$) eine signifikante Erhöhung der % TE ($p < 0,05$). Zwischen den Gruppen P und M konnte kein signifikanter Unterschied für % TE nachgewiesen werden (Abb 7).

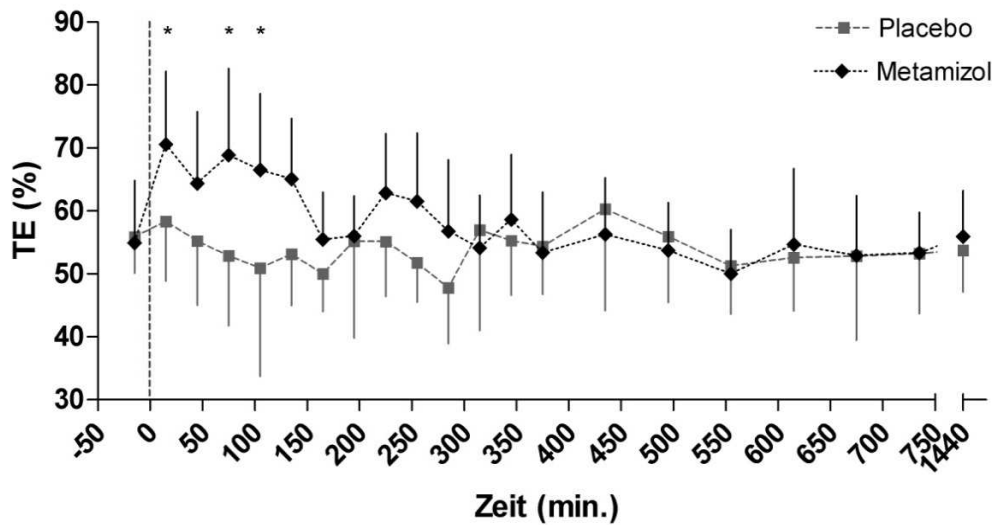


Abb. 7: Mittelwert der prozentualen thermischen Abweichung (TE%) der sieben Hunde mit Standardabweichung für Placebo und Metamizol zu den einzelnen Messzeitpunkten. Zur besseren Übersichtlichkeit ist die Standardabweichung nur zu einer Seite dargestellt. Die gestrichelte Linie zum Zeitpunkt Null stellt die Medikamentenapplikation dar. Signifikante Unterschiede zum Ausgangswert lagen nur innerhalb der Gruppe Metamizol vor und werden mit * markiert. Zwischen den Behandlungsgruppen konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

6.1.2 Mechanische Reizschwellen

Die mechanischen Reizschwellen wurden durch die Applikation des Placebos nicht beeinflusst und blieben in dieser Behandlungsgruppe über den gesamten Untersuchungszeitraum stabil. In Gruppe M stieg die mechanische Reizschwelle ausgehend vom Basalwert ($7,91 \pm 1,77$ N) zu den Zeitpunkten 15 ($10,96 \pm 2,78$ N), 45 ($11,09 \pm 3,71$ N) und 75 ($12,67 \pm 4,97$ N) signifikant an ($p < 0,05$). Zwischen den beiden Behandlungsgruppen P und M konnte kein signifikanter Unterschied für die mechanischen Reizschwellen festgestellt werden (Abb. 8).

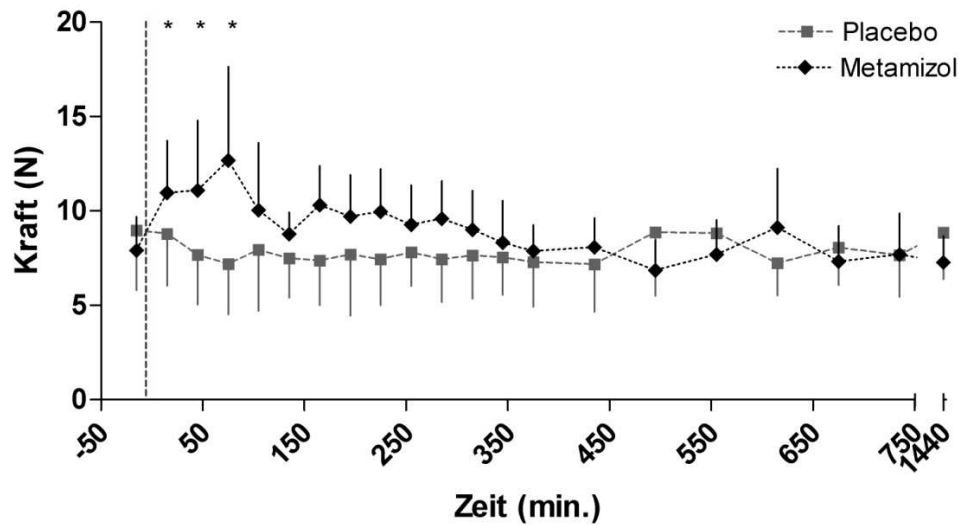


Abb. 8: Mittelwerte der mechanischen Reizschwellen der sieben Hunde mit Standardabweichung in Newton für die Behandlungsgruppen Placebo und Metamizol. Zur besseren Übersichtlichkeit ist die Standardabweichung nur zu einer Seite dargestellt. Die gestrichelte Linie zum Zeitpunkt Null stellt die Medikamentenapplikation dar. Signifikante Unterschiede zum Ausgangswert lagen nur innerhalb der Gruppe Metamizol vor und werden mit * markiert. Zwischen den Behandlungsgruppen konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Während der Scheinmessungen, bei denen die Testsonden nicht mit der Steuereinheit verbunden waren, reagierte keiner der Hunde.

Nach Beendigung der Messungen und Entfernung der Testsysteme konnten an keinem der Hunde Hautverletzungen, -entzündungen, -rötungen oder -verbrennungen festgestellt werden.

6.2 Minimal alveoläre Konzentration

Zu Beginn der Anästhesieeinleitung mittels Gesichtsmaske zeigten alle Hunde milde bis moderate Abwehrbewegungen. Nach $2,47 \pm 0,59$ Minuten hatte alle Tiere das

Bewusstsein verloren, eine Anästhesietiefe, die die endotracheale Intubation erlaubte, wurde nach $4,00 \pm 0,57$ Minuten erzielt.

Über den gesamten Untersuchungszeitraum waren alle Hund eukapnisch, hatten eine innere Körpertemperatur zwischen 37°C und $38,5^{\circ}\text{C}$ und eine arterielle Sauerstoffsättigung über 92%.

In beiden Behandlungsgruppen blieben die MAC-Werte zu den einzelnen Messzeitpunkten stabil (Tab. 1). Zwischen den Gruppen P und M unterschieden sich die MAC-Werte nicht (Abb. 9).

Tab. 1: MAC-Werte in Volumenprozent für Placebo und Metamizol zu drei Messzeitpunkten (BL = Basalwert vor Medikamentenapplikation, 1 h = Wert 1 Stunde nach Medikamentenapplikation, 4 h = Wert 4 Stunden nach Medikamentenapplikation). Angegeben sind die Mittelwerte aus den Messwerten der einzelnen Hunde, mit der jeweiligen Standardabweichung.

	BL	1 h	4 h
Placebo (Vol %)	$2,79 \pm 0,48$	$2,86 \pm 0,48$	$2,88 \pm 0,42$
Metamizol (Vol %)	$2,74 \pm 0,45$	$2,78 \pm 0,56$	$2,79 \pm 0,51$

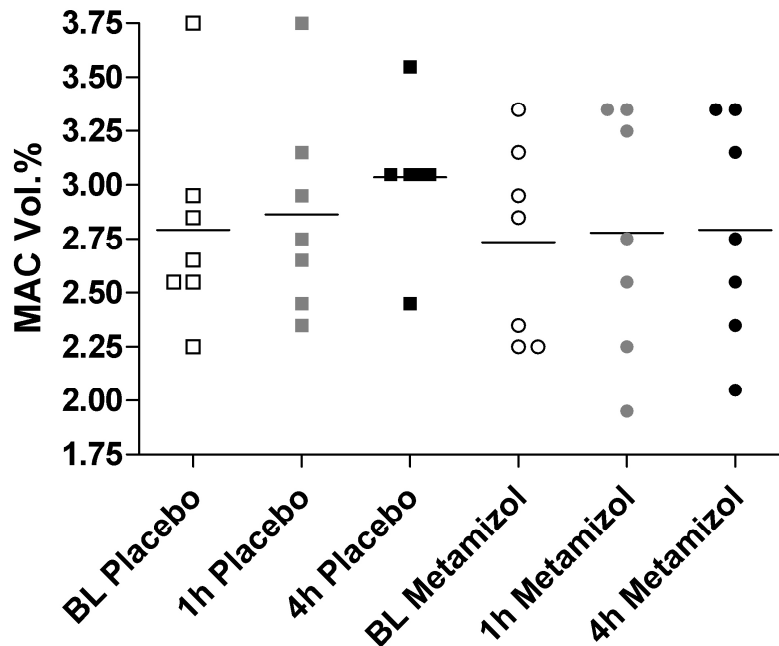


Abb. 9: MAC-Werte für die Behandlungsgruppen Placebo und Metamizol, dargestellt sind die einzelnen Messungen aller Hunde als Wolkendiagramm vor Arzneimittelapplikation (BL), sowie 1 Stunde (1h) und 4 Stunden (4h) nach Arzneimittelapplikation.

In jeder der beiden Behandlungsgruppen benötigte jeweils ein Hund eine erhöhte Infusionsrate der kristalloiden Lösung um normotensiv zu bleiben. In Gruppe P benötigte ein Tier zusätzlich zur erhöhten Infusionsrate der kristalloiden Infusionslösung eine kolloidale Lösung, um den mittleren arteriellen Blutdruck im Referenzbereich zu halten. Derselbe Hund benötigte in der Gruppe M zusätzlich zur kristalloiden und kolloidalen Infusionslösung eine Dopamindauertropfinfusion um den MAD über 60 mmHg zu halten.

Die vegetativen Messparameter HF, SAD, MAD und DAD stiegen in Folge der elektrischen Stimulation in beiden Behandlungsgruppen signifikant an ($p < 0,002$). Diese Änderung war sowohl nach durch Bewegungsantwort als positiv als auch nach durch Bewegungsantwort als negativ bewerteten Reizen zu beobachten. Zwischen den Behandlungsgruppen P und M ließ sich für keine der vegetativen Messgrößen ein signifikanter Unterschied nachweisen.

Aufgrund von technischen Schwierigkeiten konnten die EEG Daten nur für sechs Hunde ausgewertet werden.

