

Tierärztliche Hochschule Hannover

**Kurz- und langfristige Effekte von Carprofen
in Kombination mit einer Isofluran-Inhalationsnarkose
zur Nabeloperation beim Kalb**

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

vorgelegt von
Ilka Schulze
Salzwedel

Hannover 2009

Wissenschaftliche Betreuung: Univ.-Prof. Dr. J. Rehage
Klinik für Rinder

1. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. J. Rehage

2. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. M. Kietzmann

Tag der mündlichen Prüfung: 16. November 2009

Gefördert von Pfizer GmbH Tiergesundheit, Karlsruhe.

**Annegret, Wilhelm, Stefanie und Laura
in Dankbarkeit gewidmet**

INHALTSVERZEICHNIS

1.	EINLEITUNG	11
2.	LITERATURÜBERSICHT	13
2.1.	Schmerz	13
2.2.	Pathophysiologie des Schmerzes.....	13
2.2.1.	Periphere Sensibilisierung	15
2.2.2.	Zentrale Sensibilisierung	15
2.3.	Schmerzempfinden bei Neugeborenen	16
2.4.	Einfluss von Schmerz auf den Organismus	18
2.5.	Präventive und multimodale Schmerztherapie	20
2.5.1.	Xylazin und Ketamin	22
2.5.2.	Isofluran (ISO)	24
2.5.3.	Lokalanästhesie.....	25
2.5.4.	Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID).....	25
2.5.4.1.	Carprofen.....	26
2.5.4.2.	Unerwünschte Wirkungen von Carprofen	27
2.6.	Intraoperative Überwachung und Schmerzerkennung.....	28
2.7.	Postoperative Schmerzerkennung.....	29
2.7.1.	Objektive Schmerzparameter	29
2.7.2.	Subjektive Schmerzparameter.....	31
2.7.3.	Schmerzbeurteilungssysteme.....	33
3.	KAPITEL 1: Effekte einer präventiven Carprofenapplikation während einer Nabeloperation beim Kalb unter Isofluran-Inhalationsnarkose mit Lokalanästhesie.....	35
3.1.	Zusammenfassung	35
3.2.	Einleitung.....	36
3.3.	Material und Methoden	37
3.3.1.	Tiere	37
3.3.2.	Studiendesign und Instrumentalisierung.....	38
3.3.3.	Messung der Analgesie und des Isofluranverbrauches	40

3.3.4.	Messung der endokrin-metabolischen Parameter	41
3.3.5.	Messung der kardiorespiratorischen Parameter	41
3.3.6.	statistische Auswertung	43
3.4.	Ergebnisse.....	43
3.4.1.	Analgesie und Isofluranverbrauch	43
3.4.2.	Endokrin-metabolische Messungen.....	44
3.4.3.	Kardiorespiratorische Messungen	46
3.5.	Diskussion	50
4.	KAPITEL 2: Einfluss von Carprofen auf die postoperative Entwicklung von Kälbern nach einer Nabeloperation	57
4.1.	Zusammenfassung	57
4.2.	Einleitung.....	58
4.3.	Material und Methoden	61
4.3.1.	Tiere	61
4.3.2.	Studiendesign und Behandlungen	61
4.3.3.	Produktivität.....	62
4.3.4.	Schmerzbeurteilung.....	62
4.3.5.	Verhaltensbeobachtung.....	62
4.3.6.	Reaktion auf lokale Palpation	64
4.3.7.	Endokrin-metabolische Blutuntersuchungen	65
4.3.8.	Alteration der Magen- und Dünndarmschleimhaut.....	65
4.3.9.	Statistische Auswertung	65
4.4.	Ergebnisse.....	66
4.4.1.	Produktivität.....	66
4.4.2.	Multiple pain and discomfort scale (MPDS)	67
4.4.3.	Verhaltensbeobachtungen.....	67
4.4.4.	Reaktion auf lokale Palpation	69
4.4.5.	Endokrin-metabolische Blutuntersuchungen	70
4.4.6.	Atemfrequenz, Herzfrequenz, Körpertemperatur.....	71
4.4.7.	Alteration der Magen- und Dünndarmschleimhaut.....	72
4.5.	Diskussion	72

5.	SCHLUSSBETRACHTUNG.....	79
6.	ZUSAMMENFASSUNG.....	83
7.	SUMMARY	85
8.	LITERATURVERZEICHNIS.....	87
9.	TABELLENVERZEICHNIS	111
10.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	112