Der Narcotrend-Index wurde weder durch die Arzneimittel noch durch die elektrische Stimulation beeinflusst. Die totale EEG-Power sank in Gruppe P vom Ausgangswert zum Zeitpunkt 4h signifikant ($p < 0,001$). In Gruppe M lagen keine signifikanten Änderungen der EEG-Power vor.

Behandlungsgruppe M zeigte zum Messpunkt 1h einen signifikanten Anstieg des EEG-Frequenzbandes β von prä- zu post Stimulations Werten ($p = 0,009$), in makroskopisch als positiv als auch in makroskopisch als negativ evaluierten Reizen. Im Frequenzband θ wies Gruppe P zum Untersuchungszeitpunkt 1h einen signifikanten Anstieg von prä- zu post Stimulations Werten ($p < 0,05$) in makroskopisch als negativ bewerteten Stimuli auf. Bezüglich der Frequenzbanden konnten keine weiteren signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Die spektrale Eckfrequenz 95% zeigte zum Zeitpunkt 1h in Gruppe M einen signifikanten Anstieg zwischen prä- und poststimulations Werten ($p = 0,002$). Dieser Anstieg war sowohl nach als positiv als auch nach als negativ beurteilten Stimuli zu beobachten.

Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen konnte bezüglich der absoluten Delta Werte für die Medianfrequenz ermittelt werden ($p = 0,0441$).

Das Auftreten von „burst suppression“ konnte lediglich bei einem Hund kurz nach der Anästhesieeinleitung beobachtet werden. Während der MAC Ermittlung trat kein „burst suppression“ auf.

	Placebo									Metamizol								
	Basalwert			1h			4h			Basalwert			1h			4h		
	prä	post		prä	post		prä	post		prä	post		prä	post		prä	post	
		pos.	neg.		pos.	neg.		pos.	neg.		pos.	neg.		pos.	neg.		pos.	neg.
Alpha	7,9	12	12,1	8,3	12,7	12,8	8,7	14	10,2	8,6	11,5	9,6	9,1	12,1	13,9	8,4	11,5	9
[rel %]	[6,4; 10,1]	[6,2; 25,0]	[7,6; 25,6]	[5,70; 9,81]	[10,0; 15,6]	[9,6; 22,8]	[6,9; 12,0]	[11,7; 24,3]	[6,9; 14,9]	[4,8; 12,0]	[5,5; 21,4]	[8,7; 24,7]	[5,5; 18,0]	[7,9; 39,6]	[8,3; 32,6]	[7,4; 15,3]	[8,6; 49,6]	[6,9; 25,9]
Beta	5,6	11	11,9	4,9	13,1	10	5,5	15,7	8,9	7,1	10,7	9	5,6	10,7	14,0	4,7	14	14,5
[rel %]	[2,9; 8,8]	[5,8; 12,9]	[3,4; 59,9]	[3,6; 23,7]	[5,2; 48,0]	[7,3; 15,6]	[3,0; 15,7]	[7,3; 25,2]	[5,2; 19,0]	[2,5; 8,4]	[2,6; 24,7]	[3,8; 11,5]	[2,6; 6,6]	[6,6; 31,6]	[6,6; 23,8]	[3,5; 5,6]	[5,4; 21,1]	[3,2; 16,3]
Delta	63,4	40,5	31,2	59,8	40,8	34,5	62,3	32,3	47	65,1	44	53,8	66,5	33,9	41,2	62	40,7	54,4
[rel %]	[60,6; 66,5]	[12,1; 67,3]	[12,0; 63,2]	[51,3; 69,9]	[20,4; 49,4]	[7,0; 57,50]	[44,2; 69,8]	[9,4; 55,9]	[26,6; 68,2]	[58,0; 71,6]	[11,5; 69,2]	[22,1; 64,8]	[59,0; 72,0]	[22,7; 65,1]	[26,2; 64,4]	[36,5; 73,4]	[13,6; 60,3]	[26,4; 68,2]
Theta	22,8	37,1	41,2	21,6	31,2	48,2	22,5	34,8	35	20,3	33,9	31,6	19	33,6	35,8	22,7	33,7	24,6
[rel %]	[18,1; 26,6]	[20,8; 50,3]	[12,5; 54,0]	[16,3; 29,1]	[20,0; 41,1]	[28,7; 61,0]	[19,6; 31,6]	[18,9; 54,8]	[16,2; 45,6]	[16,3; 27,3]	[13,1; 58,9]	[16,0; 47,6]	[15,5; 26,6]	[15,1; 45,7]	[14,9; 42,1]	[14,0; 49,9]	[17,0; 49,6]	[16,7; 44,5]
MF	2,9	4,7	4,9	3,2	4,3	4,7	3,2	5,43	4	2,8	3,8	3,5	2,7	4,6	4,5	3	4,6	3,4
[Hz]	[2,7; 3,3]	[2,7; 6,2]	[2,6; 16,0]	[2,7; 6,5]	[3,8; 11,5]	[2,3; 5,5]	[2,8; 4,1]	[2,6; 6,8]	[2,3; 5,5]	[2,4; 3,3]	[2,2; 5,5]	[2,6; 5,2]	[2,3; 3,3]	[2,0; 6,0]	[3,4; 7,7]	[2,3; 4,9]	[2,2; 7,5]	[2,6; 6,5]
SEF 95 [Hz]	11,6	15,3	17	12,6	17,8	16,1	13,4	20,4	15,3	14,3	15,9	15,2	13	16,6	18,4	13	19,2	17,9
	[8,6; 16,5]	[3,0; 18,3]	[10,3; 38,7]	[11,5; 22,8]	[13,0; 36,7]	[14,8; 19,5]	[9,7; 24,1]	[15,2; 22,0]	[12,7; 21,8]	[9,7; 16,4]	[9,8; 27,8]	[11,7; 19,8]	[9,7; 14,4]	[14,8; 33,2]	[14,5; 52,0]	[11,8; 16,9]	[13,3; 29,5]	[10,1; 25,9]
Narkotrend-	55,8	56	54,5	58,8	56	59	54,5	56,5	52,5	49,8	57,5	52,5	48,5	68	60	53,5	53,5	57
Index	[50,0; 58,0]	[44,0; 58,0]	[47,0; 97,0]	[47,0; 74,5]	[49,0; 84,0]	[50,0; 96,0]	[47,0; 81,0]	[48,0; 83,0]	[47,0; 86,0]	[46,0; 60,0]	[52,0; 86,0]	[45,0; 83,0]	[44,5; 59,0]	[48,0; 95,0]	[47,0; 89,0]	[43,5; 67,5]	[43,0; 95,0]	[43,0; 97,0]

Tab. 2: Medianwerte [Minimum; Maximum] einzelner EEG-Parameter der sieben Hunde, der Behandlungsgruppen Placebo und Metamizol. Zu den Messzeitpunkten „Basalwert“, „1h“ und „4h“ sind Werte vor (prä) und nach (post) elektrischer Stimulation angegeben. Für den Zeitpunkt nach elektrischer Stimulation sind jeweils ein Wert für positive (pos.) und ein Wert für negative (neg.) Reaktion auf den Stimulus abgebildet. Signifikante Unterschiede ($p > 0,05$) zwischen „prä“ und „post“ Stimulationswerten sind mit * gekennzeichnet.

Alle Hunde durchliefen eine schnelle und komplikationslose Aufwachphase mit lediglich gering- bis mittelgradiger Ataxie. Hinsichtlich der Zeiten bis zum ersten Schlucken, der Extubation, der Brustbauchlage und zum Stehen bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Tab. 3).

Tab. 3: Parameter der Aufwachphase für Placebo und Metamizol. Angegeben sind die Zeiten bis zum ersten Schlucken, bis zur Extubation, der Brustbauchlage und zum Stehen als Mittelwert mit der jeweiligen Standardabweichung in Minuten. Die beiden Medikamentengruppen unterscheiden sich zu keinem Zeitpunkt signifikant voneinander.

	Zeit bis zum Schlucken (min.)	Zeit bis zur Extubation (min.)	Zeit bis zur Brustbauchlage (min.)	Zeit bis zum Stehen (min.)
Placebo	4,14 ± 1,77	4,14 ± 1,77	8,14 ± 1,99	15,00 ± 3,61
Metamizol	4,71 ± 2,56	6,00 ± 2,58	9,14 ± 3,39	17,00 ± 5,07

Keines der Tiere zeigte Endzündungsreaktionen an den Einstichstellen der diversen Katheter und Elektroden.

7 Diskussion

In der vorliegenden experimentellen Studie wurden mögliche antinozizeptive, in der Stärke Opioiden entsprechende Wirkungen von Metamizol in zwei akuten Schmerzmodellen untersucht, die für die perioperative Anwendung von Bedeutung sind. Durch einen operativen Zugang spielen besonders akute somatische Schmerzen im perioperativen Zeitraum eine Rolle. Da für diesen Schmerztyp für Opiode, besonders μ -Rezeptor-Agonisten, eine starke schmerzlindernde Wirkung bekannt ist (LÖSCHER et al. 2006), wurden Stimulationsmodelle gewählt, die diesen Schmerztyp induzieren. Beim wachen Hund erhöhte Metamizol die thermischen und mechanischen nozizeptiven Schwellenwerte initial gering. Unter Allgemeinanästhesie konnte dagegen kein anästhetikumsparender Effekt von Metamizol nachgewiesen werden.

Für den sinnvollen Einsatz eines Analgetikums im perioperativen Zeitraum ist ein anästhetikumsparender Effekt wünschenswert, da mit einer niedrigeren Konzentration von Inhalationsanästhetika auch der Schweregrad von deren kardiovaskulären Nebenwirkungen abnimmt (DELGADO-HERRERA et al. 2001).

Ein häufig zur Ermittlung des Bedarfs an Inhalationsanästhetika und dessen Beeinflussung durch Arzneimittel verwendetes Prinzip ist die Bestimmung der MAC. Die MAC ist jedoch kein spezifisches Maß für Analgesie, sondern zum größten Teil für spinal bedingte Immobilität (RAMPIL et al. 1993, RAMPIL 1994, RAMPIL & KING 1996, JINKS et al. 2005, JINKS et al. 2008). Neuere Untersuchungen konnten zeigen, dass die MAC auch über einzelne lokomotorische Regionen des Mesencephalons beeinflusst werden kann (JINKS et al. 2010).

Für Metamizol sind spinale antinozizeptive Aktivitäten und Wirkungen am Hirnstamm und dem Mesencephalon im Nagermodell belegt (CARLSSON & JURNA 1987, NEUGEBAUER et al. 1994, VANEGAS et al. 1997, BEIRITH et al. 1998). Daher hätte ein MAC-senkender Effekt nach Metamizolapplikation erwartet werden können. In der vorliegenden Studie konnte Metamizol jedoch keine signifikante Änderung der MAC von Sevofluran beim Hund bewirken. Im Gegensatz hierzu ist eine ausgeprägte

Senkung des Bedarfs an volatilen Anästhetika durch Opiode bekannt. So kann Methadon (0,5 – 1 mg/ kg i.v.) beim Hund die MAC von Isofluran dosisabhängig um bis zu 48 % senken (CREDIE et al. 2010). Auch die in Deutschland nicht als Betäubungsmittel klassifizierten Opiode Butorphanol (0,4 mg/kg i.v.) und Tramadol (1,5 mg/kg i.v., dann 1,3 mg/kg/h) vermögen beim Hund eine Senkung des Bedarfs an Inhalationsanästhetika von über 20 % zu erzeugen (KO et al. 2000, SEDDIGHI et al. 2009). Somit entspricht die Stärke des MAC-senkenden Effekts von Metamizol nicht dem eines Opioids. Dies scheint für sehr unterschiedliche Wirkungsweisen oder –orte der Analgetika zu sprechen. Obwohl für Metamizol im Nagermodell eine klare zentralnervöse Wirkung beschrieben ist (BEIRITH et al. 1998, TORTORICI & VANEGAS 2000, VAZQUEZ et al. 2005), konnte es keine Senkung des Bedarfs an volatilem Anästhetikum hervorrufen. Dies ähnelt dem Grad der Reduzierung der MAC durch klassische NSAIDs. Für Carprofen (4 mg/ kg s.c.) oder Meloxicam (0,2 mg/ kg s.c.) ist eine Senkung des Bedarfs an Sevofluran beim Hund von bis zu 12 % beschrieben (YAMASHITA et al. 2008). Dies stellt für beide Arzneimittel eine signifikante Reduktion der MAC im Vergleich zu den Werten vor Arzneimittelapplikation da. Dieser Effekt ist im Modell zwar deutlich ausgeprägter als der von Metamizol in der vorliegenden Studie, für den Einsatz im klinischen Alltag bietet eine Reduzierung der MAC von circa 10% jedoch keine klinisch relevanten Vorteile.

Metamizol senkt den Bedarf an Sevofluran beim Hund nicht, daher ist der alleinige Einsatz dieses Analgetikums nicht als wissenschaftlich begründeter Ersatz für die Verwendung eines Opioids während einer Allgemeinanästhesie zu bewerten.

Allerdings deuten die im Labornager auftretende Toleranzentwicklung nach Metamizolapplikation, die Kreuztoleranz zu Morphin und die Aufhebung dieser Wirkungen durch den Opioidantagonisten Naloxon auf Interaktionen in den Wirkmechanismen von Opioiden und Metamizol hin (TORTORICI et al. 1996, VASQUEZ & VANEGAS 2000, TORTORICI & VANEGAS 2000, HERNANDEZ & VANEGAS 2001, TORTORICI et al. 2004, VAZQUEZ et al. 2005). Möglicherweise könnte die Kombination von Metamizol und einem Opioid im perioperativem Zeitraum

daher auch beim Hund eine sinnvolle Alternative sein. Dies sollte jedoch zunächst in weiteren Studien untersucht werden.

Zu berücksichtigen bleibt, dass die vorliegende Untersuchung eine experimentelle Studie ist und im klinischen Fall immer Wechselwirkungen vieler weiterer Faktoren (z.B.: der vorliegenden Erkrankung, chronischer Schmerzprozesse, andere Schmerzmodalitäten oder weiterer Medikamente) berücksichtigt werden müssen. So konnte in der vorliegenden Untersuchung durch Metamizol keine effektivere Unterdrückung der Antwort auf einen schmerzhaften Stimulus unter Inhalationsnarkose nachgewiesen werden als durch das Placebo. Eine klinische Studie an Hunden schloss jedoch, dass 75 mg/ kg Metamizol i.v. bei 54 % der Tiere eine ausreichende intraoperative Analgesie zum Einbringen einer Totalendoprothese des Hüftgelenks bewirkt (RICHTER et al. 2007). Ursache für diese Diskrepanz können unterschiedliche Arzneimitteldosierungen sein. Die in der vorliegenden Studie gewählte Applikationsmenge von 50 mg/kg Metamizol entspricht einer im klinischen Alltag analgetisch und spasmolytisch effektiven Dosis des Arzneimittels. Sie liegt im oberen Bereich des in der pharmakologischen Literatur für Klein- und Nutztiere angegebenen Dosisbereiches von 25-50 mg/kg (LÖSCHER 2006). IMAGAWA et al. (2011) zeigten unter Verwendung von Verhaltensbeurteilung und Schmerzskalen eine effektive postoperative Analgesie nach Laparotomie bei Hunden bereits bei 25-35 mg/kg Metamizol intravenös. Somit konnte in den vorliegenden Experimenten unter 50 mg/kg Metamizol eine wirksame Analgesie erwartet werden. Neben den oben genannten klinischen Untersuchungen an Hunden konnte auch eine klinische Studie an Kaninchen unter höheren Metamizoldosierungen von bis zu 158,9 mg/kg i.v. eine effektive intraoperative Analgesie ohne Beeinflussung des Herzkreislaufsystems zeigen (RICHTER et al. 2007, BAUMGARTNER et al. 2011). Ein interessanter Aspekt für zukünftige Studien wäre eine Evaluation höherer Metamizoldosierungen mit den hier verwendeten Testverfahren. Dies könnte helfen, die hier gewonnenen Ergebnisse genauer zu bewerten.

Eine weitere Ursache für abweichende Ergebnisse der hier vorliegenden Studie und der klinischen Studie von Richter et al. 2007 könnten Unterschiede der gewählten

Stimuli sein. Zudem könnten pathologische Prozesse im Operationsgebiet und die Gabe weiterer Medikamente die Ergebnisse der klinischen Studie beeinflusst haben. In der vorliegenden Studie wurde die Wirkung von Metamizol im Bereich von 1x MAC untersucht, in der klinischen Studie war jedoch zum Erreichen chirurgischer Anästhesietiefen die Gabe des Inhalationsanästhetikums Desfluran in 1,38 bis 1,66 facher MAC-Höhe nötig. So kann die im Vergleich höhere genutzte Anästhetikumskonzentration der klinischen Studie, durch eine stärkere Dämpfung des ZNS (SCHELLER et al. 1990, DELGADO-HERRERA et al. 2001), eine scheinbar effektive Wirkung des Metamizols hervorgerufen haben. Kritisch zu beurteilen bleibt, dass 46% der an der klinischen Studie teilnehmenden Hunde bereits intraoperativ eine zusätzliche Analgesie in Form von Fentanyl i.v. benötigten, da unter Metamizol als Anzeichen einer autonomen Stimulation HF oder BD um über 20% anstiegen. Für den klinischen Alltag kann der alleinige Einsatz eines Analgetikums, bei dem in etwa die Hälfte aller Tiere eine unzureichende Schmerzausschaltung erfährt nicht empfohlen werden. Somit zeigen sowohl diese klinische Studie, als auch die vorliegende experimentelle Studie, dass eine Monoanalgesie mittels Metamizol intraoperativ eine opioidbasierte Analgesie nicht ersetzen kann.

Bei der Ermittlung der MAC ist zu beachten, dass die MAC per Definition ein Maß für Immobilität ist und immer eine Wechselwirkung zwischen dem Inhalationsanästhetikum und dem zu untersuchendem Analgetikum besteht, so dass gewonnene Erkenntnisse nur für Tiere unter Allgemeinanästhesie aussagekräftig sind, da eine Reduzierung des Bedarfs an volatilem Anästhetikum sowohl durch Analgesie als auch durch verstärkte Hypnose verursacht werden kann (DOCQUIER et al. 2003). Deshalb sind die in einer MAC-Studie gewonnenen Ergebnisse nicht ohne weiteres auf die Situation am wachen Tier übertragbar und kein Ersatz für klassische nozizeptive Testverfahren. Daher wurde in der vorliegenden Studie weiterhin der Einfluss von Metamizol auf nozizeptive Reizschwellen am wachen Hund untersucht.

Für den perioperativen Einsatz eines Analgetikums ist es wünschenswert, dass es bis in die postoperative Phase wirkt und auch hier eine effektive Analgesie bietet.

In einer klinischen Studie an Hunden konnte anhand von Verhaltensbeurteilung mittels evaluierter Schmerzskalen gezeigt werden, dass 25 mg/kg oder 35 mg/kg Metamizol am Operationsende i.v. appliziert eine effektive postoperative Analgesie für Hündinnen nach Laparotomie (Ovariohysterektomie) bedingt (IMAGAWA et al. 2011). Dieses Resultat unterscheidet sich von dem Ergebnis der vorliegenden Studie, bei dem auch bei höherer Metamizoldosierung nur geringe antinozizeptive Effekte beobachtet werden konnten. Jedoch wurde in der aktuellen Studie nur die akute kutane Nozizeption untersucht. In der klinischen Studie konnte anhand der sehr komplexen Verhaltensbeurteilung nicht ermittelt werden, auf welche Weise Metamizol seine analgetische Wirkung erreicht. Es ist möglich, dass die in der klinischen Studie beobachtete Schmerzlinderung durch Wirkungen des Metamizols auf andere Schmerzarten, v.a. viszeralem Schmerz nach Ovariohysterektomie bedingt wurde. Diese sind durch die hier verwendeten Testsysteme nicht detektierbar.