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	Abbildungen
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AD	Außendurchmesser
ADH	Antidiuretisches Hormon
AMV	Atemminutenvolumen
AUC	Area under the curve
BE	Basenüberschuss (Base excess)
C	Carprofen
°C	Grad Celsius
CGRP	Calcitonin Gene-Related Peptide
CI	Herzindex (cardiac index)
cm	Zentimeter
CO	Herzminutenvolumen (cardiac output)
COX	Cyclooxygenase
d	Tag
ER	Sauerstoffextraktionsrate (O ₂ extraction ratio)
etCO ₂	Expiratorische Kohlendioxidkonzentration
etISO	Expiratorische Isoflurankonzentration
g	Gramm
GH	Wachstumshormon
h	Stunden
H ⁺ -Ionen	Wasserstoffionen
HCO ₃	Standard-Bikarbonatgehalt
HPA	hypothalamo-hypophysär-andrenerges System
HR	Herzfrequenz (heart rate)
ID	Innendurchmesser
I.E.	internationale Einheit
IM	intramuskulär
ISO	Isofluran

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

IV	intravenös
K	Kontrolle
K ⁺ -Ionen	Kaliumionen
kg	Kilogramm
KGW	Körpergewicht
kPa	Kilopascal
L	Liter
MAP	arterieller Mitteldruck (mean systemic arterial pressure)
MCVP	zentralvenöser Mitteldruck (mean central venous pressure)
ME	umsetzbare Energie
mg	Milligramm
min	Minute
MJ	Megajoule
mL	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
MPAP	pulmonalerarterieller Mitteldruck (mean pulmonary artery pressure)
MPDS	multifaktorielle Schmerzskala (multiple pain and discomfort scale)
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
µg	Mykrogramm
<i>n</i>	Anzahl
NaCl	Natriumchlorid (physiologische Kochsalzlösung)
NEFA	freie (nicht veresterte) Fettsäuren
ng	Nanogramm
NRS	Numerisches System (numeric rating scale)
NSAID	nichtsteroidales Antiphlogistikum (nonsteroidal anti-inflammatory drug)
O ₂	Sauerstoff
op	operationem
<i>P</i>	Irrtumswahrscheinlichkeit

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

$p_a\text{CO}_2$	arterieller Kohlendioxidpartialdruck
$p_a\text{O}_2$	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PCWP	pulmonalkapillärer Verschlussdruck (pulmonary capillary wedge pressure)
PGE_2	Prostaglandin E_2
PVR	pulmonaler Gefäßwiderstand (pulmonary vascular resistance)
RR	Atemfrequenz (respiratory rate)
s	Standardabweichung
\bar{s}	mittlere Standardabweichung
S_aO_2	Sauerstoffsättigung (oxygen saturation)
SC	subkutan
sec	Sekunde
SEM	Standardfehler
SI	Schlagindex (stroke index)
SV	Schlagvolumen (stroke volume)
SVR	systemischer Gefäßwiderstand (systemic vascular resistance)
Tab.	Tabellen
u.	und
VAS	Visuell Analoges System (visual analogue scale)
Vol.	Volumen
vs.	versus
\bar{x}	arithmetisches Mittel
§	Paragraph
%	Prozent

1. EINLEITUNG

Nabelerkrankungen treten beim Kalb weltweit häufig auf (VIRTALA et al. 1996; STEENHOLDT u. HERNANDEZ 2004; NUSS 2007) und eine Operation ist oft die einzige Methode zur Behebung eines Nabelbruchs oder zur Entfernung infizierter Nabelstrukturen (RADEMACHER 2006; NUSS 2007). Der chirurgische Eingriff ist für das Kalb, laut internationaler Umfragen, mit sehr starken Schmerzen verbunden (HUXLEY u. WHAY 2006; HEWSON et al. 2007; HUDSON et al. 2008).