Bisher sind nur wenige standardisierte Untersuchungen zur Evaluierung der analgetischen Wirkung von Metamizol beim Hund verfügbar. Die in der vorliegenden Studie gewonnenen Erkenntnisse über die nozizeptiven Schwellenwerte stimmen weitgehend mit Ergebnissen von Hoffman (2010) zum Einsatz von Metamizol beim Hund überein. In dieser Studie konnte unter Verwendung von Vorläufermodellen der hier verwendeten thermischen und mechanischen Stimulationsgeräte ebenfalls eine Erhöhung der thermischen und mechanischen Reizschwellen nach einer Dosis von 50 mg/kg Metamizol i.v. beobachtet werden. Ähnlich wie in der hier vorliegenden Studie trat der stärkste Anstieg der Schwellenwerte nach etwa einer Stunde auf. Auch Dauer und Grad der beobachteten Erhöhung waren gleichwertig. In keiner der beiden Studien wurde der interne Sicherheitsgrenzwert der Geräte von 55°C bzw. 20N unter Metamizol erreicht. Das beobachtete Reaktionsmuster scheint typisch für dieses Analgetikum zu sein. Das hier für Metamizol gezeigte Wirkungsprofil im akuten Schmerzmodell unterscheidet sich deutlich von den für Opiode bekannten Charakteristika. Sowohl für den vollen μ -Agonisten Levomethadon (0,2 mg/ kg i.m.) als auch für den partiellen μ -Agonisten Buprenorphin (0,02 mg/ kg i.v.) ist beschrieben, dass sie die mechanische und thermische Reizschwelle im Hund über

mehrere Stunden deutlich erhöhen und der interne Sicherheitsgrenzwert der Geräte (20N bzw. 55°C) erreicht wird (ROLLMANN 2011, HOFFMANN et al. 2012). Hierbei handelt es sich nicht um ein speziesspezifisches Reaktionsmuster, da auch bei Katzen und Schafen deutliche analgetische Effekte bei der Ermittlung nozizeptiver Schwellenwerte nach dem systemischen Einsatz klinisch üblicher Dosen der Opioiden Methadon, Morphin und Buprenorphin zu beobachten sind (NOLAN et al. 1987, STEAGALL et al. 2006, STEAGALL et al. 2007). Auch das agonistisch-antagonistisch wirksame Opioid Butorphanol vermittelt in beiden nozizeptiven Tests an Hunden (0,2 mg/ kg i.v.) und Katzen (0,2 mg/ kg i.m.) einen deutlich antinozizeptiven Effekt (ROBERTSON et al. 2003, ROLLMANN 2011). Folglich sind die Stärke und die Dauer der von Metamizol hervorgerufenen, akuten Antinozizeption wesentlich geringer als die durch Opioiden induzierbare Antinozizeption. Somit stellt Metamizol bei akuten nozizeptiven Schmerzen keinen adäquaten, alleinigen Ersatz für ein Opioid dar.

Auch wenn die hier durch Metamizol vermittelte Antinozizeption als perioperative Monoanalgesie nicht ausreichend erscheint, kann überlegt werden, ob ein Einsatz des Analgetikums in Kombination mit einem Opioid in diesem Zeitraum sinnvoll ist. Weitere Studien auf diesem Gebiet sind nötig. Bezogen auf die akute Nozizeption konnte Metamizol in der vorliegenden Studie zeigen, dass es einen stärkeren analgetischen Effekt aufweist als er für klassische NSAIDs in der Literatur beschrieben ist. Carprofen 4 mg/kg s.c. vermag beim Kleintier weder die mechanischen noch die thermischen Schwellenwerte signifikant zu verändern (STEAGALL et al. 2007). Weiterhin gilt Metamizol als nebenwirkungsarmes Medikament, das bei kurzzeitiger Anwendung, wie es postoperativ üblich ist, keine negativen Effekte auf Herz–Kreislauf– und Atmungssystem, sowie Magendarmtrakt und Niere ausübt (KRAMER 1980, EMEA 2003). Dies ist ein deutlicher Vorteil im Vergleich zu klassischen NSAIDs, die perioperativ häufig im Rahmen einer multimodalen Analgesie verwendet werden und für ihre Nebenwirkungen an Magendarmtrakt und Niere bekannt sind. Allerdings besitzt Metamizol in klinisch üblichen Dosierungen keine nennenswerte antiphlogistische Wirkung (TACKE et al. 2008), dies ist ein wesentlicher Nachteil gegenüber den klassischen NSAIDs die ihre

Analgesie hauptsächlich durch Entzündungshemmung vermitteln. Perioperativ ist das Auftreten einer Entzündungsreaktion im Operationsgebiet die Regel und eine antiinflammatorische Wirkung daher wünschenswert. Solange keine Kontraindikationen für die Anwendung von klassischen NSAIDs vorliegen, scheinen diese zunächst der zu bevorzugende Baustein einer Kombinationsanalgesie zu sein. Um die analgetische Effektivität von Metamizol und klassischen NSAIDs genauer zu bestimmen, ist eine Entzündungsinduktion vor Bestimmung der nozizeptiven Schwellenwerte notwendig (LE BARS et al. 2001).

In der vorliegenden Versuchsreihe konnte weder am wachen, noch am Hund unter Allgemeinanästhesie, eine akute antinozizeptive Wirkung von Metamizol dokumentiert werden, die der eines Opioids entspricht.

Da zudem in keiner der Untersuchungen ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Placebo und Metamizol bestand, kann ein alleiniger Einsatz von Metamizol als Analgetikum im perioperativen Zeitraum als fraglich angesehen werden.

Die in dieser Studie erhobenen Werte für die MAC von Sevofluran lagen in beiden Behandlungsgruppen vor und nach Arzneimittelapplikation ca. 21% über dem im veterinärmedizinischen Lehrbuch angegebenen Wert für Hunde von 2,3 Vol.% (MATTHEWS 2007). Die untersuchten Tiere waren junge adulte Hunde, was eine Erklärung für höhere MAC Werte sein kann, da dokumentiert ist, dass die MAC auch beim Hund mit steigendem Alter sinkt (YAMASHITA 2009). VALVERDE et al. (2003) demonstrierten zudem, dass auch die Stimulationstechnik Auswirkungen auf die ermittelten MAC Werte hat. Für Beagle ist mittels elektrischer Stimulation des distalen Vorderbeins eine MAC für Sevofluran von $1,9 \pm 0,2$ Vol.% dokumentiert (Wilson et al. 2008). Mittels Tail-Clamp-Methode bestimmt, liegt die MAC für Sevofluran für die gleiche Hunderasse hingegen bei $2,39 \pm 0,26$ Vol.% (YAMASHITA et al. 2007). Die MAC Werte alleine dieser Studien unterscheiden sich bereits um ca. 25%. Somit können unterschiedliche Stimuli die Differenz zwischen den hier

erhobenen Daten und den Referenzwerten der Literatur erklären. In der vorliegenden Studie wurden Laborbeagle untersucht. Auch ein Einfluss der Hunderasse auf die MAC ist möglich, jedoch wurden viele Studien an Laborbeaglen durchgeführt. Bei einer Population von Mischlingshunden konnte aber durch elektrische Stimulation an der proximalen Thoraxgliedmaße eine MAC von $1,8 \pm 0,3$ Vol.% für Sevofluran ermittelt werden (SEDDIGHI et al. 2009), welche mit einer Abweichung von ca. 27% deutlich unter dem in Lehrbüchern beschriebenen Wert liegt. Es ist eine Intraspeziesvariabilität von etwa 20% beschrieben (QUASHA 1980), diese stimmt mit der Abweichung der in der vorliegenden Studie gewonnenen Daten zum in der Literatur angegebenen Standard überein.

In der vorliegenden Studie wurden gezielte Bewegungen von Kopf und Gliedmaßen als Endpunkt für die nozizeptive Stimulation gewählt. Diese bewussten Reaktionen zeigen eine Reizweiterleitung bis zur Hirnrinde an. Im EEG sind nach nozizeptiver Stimulation, vor allem bei Vorhandensein bewusster Abwehrbewegungen, Frequenzveränderungen im Sinne einer Weckreaktion zu erwarten (SCHMIDT et al. 2008). Signifikante Änderungen der EEG-Parameter nach Stimulation waren nur vereinzelt zu beobachten. Der Anstieg in Frequenzband β und der SEF 95% in Behandlungsgruppe Metamizol zum Zeitpunkt 1h kann als Arousal-Reaktion (Weckreaktion) gedeutet werden (OTTO 2008). In der Placebogruppe war hingegen zum Zeitpunkt 1h eine paradoxe Arousal-Reaktion (BISCHOFF 1994, OTTO & MALLY 2003) in Form einer Erhöhung des Frequenzbandes θ zu verzeichnen. Das Auftreten von beiden Reaktionsformen als Antwort auf einen Stimulus wurde in der Human- und Veterinärmedizin beschrieben (BISCHOFF 1994, OTTO 2008). An Schafen unter Isoflurananästhesie konnten OTTO und MALLY (2003) beide Arten der EEG-Veränderung während chirurgischer Stimulation dokumentieren. Als mögliche Faktoren, die die Entstehung von Arousal oder paradoxen Arousal-Reaktionen beeinflussen, werden Reizart, Reizintensität, Anästhesietiefe, verwendete Anästhetika und individuelle Besonderheiten der Patienten angenommen (OTTO 2008). In der vorliegenden Studie wurde eine weitestgehend standardisierte

Allgemeinanästhesie verwendet, so dass angenommen werden kann, dass besonders individuelle Eigenschaften der Tiere entscheidend waren für die Entstehung von Arousal oder paradoxen Arousal-Reaktionen.

In der vorliegenden Untersuchung konnten keine Unterschiede in den EEG Parametern zwischen Metamizol- und Placebo-behandelten Tieren nachgewiesen werden, so dass für Metamizol keine Beeinflussung des caninen EEGs unter Sevoflurananästhesie nachgewiesen werden konnte. Jedoch waren die EEG-Daten individuell sehr variabel.

Ebenfalls konnte kein Unterschied in den EEG-Veränderungen zwischen Tieren mit bewussten Abwehrbewegungen und Tieren ohne Reaktion beobachtet werden. Die Messungen wurden im Konzentrationsbereich des Inhalationsanästhetikums von etwa 1x MAC vorgenommen. Dies reicht im klinischen Alltag in der Regel nicht zur Erzeugung von chirurgischen Anästhesietiefen, sondern entspricht eher einer flachen Allgemeinanästhesie, daher hätte eine deutlichere Unterscheidung zwischen den Tieren mit und ohne bewusste Abwehrreaktion erwartet werden können. Jedoch stimmt die Feststellung, dass anhand des caninen EEGs keine Aussage über zu erwartende bewusste Reaktionen getroffen werden kann mit einer humanmedizinischen Studie an klinischen Patienten und Freiwilligen unter Isoflurananästhesie überein, in der die untersuchten EEG-Aktivitäten (SEF 95%, MF, α - und β -Wellen) keinen Rückschluss auf die bewusste Antwort auf einen Stimulus zuließen (Dwyker et al 1994).

Bei vergleichenden Untersuchungen zur Eignung von EEG-Parametern und den vegetativen Parametern Herzfrequenz (HF) und Blutdruck (SAD, MAD und DAD) zur Identifikation von Schmerz bei Schweinen unter Allgemeinanästhesie mittels Isofluran, war das EEG ungeeignet, nozizeptive Stimulation anzuzeigen (HAGA et al. 2001). Der MAD erwies sich hingegen als geeignete Überwachungsgröße zur Detektierung von Nozizeption (HAGA et al. 2001). Auch in der vorliegenden Studie erwiesen sich die vegetativen Parameter BD und HF als sensibler zum Nachweis eines nozizeptiven Reizes als das EEG. Allerdings war auch anhand dieser Parameter keine Unterscheidung zwischen durch Bewegungsantwort als positiv und

als negativ evaluierten Reizen möglich. Der Anstieg von HF und BD nach elektrischer Stimulation spricht für eine nicht ausreichende Hemmung der afferenten Schmerzweiterleitung zum ZNS (Woodbridge 1957, Haskins 2007). Er zeigt eine Weckreaktion und ein oberflächliches Anästhesiestadium in beiden Behandlungsgruppen an. In einer Dosierung von 50 mg/kg konnte Metamizol während der vorliegenden Studie die vegetativen Antworten nicht unterdrücken und somit keine effektivere sensorische Blockade auslösen als das Placebo (Woodbridge 1957, Haskins 2007).

Die beobachtete schnelle Anästhesieeinleitung mit wenigen Abwehrreaktionen entspricht den in der Literatur für Sevofluran beschriebenen Einleitungscharakteristika bei Hunden (MUTHO et al. 1995, HOFMEISTER et al. 2008). Die Zeiten bis zum Bewusstseinsverlust und Erreichen einer intubationsfähigen Anästhesietiefe stimmen ebenfalls mit publizierten Daten für Laborhunde überein (MUTHO et al. 1995, HOFMEISTER et al. 2008). In Übereinstimmung mit POLIS et al. (2001) konnte bei allen Hunden eine rasche Aufwachphase mit milder Ataxie beobachtet werden. Diese entspricht den Charakteristika der in der Literatur dokumentierten Aufwachphasen für Hunde nach Sevofluranmonoanästhesie (POLIS et al. 2001), daher kann davon ausgegangen werden, dass Metamizol die postanästhetische Periode nicht beeinflusst.

Die vorliegende Studie wurde an vierzehn Laborbeaglen durchgeführt. Die Beagle, die für die Ermittlung der nozizeptiven Schwellenwerte eingesetzt wurden, waren neun oder elf Jahre alt und könnten bereits als geriatrisch eingestuft werden. Die Hunde in der Gruppe zur MAC-Bestimmung waren im Mittel 21 Monate alt und somit als junge erwachsene Tiere zu beurteilen. Ein Einfluss des Alters auf die Studienergebnisse kann nicht ausgeschlossen werden. Für die MAC ist bekannt, dass sie mit steigendem Alter sinkt (GREGORY et al. 1969, STEVENS et al. 1973, KATOH & IKEDA 1992, NAKAJIMA et al. 1993, YAMASHITA et al. 2009). Für die

Bestimmung von nozizeptiven Schwellenwerten konnten keine Angaben zu möglicher Beeinflussung durch das Lebensalter ermittelt werden. Es kann diskutiert werden, ob eine Gruppe mit Tieren im mittleren Lebensalter oder aber eine gemischte Altersstruktur der Beagle für die Hundepopulation repräsentativere Ergebnisse hervorgebracht hätte. Sicherlich wäre auch die Verwendung derselben Tiere in beiden Versuchsaufbauten sinnvoll gewesen. Um die Belastung für den einzelnen Hund möglichst gering zu halten wurde hiervon allerdings Abstand genommen.

Es wurde nur eine Dosierung von 50 mg/kg Metamizol i.v. untersucht. Die Wiederholung der Versuche mit anderen Arzneimitteldosierungen wäre interessant bezüglich eines möglichen dosisabhängigen Effektes. Die gewählte Dosis von 50 mg/kg Metamizol i.v. stellt jedoch eine klinisch effektive und gebräuchliche Dosierung des Medikaments dar.

In der vorliegenden Studie wurden akute somatische Schmerzreize genutzt. Über andere Schmerzmodalitäten kann somit keine Aussage getroffen werden. Metamizol ist für seine gute viszerale Analgesie (LÖSCHER et al. 2006) bekannt, so dass mit einem viszeralem Schmerzmodell möglicherweise deutlichere Ergebnisse hätten erzielt werden können.

7.1 Ausblick

In der vorliegenden Arbeit konnten keine deutlichen perioperativen antinozizeptiven Wirkungen von Metamizol am Hundmodell gezeigt werden, die in ihrer Stärke der Wirkung eines Opioids entsprachen.

Im Nagermodell liegen Hinweise für Schnittpunkte der Wirkungsmechanismen von Metamizol und Opioiden vor (TORTORICI et al. 1996; VASQUEZ & VANEGAS 1999, TORTORICI & VANEGAS 2000; HERNÁNDEZ & VANEGAS 2001; TORTORICI et al. 2004; VAZQUEZ et al. 2005). Eine Evaluation möglicher synergistischer Effekte von Metamizol und Opioiden auch im Hund könnte in Zukunft interessante

Erkenntnisse zur Wirkung des Metamizols erbringen. Hieraus könnten für die tierärztliche Arbeit wertvolle neue Kombinationsmöglichkeiten von Analgetika hervorgehen.

8 Zusammenfassung

Alexandra Friederike Schütter

Einfluss von Metamizol auf die Minimal Alveoläre Konzentration (MAC) von Sevofluran und die kutane thermische und mechanische Nozizeption beim Beagle

Ziel der Studie war es die Stärke des akuten antinozizeptiven Effekts von Metamizol für den perioperativen Einsatz beim Hund zu evaluieren.

Zwei Gruppen mit jeweils 7 adulten Laborbeaglen wurden in einer randomisierten, verblindeten, Placebo-kontrollierten Studie im kompletten cross-over-Design untersucht.

Jedes Tier durchlief den Versuch unter 50 mg/kg Metamizol und Placebo intravenös.

Die MAC-Ermittlung erfolgte unter Sevofluranmonoanästhesie über die Bracketing-Methode mittels elektrischer Stimulation (50V, 50Hz, 10ms) am Vorderbein. Eine Basis MAC (BL) vor, sowie die MAC 1 und 4 Stunden nach Arzneimittelapplikation wurden bestimmt. Während der Anästhesie wurden Herzfrequenz, Blutdruck, Elektroenzephalogramm, Atemfrequenz, Körpertemperatur und inspiratorische sowie expiratorische Gase kontinuierlich überwacht und kontrolliert.

Zur Ermittlung der thermischen Reizschwelle (TT) wurde ein Heizelement seitlich an der Brustwand erwärmt und die Reaktionstemperatur erfasst. Die mechanische Stimulation (MT) erfolgte über drei Metallstifte, die mit steigender Kraft gegen ein Vorderbein gedrückt wurden. Messungen erfolgten vor und bis zu 24 Stunden nach Medikamentengabe.

Parametrische Daten wurden mittels Varianzanalyse für wiederholte Messungen und gepaartem t-Test analysiert. Für nichtparametrische Daten wurde der Friedman-Test verwendet. Das Signifikanzniveau lag für alle Messungen bei 5%.

Metamizol bewirkte keine signifikante Änderung der MAC im Vergleich zum Wert vor Medikamentenapplikation ($2,74 \pm 0,45$ Vol.% [BL]; $2,78 \pm 0,56$ Vol.% [1h]; $2,79 \pm$

0,51 Vol.% [4h]) oder Placebo ($2,79 \pm 0,48$ Vol.% [BL]; $2,86 \pm 0,48$ Vol.% [1h]; $2,88 \pm 0,42$ Vol.% [4h]). Metamizol erhöhte TT für 105 Min. ($49,3 \pm 2,1$ °C) und MT für 75 Min. ($12,7 \pm 4,97$ N), im Vergleich zum Ausgangswert ($46,5 \pm 2,1$ °C bzw. $7,9 \pm 1,77$ N). Die Behandlungsgruppen unterschieden sich jedoch nicht signifikant.

In der untersuchten Dosierung waren kein MAC-sparender Effekt und nur ein geringer und kurzer antinozizeptiver Effekt nach 50 mg/kg Metamizol i.v. beim Hund nachweisbar. Deshalb ist ein alleiniger Einsatz von Metamizol als Analgetikum im perioperativen Zeitraum als fraglich zu sehen.

9 Summary

Alexandra Friederike Schütter

Influence of metamizole on the minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane and on thermal and mechanical thresholds in beagle dogs

The aim of the study was to evaluate the magnitude of the acute antinociceptive effect of metamizole for the perioperative use in dogs.

Two groups of seven adult Beagle dogs were used in a randomised, blinded, controlled study with a cross-over design. Each dog passed through the experiments with metamizole 50 mg kg⁻¹ and with placebo intravenously.

The MAC for sevoflurane was determined using the bracketing technique and electrical stimulation (50V, 50Hz, 10ms) of a thoracic leg. Baseline MAC (BL) and 1hour and 4hours post treatment data were measured.

Thermal thresholds were determined by ramped contact heat at the thoracic wall. For mechanical stimulation, three pins were manually pressed against a thoracic leg with constantly rising force. Thresholds were determined pre and at predetermined time-points up to 24hours post treatment.

Parametric data were analyzed by analysis of variance for repeated measurements and paired t-test. Friedman test was used for nonparametric data. The level of significance for all calculations was set to be 5%.

Metamizole did not significantly change MAC of sevoflurane in dogs compared to baseline values (2.74 ± 0.45 Vol.% [BL]; 2.78 ± 0.56 Vol.% [1h]; 2.79 ± 0.42 Vol.% [4h]) and placebo (2.79 ± 0.48 Vol.% [BL]; 2.86 ± 0.48 Vol.% [1h]; 2.88 ± 0.42 Vol.% [4h]). Metamizole caused a mild but statistically significant rise in thermal threshold over 105 minutes (49.3 ± 2.1 °C) and for mechanical threshold over 75 minutes (12.7 ± 4.97 N) to baseline data (46.5 ± 2.1 °C respectively 7.9 ± 1.77 N). There were no significant differences between treatment groups.

Metamizole did not induce an anaesthetic sparing effect. In awake dogs metamizole induced only mild and short cutaneous antinociception. Therefore, metamizole as the sole analgesic drug in the perioperative period is not recommended.