Schmerzen beeinträchtigen im Rahmen einer induzierten endokrinen Stressreaktion das Wachstum sowie die Reproduktion und führen zu einer Immunsuppression (BROOM 1991). Infolgedessen kommt es zu einer erhöhten Infektanfälligkeit und zu Wundheilungsstörungen, die die Rekonvaleszenz nicht nur verlängern, sondern auch gefährden können (MATHEWS 2000). Die Sicherstellung einer ausreichenden Analgesie ist somit nicht nur während der Operation, sondern auch postoperativ zwingend erforderlich (PASCOE 2000). Präventiv verabreichte Analgetika können das Ausmaß der Sensibilisierung des Nervensystems und damit den postoperativen Schmerzgrad deutlich verringern (MUIR u. WOOLF 2001). Dies gilt auch für die so genannte multimodale Schmerztherapie, dessen Ziel es ist, durch die Kombination von Analgetika unterschiedlicher Substanzklassen einen additiven Effekt der analgetischen Wirkung zu erzielen. Dadurch können der Verbrauch und das Potential an unerwünschten Wirkungen der einzelnen Analgetika und Anästhetika gleichzeitig vermindert werden (ACVA 1998).

Ziel dieser Studie ist es, den Einfluss einer prä- und postoperativen Applikation von Carprofen während und nach einer Nabeloperation zu überprüfen.

So soll im ersten Teil der Studie untersucht werden, ob durch die präoperative Applikation von Carprofen innerhalb eines multimodalen Narkoseregimes, bestehend aus einer Prämedikation mit Xylazin und Ketamin, einer Isofluraninhalationsnarkose und einer Lokalanästhesie, der intraoperative Analgesiegrad während einer Nabeloperation beim Kalb verbessert und somit auch der Verbrauch an Isofluran vermindert

werden kann. Im Weiteren soll geklärt werden, ob das Narkoseprotokoll hinsichtlich kardiorespiratorischer und endokrin-metabolischer Veränderungen zu empfehlen ist.

Im zweiten Teil der Studie soll überprüft werden, ob durch die prä- und postoperative Applikation von Carprofen das Schmerzempfinden sowie die Rekonvaleszenz und damit die Produktivität nach einer Nabeloperation beim Kalb positiv beeinflusst werden kann.

2. LITERATURÜBERSICHT

2.1. Schmerz

Schmerz ist ein komplexes Gefühlserlebnis, das zum einen auf einer neuronalen Grundlage beruht, zum anderen aber erst durch eine mannigfaltige, emotionale Verarbeitung im Gehirn wahrgenommen wird (ZIMMERMANN 1983). Die einfache Messung von Nervenaktivitäten ist somit nicht ausreichend, um das Schmerzerlebnis zu erfassen (HANSEN 1997). Während so genannte propriospinale Reflexbögen (soma-motorische und vegetative Reflexe) im Rückenmark ausgelöst werden, erfolgt das bewusste Schmerzempfinden erst nach zentralen Prozessen, an der unter anderen die Großhirnrinde, der Thalamus und das limbische System beteiligt sind (GEORGE 2003; ANDERSON u. MUIR 2005).

Da die anatomischen, neuronalen und pathophysiologischen Einrichtungen und Prozesse der Schmerzverarbeitung bei allen Säugern vergleichbar sind, ist davon auszugehen, dass Tiere Schmerzen in gleicher Weise wahrnehmen wie der Mensch (MUIR u. WOOLF 2001; ANDERSON u. MUIR 2005). Eine fehlende verbale Kommunikation hebt dabei in keiner Weise die Möglichkeit auf, dass ein Individuum Schmerz empfindet und eine geeignete Therapie benötigt.

Tiere müssen laut §1 des deutschen Tierschutzgesetzes vor Schmerzen, Leiden und Schäden geschützt werden. Damit adäquate Therapien zur Schmerzausschaltung beim Tier entwickelt werden können, sind sowohl die physiologischen als auch die pathophysiologischen Mechanismen der Schmerzverarbeitung im Organismus sowie deren Konsequenzen zu bedenken (LEMKE 2004; ANDERSON u. MUIR 2005).

2.2. Pathophysiologie des Schmerzes

Als Nozizeption wird die Aufnahme, Weiterleitung und Verarbeitung schmerzhafter Reize bezeichnet, die sich in Transduktion, Transmission, Modulation, Projektion und Perzeption unterteilt (MUIR u. WOOLF 2001; ANDERSON u. MUIR 2005).

Periphere Nozizeptoren (nicht korpuskuläre, „freie“ Nervenendigungen) oder ihre sensorisch afferenten Nervenfasern werden durch unterschiedliche Reizqualitäten (mechanisch, thermisch, chemisch) erregt (ZIMMERMANN 1983; ACVA 1998) und wandeln die Stimuli in Abhängigkeit von deren Intensität, Dauer, Lokalisation und Qualität in Aktionspotentiale um (Transduktion). Die elektrischen Impulse gelangen über A_{β} -, A_{δ} - oder C-Fasern zum Rückenmark (Transmission) und werden dort über synaptische Verbindungen auf Hinterhornneurone verschaltet sowie zum ventralen Rückenmarkhorn oder über den Vorderseitenstrang zu verschiedenen Hirngebieten weitergeleitet (Projektion), so dass hier eine erste Verarbeitung (Modulation) der Reize erfolgt (MUIR u. WOOLF 2001; LEMKE 2004; ANDERSON u. MUIR 2005). Als Neurotransmitter der Erregungsübertragung dienen Glutamat, Aspartat, Substanz P und calcitonin gene-related peptide (CGRP) (ZIMMERMANN 1983; LEMKE 2004; VALVERDE u. GUNKEL 2005).

Die bewusste Schmerzempfindung (Perzeption) erfolgt im Gehirn, an der zahlreiche Hirnsysteme beteiligt sind. Die Signalübertragung wird von verschiedenen Gebieten des Hirnstammes (periaquäduktale Graue Substanz), des somatosensorischen Kortex, des limbischen Systems, des periventrikulären Graus, ventrobasalen Thalamusanteilen und über inhibitorische, deszendierende Bahnen modifiziert und kontrolliert (ZIMMERMANN 1983; ANDERSON u. MUIR 2005). Diese, aus der supraspinalen Ebene absteigenden, antinozizeptiven Systeme, üben einen hemmenden oder abschwächenden Einfluss auf die synaptische Übertragung der Impulse im Rückenmarkshinterhorn und den unterschiedlichen Ebenen der aufsteigenden somatosensorischen Schmerzbahnen aus, indem Serotonin und Noradrenalin hemmende Neurone aktivieren und somit die Ausschüttung der Neurotransmitter γ -Hydroxybuttersäure (GABA) und Glycin verursachen. Dadurch werden die Neurone hyperpolarisiert, die dann weniger sensitiv auf afferente nozizeptive Stimuli reagieren (ANDERSON u. MUIR 2005). Auch endogene Opiate (Endorphine, Enkephaline, Dynorphine) scheinen eine Bedeutung bei der deszendierenden Schmerzhemmung zu haben (ZIMMERMANN 1983). Die endogenen Schmerzhemmsysteme unterliegen einem zirkadianen Rhythmus und werden des Weiteren in Stresssituationen aktiviert (BENRATH u. SANDKÜHLER 2000).

2.2.1. Periphere Sensibilisierung

Infolge eines Gewebetraumas und einer Entzündung werden rezeptoraktivierende oder -sensibilisierende Substanzen (Mediatoren) aus dem verletzten Gewebe, den freien Nervenendigungen sowie den Entzündungszellen freigesetzt (JULIUS u. BASBAUM 2001; SCHOLZ u. WOOLF 2002). Lokal kommt es zur Ausschüttung und Verteilung von H^+ - und K^+ -Ionen, Zytokinen (Interleukin-1, -6, Tumornekrosefaktor_{2α}), Nervenwachstumsfaktoren, Cyclooxygenase (COX), Bradykinin, Serotonin und Histamin (MUIR u. WOOLF 2001; ANDERSON u. MUIR 2005). Die Schädigung der Zellmembranen führt außerdem zur Produktion von Prostaglandinen (PGE_2) (ZIMMERMANN 1983) und Leukotrienen (LEMKE 2004). Für die Entstehung und Erhaltung der peripheren Sensibilisierung ist zudem die Freisetzung von Substanz P und CGRP aus den peripheren Nervenendigungen von wesentlicher Bedeutung (SCHAIBLE u. SCHMIDT 2004), da diese zusammen mit Bradykinin, Histamin und Serotonin zu einer Vasodilatation und gesteigerten Gefäßpermeabilität (JULIUS u. BASBAUM 2001; LEMKE 2004) und somit zu einer Verteilung der Hypersensibilität von A_δ - und C-Nervenfasern führen (MUIR u. WOOLF 2001). Zusammen werden diese chemischen Mediatoren als „sensitizing soup“ bezeichnet (ANDERSON u. MUIR 2005). Sie wirken synergistisch und bewirken durch Akkumulation eine gesteigerte Empfindlichkeit hochschwelliger Nozizeptoren (A_δ , C), die somit auch auf unter-schwellige Reize mit einer neuronalen Entladung reagieren (ZIMMERMANN 1983) und „schlafende“ Nozizeptoren (Nozizeptoren, die physiologisch nicht durch noxische Reize erregt werden) aktivieren (MUIR u. WOOLF 2001; LEMKE 2004; ANDERSON u. MUIR 2005). Dieser als primäre Hyperalgesie bezeichnete Prozess kann innerhalb von Minuten nach einer Verletzung entstehen (OTTO 2001). Da die Rezeptoren sensibler werden, können normalerweise nicht schmerzhaft Reize zu einem Schmerzempfinden führen, was Allodynie genannt wird (MUIR u. WOOLF 2001).