10 Literaturverzeichnis

ABBOTT (2009):

SevoFlo: Gebrauchsinformation

ALVES, D. P. und I. D. G. DUARTE (2002):

Involvement of ATP – sensitive K⁺ channels in the peripheral antinociceptive effect induced by dipyrone

Eur J of Pharmacol 444, 47 – 52

ANIL, S. S., L. ANIL und J. DEEN (2002):

Challenges of pain assessment in domestic animals

JAVMA 220, 313 - 319

ANTOGNINI, J. F und K. BERG (1995):

Cardiovascular response to noxious stimuli during isoflurane anesthesia are minimally affected by anesthetic action in the brain

Anesth Analg 81, 843 - 848

AQUIRRE - BANUELOS, P. und V. GRANADOS – SOTO (1999):

Evidence for a peripheral mechanism of action for the potentiation of the antinociceptive effect of morphine by dipyrone

J Pharmacol Toxicol 42, 79 – 85

BATESON, P. (1991):

Assessment of pain in animals

Anim. Behav. 42, 827 – 839

BAUMGARTNER, C., H. KOENIGHAUS, J. K. EBNER, J. HENKE, T. SCHUSTER und W. D. ERHARDT (2009):

Cardiovascular effects of dipyrone and propofol on hemodynamic function in rabbits

AJVR 70, 1407 - 1415

BAUMGARTNER, C., H. KOENIGHAUS, J. EBNER, J. HENKE, T. SCHUSTER und W. ERHARDT (2011):

Comparison of dipyrone/ propofol versus fentanyl/ propofol anaesthesia during surgery in rabbits

Lab Anim 45, 38 – 44

BEDNARSKI, R. M. (2007):

Dogs and cats

In: W. J. TRANQUILLI, J. C. THURMON und K. A. GRIMM:

Lumb & Jones` : Veterinary Anesthesia and Analgesia

4th Edition, Blackwell Publishing, 705 - 715

BEIRITH, A., A. R. S. SANTOS, A. L. S. RODRIQUES, T. B. CRECZYNSKI – PASA und J. B. CALIXTO (1998):

Spinal and supraspinal antinociceptive action of dipyrone in formalin, capsaicin and glutamate tests. Study of the mechanism of action

Eur J of Pharmacol 345, 233 – 245

BENITO, J., D. AGUADO, M. B. ABREU, J. GARCÍA – FERÀNDEZ und I. A. GÒMEZ DE SEGURA (2010):

Remifentanil and cyclooxygenase inhibitors interactions in the minimum alveolar concentration of sevoflurane in the rat

Br J of Anaesth 105, 810 – 817

BERNARD, J – M., M – F. DOURSOUT, P. WOUTERS, C. J. HARTLEY, R. G. MERIN und J. E. CHELLY (1992):

Effects of sevoflurane and isoflurane on hepatic circulation in the chronically instrumented dog

Anesth 77, 541 - 544

BIANCHI, C. und J. FRANCESCHINI (1954):

Experimental observations on haffner's method for testing analgesic drugs

Br J Pharmacol 9, 280 – 284

BISCHOFF, P. (1994):

Perioperatives EEG – Monitoring: Untersuchungen zur elektrophysiologischen Arousal – Mechanismen

Anästh Intensivmed Notfallmed Schmerz 29, 322 - 329

BRUNE, K. und R. LANZ (1985):

100 Jahre Pyrazolone: Eine Bestandsaufnahme

Urban & Schwarzenberg, 3 - 11

CAMPOS, C., R. DE GREGORIO R. GARCÍA – NIETO, F. GAGO, P. ORITZ und S. ALEMANY (1999):

Regulation of cyclooxygenase activity by metamizol

Eur J of Pharmacol 378, 339 - 347

CARLSSON, K. – H., J. HELMREICH und I. JURNA (1986):

Activation of inhibition from the periaqueductal grey matter mediates central analgesic effect of metamizol (dipyrone)

Pain 27, 373 – 390

CARLSSON, K. – H. und I. JURNA (1987):

The role of descending inhibition in the antinociceptive effects of the pyrazolone derivatives, metamizol (dipyrone) and aminophenazone („pyramidon“)

Naunyn – Schmiedeberg´s Arch Pharmacol 335, 154 - 159

CHANDRASEKHARAN, N. V., H. DAI, L. TUREPU ROOS, N. K. EVANSON, J. TOMSIK und T. S. ELTON (2002):

COX – 3, a cyclooxygenase – 1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/ antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression

Pharmacol 99, 13926 – 13931

CHAPARRO, L. E., W. LEZCANO, H. ALVAREZ und W. JOAQUI (2011):

Analgesic effectiveness of dipyrone (metamizol) for postoperative pain after herniorrhaphy: a randomized, double blind, dose response study

Pain Pr 12, 142 - 147

CHRIST, O., H – M. KELLNER, G. ROSS, W. RUPP und A. SCHWARZ (1973):

Biopharmazeutische und pharmakokinetische Untersuchungen nach Gabe von Metamizol – 14C (Novalgin®14C) an Ratte, Hund und Mensch

Arzneim. – Forsch. 23, 1760 - 1767

CP – PHARMA (2005):

Novacen: Gebrauchsinformation

CREDIE, R. G., F. J. T. NETO, T. H. FERREIRA, A. J. A. AGUIAR, F. C. RESTITUTTI und J. E. CORRENTE (2010):

Effects of methadone on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs

Vet Anaesth and Analg 37, 240 - 249

CULLEN, D. J. und E. I. EGER (1971):

The effect of extreme hypocapnia on the anaesthetic requirement (MAC) of dogs

Brit J Anaesth 43, 339 – 343

DELGADO – HERRERA, L., R. D. OSTROFF und S. A. ROGERS (2001):

Sevoflurane: approaching the ideal inhalational anesthetic a pharmacologic, pharmacoeconomic, and clinical review

CNS Drug Reviews 7, 48 - 120

DIXON, M. J., S. A. ROBERTSON und P. M. TAYLOR (2002):

A thermal threshold testing device for evaluation of analgesics in cats

Res in Vet Sci 72, 205 - 210

DIXON, M. J., P. M. TAYLOR, P. V. M. STEAGALL, J. T. BRONDANI und S. P. L. LUNA (2007):

Development of a pressure nociceptive threshold testing device for evaluation of analgesics in cats

Res in Vet Sci 82, 85 - 92

DIXON, M. J., P. M. TAYLOR, M. V. HOFFMANN, S. B. R. KÄSTNER und J. MURRELL (2010):

A small, silent, low friction, linear actuator for mechanical nociceptive testing in veterinary research

Lab Anim 44, 247 – 253

DOCQUIER, M.-A., P. LAVAND'HOMME, C. LEDERMANN, V. COLLET und M. DE KOCK (2003):

Can determining the minimum alveolar anesthetic concentration of volatile anesthetic be used as an objective tool to assess antinociception in animals?

Anesth Analg 97, 1033 – 1039

DWYER, R. C., I. J. RAMPIL, E. I. EGER und H. L. BENNETT (1994):

The electroencephalogram does not predict depth of isoflurane anesthesia

Anesth 81, 403 - 409

EISELE, J. H., E. I. EGER und M. MUALLEM (1967):

Narcotic properties of carbon dioxide in the dog

Anesth 28, 856 - 865

EGER, E. I., L. J. SAIDMAN und B. BRANDSTATER (1965a):

Minimum alveolar anesthetic concentration: a standard of anesthetic potency

Anesth 26, 756 – 763

EGER, E. I., L. J. SAIDMAN und B. BRANDSTATER (1965b):

Temperature dependence of halothane and cyclopropane anesthesia in dogs: correlation with some theories of anesthetic action

Anesth 26, 764 - 770

EGER, E. I. (2001):

Age, minimum alveolar anesthetic concentration, and minimum alveolar anesthetic concentration – awake

Anesth Analg 93, 947 - 953

ESCOBAR, A., B.H. PYPENDOP, K. T. SIAO, S. D. STANLEY und J. E. ILKIW (2011):

Effect of dexmedetomidine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in cats

J vet Pharmacol Therap 35, 163 - 168

FANG, Z. X. und E. I. EGER (1995):

Factors affecting the concentration of compound A resulting from degradation of sevoflurane by soda lime or Baralyme® in a standard anesthetic circuit

Anesth Analg 81, 564 - 568

FANG, Z. X., L. KANDEL, M. J. LASTER, P. IONESCU und E. I. EGER (1996):

Factors affecting production of compound A from the interaction of sevoflurane with Baralyme® and soda lime

Anesth Analg 82; 775 - 781

FERREIRA, T. H., E. P. STEFFEY, K. R. MAMA, M. L. REZENDE und A. J. A. AGUIAR (2011):

Determination of the sevoflurane sparing effect of methadone in cats

Vet Anaesth Analg 38, 310 – 319

GALLOWAY, D. S., J. C. H. KO, H. FULTON REAUGH, R. E. MANDSAGER, M. E. PAYTON, T. INOUE und E. PORTILLO (2004):

Anesthetic indices of sevoflurane and isoflurane in unpremedicated dogs

JAVMA 225, 700 - 704

GREGORY, G. A., E. I. EGER und E. S. MUNSON (1969):

The relationship between age and halothane requirement in man

Anesth 30, 488 - 491

GULMEZ, S. E., H. GURDAL und F. C. TULUNAY (2006):

Airway smooth muscle relaxations induced by dipyrone

Pharmacol 78, 202 – 208

GULMEZ, S. E., G. CELIK, Z. MISIRLIGIL und F. C. TULUNAY (2007):

Dipyron improves small airway function in asthmatic patients with moderate obstruction

J Investig Allergol Clin Immunol 17, 242 – 248

HAGA, H. A., A. TEVIK und H. MOERCH (2001):

Electroencephalographic and cardiovascular indicators of nociception during isoflurane anaesthesia in pigs

Vet Anaesth Analg 28, 126 – 131

HAITJEMA, H. und L. K. CULLEN (2001):

Clinical experience with sevoflurane in dogs

Aust Vet J 79, 339 - 341

HARA, T., M. FUKUSAKI, T. NAKAMURA und K. SUMIKAWA (1998):

Renal function in patients during and after hypotensive anesthesia with sevoflurane

J of Clin Anesth 10, 539 - 545

HARDEY, J. D., H. G. WOLFF und H. GOODELL (1940):

Studies on pain: a new method for measuring pain threshold: observations on spatial summation of pain

J Clin Invest 19. 649 – 657

HARGREAVES, K., R. DUBNER, F. BROWN, C. FLORES und J. JORIS (1988):

A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia

Pain 32, 77 – 88

HASKINS, S. C. (2007):

Monitoring anesthetized patients

In: W. J. TRANQUILLI, J. C. THURMON und K. A. GRIMM:

Lumb & Jones` : Veterinary Anesthesia and Analgesia

4th Edition, Blackwell Publishing, 533 - 559

HEDENMALM, K. und O. SPIGSET (2002):

Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyron (metamizole)

Eur J Clin Pharmacol 58, 265 - 274

HERBERT, M. K., R. WEIS, P. HOLZER und N. ROEWER (2005):

Peristaltic in the guinea pig small intestine in vitro is impaired by acetaminophen but not aspirin and dipyron

Anesth Analg 100, 120 - 127

HERNÁNDEZ, N. und H. VANEGAS (2001):