2.2.2. Zentrale Sensibilisierung

Die zentrale Sensibilisierung führt zur Hypersensibilität und Hyperaktivität im Bereich der spinalen Neurone (MUIR u. WOOLF 2001). Durch starke nozizeptive afferente Stimuli (Traumata) oder chronische Reize werden spinale Neurone kontinuierlich in

eine gesteigerte Erregbarkeit und Reaktionsbereitschaft versetzt, welche nach Beendigung der Stimulation bestehen bleiben. An der zentralen Sensibilisierung sowie der, bei chronischen Schmerzzuständen, progressiven Zunahme der Anzahl von Aktionspotentialen (wind up) und langfristigen Potenzierung der synaptischen Übertragungsstärke in den Rückenmarkshinterhornneuronen (Langzeitpotenzierung) sind, im Gegensatz zur peripheren Sensibilisierung, auch niederschwellige A_β-Fasern beteiligt (MUIR u. WOOLF 2001; ANDERSON u. MUIR 2005).

Die Veränderungen auf spinalem Niveau entstehen durch die Ausschüttung von Neuropeptiden und einer Geninduktion im Dorsalhorn. Aufgrund der Geninduktion werden sowohl Neurotransmitter vermehrt synthetisiert als auch Rezeptoren und Synapsen verstärkt gebildet (MUIR u. WOOLF 2001). Die wiederholte und andauernde Freisetzung von Glutamat, Substanz P und Neurokinin A aus den spinalen Nerven terminalen afferenter A_δ- und C-Fasern bewirkt eine lang anhaltende, summative und kumulative Depolarisation der Hinterhornneurone. Durch die Aktivierung spinaler N-Methyl-D-Aspartat- (NMDA-) Rezeptoren und dem damit verbundenen intrazellulären Einstrom von Calciumionen werden Proteinkinasen aktiviert, was letztendlich zu Funktionsänderungen von Rezeptoren, Ionenkanälen und Enzymen führt (MUIR u. WOOLF 2001; ANDERSON u. MUIR 2005). Folglich kommt es bei der zentralen Sensibilisierung zur verstärkten Erregung und verminderten Hemmung spinaler Neurone und somit zu einer gesteigerten Intensität und lang anhaltenden Dauer des Schmerzgefühls auf noxische und nicht noxische Stimuli sowie zur Ausdehnung des Schmerzerlebnisses auf unbeschädigtes Gewebe (sekundäre Hyperalgesie) (MUIR u. WOOLF 2001; LEMKE 2004; ANDERSON u. MUIR 2005).

2.3. Schmerzempfinden bei Neugeborenen

Lange Zeit war man der Ansicht, dass Föten und Neonaten aufgrund der noch nicht abgeschlossenen Entwicklung des Nervensystems keinen Schmerz empfinden (TASCHKE u. FÖLSCH 1997; DERBYSHIRE 2003). Untersuchungen haben jedoch ergeben, dass Neugeborene nahezu alle anatomischen und funktionellen Voraussetzungen, die für die Schmerzperzeption erforderlich sind, besitzen (ZIMMERMANN 1991; PASCOE 2000). Der Neurotransmitter Substanz P konnte beim ungeborenen

Menschen ab der 12. Schwangerschaftswoche (ZIMMERMANN 1991) und erhöhte Katecholamin- und Kortisolspiegel konnten vor und nach chirurgischen Eingriffen bei Neonaten nachgewiesen werden. Auch intraoperativ stimulationsbedingte, hämodynamische Reaktionen von Neugeborenen zeigen, dass Schmerzreize wahrgenommen und verarbeitet werden können (OTTO 2001). TASCHKE und FÖLSCH (1997) stellten fest, dass das Schmerzempfinden bei Kälbern bereits ab oder kurz nach der Geburt gut entwickelt ist.