Antinociception induced by PAG – microinjected dipyron (metamizol) in rats: involvement of spinal endogenous opioids

Brain Res 896, 175 – 178

HOFFMANN, M. V. (2010):

Adaptation zweier an Katzen evaluierter Schmerztests (mechanisch und thermisch) an den Hund und deren Evaluierung mittels zweier Opiode und eines NSAID

Dissertation, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover

HOFFMANN, M. V., S. B. R. KÄSTNER, M. KIETZMANN and S. KRAMER (2012):

Contact heat thermal threshold testing in beagle dogs: baseline reproducibility and teh effect of acepromazine, levomethadone and fenpipramide

BMC Vet Res 8, 206 – 212

HOFMEISTER, E. H., B. M. BRAINARD, L. M. SAMS, D. A. ALLMAN und A. M. CRUSE (2008):

Evaluation of induction characteristics and hypnotic potency of isoflurane and sevoflurane in healthy dogs

AJVR 69, 451 - 456

IMAGAWA, V. H., D. T. FANONI, A. C. TATARUNAS, S. MASTROCINQUE, T. F. ALMEIDA, F. FERREIRA und I. P. POSSO (2011):

The use of different doses of metamizole for post-operative analgesia in dogs

Vet Anaesth Analg 38, 385 – 393

JINDAL, P., G. KHURANA, D. OBEROI und J. P. SHARMA (2012):

Recovery profile and emergence delirium following sevoflurane and isoflurane anesthesia in children posted for cleft lip surgery

Me. J. Anesth. 21, 679 - 684

JINKS, S. L., C. L. DOMINGUEZ und J. F. ANTOGNINI (2005):

Drastic decrease in isoflurane minimum alveolar concentration and limb movement forces after thoracic spinal cooling and chronic spinal transection in rats

Anesth 102, 624 - 632

JINKS, S. L., M. BRAVO und S. G. HAYES (2008):

Volatile anesthetic effects on midbrain – elicited locomotion suggest that the locomotor network in the ventral spinal cord is the primary site for immobility

Anesth 108, 1016 - 1024

JINKS, S. L., M. BRAVO, O. SATTER und Y – M. CHAN (2010):

Brainstem regions affecting minimum alveolar concentration and movement pattern during isoflurane anesthesia

Anesth 112, 316 – 324

JOHNSON, R. A., E. STRILER, D. C. SAWYER und D. B. BRUNSEN (1998):

Comparison of isoflurane with sevoflurane for anesthesia induction and recovery in adult dogs

AJVR 59, 478 - 481

JONES, S. L. (1996):

Dipyrone into the nucleus raphe magnus inhibits the rat nociceptive tail – flick reflex

Eur J of Pharmacol 318, 37 – 40

KATHO, T. und K. IKEDA (1992):

Minimum alveolar concentration of sevoflurane in children

Br J of Anaesth 68, 139 – 141

KING, B. S. und I. J. RAMPIL (1994):

Anesthetic depression of spinal motor neurons may contribute to lack of movement in response to noxious stimuli

Anesth 81, 1484 - 1492

KO, J. C. H., D. N. LANGE, R. E. MANDSAGER, M. E. PAYTON, C. BOWEN, A. KAMATA und W – C. KUO (2000):

Effects of butorphanol and carprofen on the minimal alveolar concentration of isoflurane in dogs

JAVMA 217, 1025 - 1028

KRAMER, M. (1980):

Chronic toxicity of pyroazolones: the problem of nitrosation

Br. J. clin. Pharmac. 10, 313 – 317

LAPIN, S. L., S. M. AUDEN, L. J. GOLDSMITH und A.-M. REYNOLDS (1999):

Effects of sevoflurane anaesthesia on recovery in children: a comparison with halothane

Paed Anaesth 9, 299 - 304

LASTER, M. J., J. LIU, E. I. EGER und S. TAHERI (1993):

Electrical Stimulation as a substitute for the tail clamp in the determination of minimum alveolar concentration

Anesth Analg 76, 1310 – 1312

LE BARS, D., M. GOZARIU und S. W. CADDEN (2001):

Animal models of nociception

Pharmacol Rev 53, 597 – 652

LERCHE, P. und W. W. MUIR (2006):

Effect of medetomidine on respiration and minimum alveolar concentration in halothane- and isoflurane- anesthetized dogs

AJVR 67, 782 - 788

LEVY, M., D. FLUSSER, E. YLBER – KATZ und L. GRANIT (1984):

Plasma kinetics of dipyrone metabolites in rapid and slow acetylators

Eur J Clin Pharmacol 27, 453 – 458

LEVY, M., E. ZYLBER – KATZ und B. ROSENKRANZ (1995):

Clinical pharmacokinetics of dipyron and its metabolites

Clin Pharmacokin 28, 216 – 234

LIJINSKY, W. und M. GREENBLATT (1972):

Carcinogen dimethylnirosamine produced in vivo from nitrite and aminopyrine

Nat New Biol 236, 177 – 178

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

Analgetika in: Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren

7. Auflage, Parey/ MVS Medizinverlage Stuttgart GmbH & Co. KG

LORENZETTI, B. B. und S. H. FERREIRA (1985):

Mode of analgesic action of dipyron: direct antagonism of inflammatory hyperalgesia

Eur J of Pharmacol 114, 375 – 381

LOSCAR, M. und P. CONZEN (2004):

Volatile Anästhetika

Anästh 53, 183 – 197

MATTHEWS, N. S. (2007):

Inhalant anaesthetics

In: C. SEYMOUR und T. DUKE – NOVAKOVSKI: BSAVA Manual of canine and feline anaesthesia and analgesia

2nd Edition, BSAVA, 150 - 155

MAZE, M. M. B., R. G. VICKERY, S. C. MERLONE und D. M. GABA (1988):

Anesthetic and hemodynamic effects of the alpha 2 – adrenergic agonist, azepexole, in isoflurane - anesthetized dogs

Anesth 68, 689 - 694

MERKEL, G. und E. I. EGER (1963):

A comparative study of halothane and halopropane anesthesia: including method for determining equipotency

Anesth 24, 346 – 357

MILLETTE, V. M., P. V. M. STEAGALL, T. DUKE – NOVAKOVSKI und A. LIVINGSTON (2008):

Effects of meperidine or saline on thermal, mechanical and electrical nociceptive thresholds in cats

Vet Anaesth and Analg 35, 543 – 547

MORIO, M., K. FUJII, N. SATHO, M. IMAI, U. KAWAKAMI, T. MIZUNO, Y. KAWAI, Y. OGASAWARA, T. TAMURA, A. NEGISHI, Y. KUMAGAI und T. KAWAI (1992):

Reaction of sevoflurane and its degradation products with soda lime

Anesth 77, 1155 – 1164

MUKHERJEE, A. und S. SOOD (1980):

A controlled evaluation of orally administered aspirin, dipyron and placebo in patients with post – operative pain

Cur Med Res Opi 6, 619 – 623

MUTHO, T., R. NISHIMURA, H. KIM, S. MATSUNAGA, T. KADOSAWA, M. MOCHIZUKI und N. SASAKI (1995):

Rapid inhalation induction of anesthesia by halothane, enflurane, isoflurane and sevoflurane and their cardiopulmonary effects in dogs

J Vet Med Sci 57, 1007 - 1013

NAKAJIMA, R., Y. NAKAJIMA und K. IKEDA (1993):

Minimum alveolar concentration of sevoflurane in elderly patients

Br J of Anaesth 70, 273 – 275

NEUGEBAUR, V., H. – G. SCHAIBLE, X. HE, T. LÜCKE, P. GÜNDLING und R. F. SCHMIDT (1994):

Electrophysiological evidence for a spinal antinociceptive action of dipyrone

Agents Act 41, 62 - 70

NOLAN, A., A. LIVINGSTON, R. MORRIS und A. WATERMANN (1987):

Techniques for comparison of thermal and mechanical nociceptive stimuli in the sheep

J of Pharmacol Meth 17, 39 – 49

OTTO; K. A. und P. MALLY (2003):

Noxious stimulation during orthopaedic surgery results in EEG “arousal” or “paradoxical arousal” reaction in isoflurane – anaesthetised sheep

Res Vet Sci 75, 103 – 112

OTTO, K. A. (2008):

EEG power spectrum analysis for monitoring depth of anaesthesia during experimental surgery

Lab Anim 42, 45 – 61

PICARD, V., L. DUMONT und M. PELLEGRINI (2000):

Quality of recovery in children: sevoflurane versus propofol

Acta Anaesthesiol Scand 44, 307 - 310

PIERRE, S. C., R. SCHMIDT, C. BRENNEIS, M. MICHAILIS, G. GEISLINGER und K. SCHOLICH (2007):

Inhibition of cyclooxygenases by dipyrone

Br J of Pharmacol 151, 494 – 503

POLIS, I., F. GASTHUYS, L. VAN HAM und H. LAEVENS (2001):

Recovery times and evaluation of clinical hemodynamic parameters of sevoflurane, isoflurane and halothane anaesthesia in mongrel dogs

J Vet Med 48, 401 - 411

QUASHA, A. L., E. I. EGER und J. H. TINKER (1980):

Determination and applications of MAC

Anesth 53, 315 – 334

RAMABADRAN, K. und M. BANSINATH (1986):

A critical Analysis of the experimental evaluation of nociceptive reactions in animals

Pharmac Res 3, 263 - 270

RAMPIL, I. J., P. MASON und H. SINGH (1993):

Anesthetic potency (MAC) is independent of forebrain structures in the rat

Anesth 78, 707 - 712

RAMPIL, I. J. (1994):

Anesthetic potency is not altered after hypothermic spinal cord transaction in rats

Anesth 80, 606 – 610

RAMPIL, I. J. und B. S. KING (1996):

Volatile anesthetics depress spinal motor neurons

Anesth 85, 129 – 13

REGAN, M. J. und E. I. EGER (1967):

Effect of hypothermia in dogs on anesthetizing and apneic doses of inhalation agents: determination of the anesthetic index (apnea/ MAC)

Anesth 28, 689 - 700

REZENDE, R. M., D. S. FRANCA, G. B. MENEZES, W. G. P. DOS REIS, Y. S. BAKHLE und J. N. FRANCISCHI (2008)

Different mechanisms underlie the analgesic actions of paracetamol and dipyron in a rat model of inflammatory pain

Br J of Pharmacol 153, 760 – 768

RICHTER, T., K. PIEPER, J. HENKE, W. ERHARDT und U. MATIS (2007):

Intraoperative analgesia in dogs with metamizole and/ or fentanyl for hip replacement