Die körpereigene Schmerzabwehr (Inhibition und Modulation) ist bei Neugeborenen hingegen noch unzureichend ausgebildet, so dass Schmerzen sogar im verstärkten Maß wahrgenommen werden (PASCOE 2000). Erst in der späten Trächtigkeitsphase oder nach der Geburt entwickeln sich beim Menschen die Neurotransmitter des hemmenden, deszendierenden Systems (Serotonin, Noradrenalin, Dopamin). Nach der Geburt unterliegen entzündungsbedingte neuroendokrine Mechanismen und die periphere Innervation der Haut immer noch entwicklungsbedingten Veränderungen (KOSTARCZYK 1999). BENRATH und SANDKÜHLER (2000) zeigten, dass bereits niederschwellige Reize Schmerzsensibilisierungsprozesse bei Babys auslösten.

Des Weiteren konnte nachgewiesen werden, dass das nozizeptive System durch Schmerzerfahrungen im Neugeborenenalter für Monate bis Jahre negativ beeinflusst wird und somit zu einem verstärkten Schmerzempfinden im adulten Alter führen kann (TADDIO et al. 1997; PORTER et al. 1999; PATTINSON u. FITZGERALD 2004). LIDOW et al. (2001) legte dar, dass Gewebsverletzungen bei Ratten während der ersten postnatalen Wochen sowohl auf die langzeitliche Entwicklung nozizeptiver Schaltkreise als auch auf die Schmerzschwelle im adulten Alter Einfluss hatten.

Die Einschätzung des Schmerzgrades wird häufig dadurch erschwert, dass die Schmerzreaktionen bei Neonaten scheinbar stärker ausgeprägt sind (ANDREWS u. FITZGERALD 1994; ACVA 1998). Bislang gibt es jedoch keinen Beweis dafür, dass das Schmerz- oder Stressempfinden altersabhängig ist (TASCHKE u. FÖLSCH 1997; MELLOR u. STAFFORD 1999). HENKE und ERHARDT (2001) beschreiben die Auswirkung der Schmerzreize als umso größer, je jünger ein Individuum ist. ROBERTSON et al. (1994) beobachtete hingegen in einer Studie, dass 6 Tage alte

Kälber gegenüber den älteren Kälbern die geringsten Schmerzreaktionen nach einer Kastration zeigten. Es ist bekannt, dass junge Tiere aller Spezies allgemein ein kleineres Repertoire an Verhaltenssignalen haben, mit welchen sie ihren Schmerz oder ihr Unwohlsein zum Ausdruck bringen können und so scheinen ältere Tiere den postoperativen Schmerz gelassener zu tolerieren (WATERMAN-PEARSON 1999).

2.4. Einfluss von Schmerz auf den Organismus

Physiologischer Schmerz hat eine lebenserhaltende, protektive Funktion, indem er das Tier in die Lage versetzt auf schädliche Umwelteinflüsse zu reagieren (fight, fright or flight) (LEES et al. 2004). Er entsteht durch Noxen, die nicht oder nur zu geringen Gewebsverletzungen führen und übt somit eine Warn- und Lernfunktion aus. Eine schmerzbedingte Immobilisation kann den Heilungsprozess zusätzlich unterstützen (MUIR u. WOOLF 2001; LEMKE 2004).