Proceedings AVA/ ECVAA Meeting Leipzig, 53

ROBERTSON, S. A., P. M. TAYLOR, B. D. X. LASCELLES und M. J. DIXON (2003):

Changes in thermal threshold response in eight cats after administration of buprenorphine, butorphanol and morphin

Vet Rec 153, 462 - 465

ROGOSCH, T., C. SINNING, A. PODLEWSKI, B. WATZER, J. SCHLOSBERG, A. H. LICHTMAN, M. G. CASCIO, T. BRISOGNO, V. DI MARZO, R. NÜSING und P. IMMING (2012):

Novel bioactive metabolites of dipyrone (metamizol)

Bio & Med Chem 20, 101 – 107

ROIZEN, M. F., R. W. HERRIGAN und B. M. FRAZER (1981):

Anesthetic doses blocking adrenergic (stress) and cardiovascular response to incision: MAC BAR

Anesth 54, 390 - 398

ROLLMANN, A. (2011):

Überprüfung der analgetischen Potenz verschiedener Dosierungen von Butorphanol und Buprenorphin nach intravenöser Applikation beim Hund anhand eines thermischen und mechanischen Schmerztests

Dissertation, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover

SAIDMAN, L. J. und E. I. EGER (1964):

Effect of nitrous oxide and of narcotic premedication on the alveolar concentration of halothane required for anesthesia

Anesth 25, 302 – 306

SANOFI - AVENTIS (2007):

Novalgine®: Gebrauchsinformation: Information für den Anwender

SHELLER, M. S., K. NAKAKIMURA, J. E. FLEISCHER und M. H. ZORNOW (1990):

Cerebral effects of sevoflurane in the dog: comparison with isoflurane and enflurane

Br J of Anaesth 65, 38 - 392

SCHMIDT, G. N., J. MÜLLER und P. BISCHOFF (2008):

Messung der Narkosetiefe

Anästh 57, 9 - 36

SEDDIGHI, M. R., C. M. EGGER, B. W. ROHRBACH, S. K. COX und T. J. DOHERTY (2009):

Effects of tramadol on the minimum alveolar concentration of sevoflurane in dogs

Vet Anaesth Analg 36, 334 - 340

SHIMADA, S. G., I. G. OTTERNESS und J. T. STITT (1994):

A study of the mechanism of action of the mild analgesic dipyrone

Agents Act 41, 188 – 192

SLINGSBY, L. S., P. M. TAYLOR und A. E. WATERMAN – PEARSON (2006):

Effects of two doses of buprenorphine four or six hours apart on nociceptive thresholds, pain and sedation in dogs after castration

Vet Rec 156, 705 -711

SONNER, J. M. (2002):

Issues in the design and interpretation of minimum alveolar anesthetic concentration (MAC) studies

Anesth Analg 95, 609 – 614

STEAGALL P. V. M., P. CARNICELLI, P. M. TAYLOR, S. P. L. LUNA, M. DIXON und T. H. FERREIRA (2006):

Effects of subcutaneous methadone, morphine, buprenorphine or saline on thermal and pressure thresholds in cats

J vet Pharmacol Therap 29, 531 - 537

STEAGALL, P. V. M., P. M. TAYLOR, J. T. BRONDANI, S. P. L. LUNA, M. J. DIXON und T. H. FERREIRA (2007):

Effects of buprenorphine, carprofen and saline on thermal and mechanical nociceptive thresholds in cats

Vet Anaesth Analg 34, 344 - 350

STEFFEN, P., W. SEELING, R. KUNZ, I. SCHUMACHER und M. GEORGIEFF (1997):

Postoperative Analgesie nach endoskopischen abdominalen Operationen

Chir 68, 806 – 810

STEFFEY, E. P. und K. R. MAMA (2007):

Inhalation Anesthetics

In: W. J. TRANQUILLI, J. C. THURMON und K. A. GRIMM:

Lumb & Jones` : Veterinary Anesthesia and Analgesia

4th Edition, Blackwell Publishing, 355 - 393

STEVENS, W. C., W. M. DOLAN, R. T. GIBBONS, A. WHITE, E. I. EGER, R. D. MILLER, R. H. DE JONG und R. M. ELASHOFF (1973):

Minimum alveolar concentration (MAC) of isoflurane with and without nitrous oxide in patients of various ages

Anesth 42, 197 – 200

STRUM, D. P. und E. I. EGER (1994):

The degradation, absorption, and solubility of volatile anesthetics in soda lime depend on water content

Anesth Analg 78, 340 - 348

TACKE, S., J. HENKE und W. ERHARDT (2008):

Schmerztherapie mit Metamizol: Literaturübersicht und eigene klinische Erfahrungen

Tierärztl Prax 36, 19 – 25

THE EUROPEAN AGENCY FOR THE EVALUATION OF MEDICINAL PRODUCTS (2003):

Metamizole: Summary Report (2)

TORTORICI, V und H. VANEGAS (1994):

Putative role of medullary off – and on – cells in the aninociception produced by dipyrone (metamizol) administered systemically or microinjected into PAG

Pain 57, 197 - 205

TORTORICI, V., E. VÁSQUEZ und H. VANEGAS (1996):

Naloxone partial reversal of the aninociception produced by dipyrone microinjected into the periaqueductal gray of rats. Possible involvement of medullary off – an on – cells

Brain Res 725, 106 - 110

TORTORICI, V. und H. VANEGAS (2000):

Opioid tolerance induced by metamizol (dipyrone) microinjections into the periaqueductal grey of rats

Eur J of Neurosc 12, 4074 – 4080

TORTORICI, V., L. NOGUEIRA, Y. APONTE und H. VANEGAS (2004)

Involvement of cholecystokinin in the opioid tolerance induced by dipyrone (metamizol) microinjections into the periaqueductal gray matter of rats

Pain 112, 113 – 120

VALVERDE, A., T. E. MOREY, J. HERNÁNDEZ und W. DAVIES (2003):

Validation of several types of noxious stimuli for use in determining the minimum alveolar concentration for inhalation anesthetics in dogs and rabbits

AJVR 64, 957 - 962

VANEGAS, H., V. TORTORICI, A. EBLEN – ZAJJUR und E. VÁSQUEZ (1997):

PAG – microinjected dipyrone (metamizol) inhibits responses of spinal dorsal horn neurons to natural noxious stimulation in rats

Brain Res 759, 171 – 174

VASQUEZ, E. und H. VANEGAS (2000):

The antinociceptive effect of PAG – microinjected dipyrone in rats is mediated by endogenous opioids of the rostral ventromedial medulla

Brain Res 854, 249 – 252

VAZQUEZ, E., N. HERNANDEZ, W. ESCOBAR und H. VANEGAS (2005):

Antinociception induced by intravenous dipyrone (metamizol) upon dorsal neurons: involvement of endogenous opioids at the periaqueductal gray matter, the nucleus raphe magnus, and the spinal cord in rats

Brain Res 1048, 211 – 217

VEYCKEMANS, F. (2001):

Excitation phenoma during sevoflurane anaesthesia in children

Cur Opin in Anaesth 14, 339 - 343

WILSON, J., T. J. DOHERTY, C. M. EGGER, A. FIDLER, S. COX und B. ROHRBACH (2008):

Effects of intravenous lidocaine, ketamine, and the combination on the minimum alveolar concentration of sevofluran in dogs

Vet Anaesth Analg 35, 289 – 296

WELSH, E. M. und A. M. NOLAN (1995):

Effect of flunixin meglumine on the thresholds to mechanical stimulation in healthy and lame sheep

Res in Vet Sci 58, 61 – 66

WOODBIDGE P. D. (1957):

Changing concepts concerning depth of anesthesia

Anesth 18, 536 - 550

YAMASHITA, K., Y. OKANO, M. YAMASHITA, M. A. UMAR, T. KUSHIRO und W. W. MUIR (2008):

Effects of carprofen and meloxicam with or without butorphanol on the minimum alveolar concentration of sevoflurane in dogs

J Vet Med Sci 70, 29 – 35

YAMASHITA, K., Y. IWASAKI, M. A. UMAR und T. ITAMI (2009):

Effect of age on minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane in dogs

J Vet Med Sci 71, 1509 – 1512

ZIMMERMANN, M. (1983):

Ethical guidelines for investigations of experimental pain in conscious animals

Pain 16, 109 - 110

ZYLBER – KATZ, E., L. GRANIT und M. LEVY (1992):

Formation and excretion of dipyron metabolites in man

Eur J Clin Pharmacol 42, 187 - 191

ZYLBER – KATZ, E., L. GRANIT und M. LEVY (1985):

Plasma Protein Binding of Dipyron Metabolites in Man

Eur J Clin Pharmacol 29, 67 - 71

11 Danksagung

Mein ganz herzlicher und großer Dank gilt Prof. Dr. S. B. R. Kästner, die durch die Überlassung dieses interessanten Themas und ihre stets engagierte, kompetente, freundliche und zügige Unterstützung diese Arbeit ermöglicht hat.

Bei der Klinikleitung der Klinik für Kleintiere möchte ich mich dafür bedanken, dass die experimentellen Untersuchungen in der Klinik für Kleintiere durchgeführt werden konnten und die Beagle erst nach meiner Studie in private Hände vermittelt wurden.

Weiterhin danke ich den Mitarbeitern des Institutes für Parasitologie, besonders Dr. C. Böhm für die Bereitstellung der Hunde. Den Tierpflegern des Institutes danke ich für die flexible und gute Zusammenarbeit und besonders dafür, dass sie es mir ermöglicht haben die Studie auch am Wochenende durch zu führen.

Bei dem Team der Bildgebung möchte ich mich für ihre Unterstützung und Gesellschaft bedanken.

Dem Team der Neurologie danke ich für die Nutzung des Elektrodiagnostik Raumes.

Prof. Dr. W. Bäumer danke ich für die Hilfe bei der Suche einer Studie zu pharmakokinetischen Daten von Metamizol im Hund.

Mein Dank gilt Anne R., Anne V. und Julia S. für ihre Erklärungen und Hilfe zu den Messtechniken.

Bei Carina und Judith bedanke ich mich ganz herzlich für ihre stetige Unterstützung und ihre Motivationskünste.

Dem Team der Anästhesie danke ich für die gute und herzliche Zusammenarbeit, die konstruktive Kritik, ihre motivierenden Worte und ihre Unterstützung. Britta danke ich besonders für die flexible Gestaltung des Dienstplanes gerade während der Versuchsphase, ohne die ich weit länger für den praktischen Teil der Arbeit benötigt hätte.

Vielen Dank allen weiteren Mitarbeitern der Klinik und Studenten, die mir während der Voruntersuchungen und Versuche geholfen haben.