Schmerz ist jedoch ein Stressor (WATERMAN-PEARSON 1999; ANIL et al. 2002), der zur Anpassung des Organismus an eine veränderte Belastungssituation neurale, hämatologische, metabolische, verhaltensverändernde, immunologische und endokrine Vorgänge hervorruft. Dadurch wird die Homöostase des Organismus wieder hergestellt (CHURCH 2000; ANDERSON u. MUIR 2005). Dieser Prozess, dass sich der Organismus an die durch Stress induzierte Situation anpasst, wurde von SELYE (1946) mit dem Begriff des allgemeinen Adaptationssyndroms geprägt. Bei starken und anhaltenden Schmerzen oder bei schlechter Kompensation geht die erworbene Adaptation jedoch verloren und es kommt zum Distress (SELYE 1946; CHURCH 2000; ANDERSON u. MUIR 2005). In diesem Zustand der Maladaptation kann sich die Erholungsphase nach operativen Eingriffen verlängern (WATERMAN-PEARSON 1999; MATHEWS 2000) und es können sich wiederum weitere Krankheiten entwickeln (CAMBRIDGE et al. 2000) oder zum Tod des Tieres führen (MUIR u. WOOLF 2001; ANDERSON u. MUIR 2005). In humanmedizinischen Studien wurde gezeigt, dass sich durch eine analgetische Vorsorge die postoperative Rekonvaleszenz deutlich verkürzen lässt (PIERSMA et al. 1999).

Bestandteil einer Stressreaktion ist die Aktivierung des sympathischen autonomen Nervensystems und damit einer erhöhten Freisetzung von Katecholaminen aus dem Nebennierenmark. Dies führt zu einer Steigerung der Atemfrequenz, des Blutdrucks, der Herzfrequenz und der Myokardkontraktilität, mit Zunahme des myokardialen Sauerstoffverbrauches, sowie zur Vasokonstriktion (MELLOR u. STAFFORD 1999; ANIL et al. 2002; HUDSON et al. 2008). Eine verminderte Durchblutung peripherer Gefäße bewirkt wiederum eine Hypoperfusion von Endorganen und gastrointestinale Motilitätsstörungen.

Durch den endokrinen Anteil einer Stressreaktion mit Aktivierung des hypothalamo-hypophysär-adrenergen (HPA) Systems werden neuroendokrine Mediatoren wie adrenocorticotropes Hormon (ACTH), Kortisol, Katecholamine, Glukagon, Renin, Aldosteron, antidiuretisches Hormon (ADH) und Wachstumshormon (GH) ins Blut abgegeben und die Insulinfreisetzung gesenkt (MELLOR u. STAFFORD 1999; ANIL et al. 2002). Dies ist mit einer Veränderung im Wasser- und Elektrolythaushalt und einem starken Verbrauch an Energiereserven (katabole Stoffwechsellage), aufgrund von metabolischen Veränderungen im Kohlenhydrat-, Protein- und Fettstoffwechsel, verbunden (WATERMAN-PEARSON 1999; CAMBRIDGE et al. 2000). Eine erhöhte Glykogenolyse, Glukoneogenese, Lipolyse und Proteolyse führen zur Hyperglykämie sowie zu vermehrten Plasmakonzentrationen an freien Fettsäuren, Glycerin und Laktat (MUDRON et al. 1994; MELLOR u. STAFFORD 1999).

Der erhöhte Energieverbrauch und die Stimulation des autonomen Nervensystems resultieren in einem verminderten Wachstum und Gewichtsverlust, in einer verzögerten Wundheilung (MUIR u. WOOLF 2001) sowie in einem zunehmenden Erschöpfungszustand, der sich in Apnoe, Bradykardie und Depression (keine Reaktionen auf Schmerzreize) als auch in einer verminderten Futteraufnahme äußert (MOLONY u. KENT 1997; WATERMAN-PEARSON 1999). Immobilisation und Spasmen bedingen zudem Schwäche und verursachen einen Rückgang der Muskulatur (ZIMMERMANN 1983; MELLOR u. STAFFORD 1999). Auch der Schlaf, als Erholungsphase, wird durch Schmerzen gestört (CHURCH 2000).

2.5. Präventive und multimodale Schmerztherapie

Die präventive Schmerztherapie (preemptive analgesia) ist insbesondere bei planbaren operativen Eingriffen ein sinnvoller Ansatz, um einer peripheren und zentralen Sensibilisierung des Nervensystems und damit einhergehend dem verstärkten Schmerzerlebnis und den negativen Auswirkungen auf den Organismus, vorzubeugen (ACVA 1998; VALVERDE u. GUNKEL 2005). Intraoperativ wird der Organismus, während die Aktivierung des sympathoadrenalen Systems unter der anästhetischen Wirkung vorhanden bleibt (OYAMA 1980; SEMRAD et al. 1986), mit nozizeptiven Stimuli überflutet, so dass Sensibilisierungsmechanismen auch bei Bewusstlosigkeit stattfinden (PASCOE 2000; LEMKE 2004; ROJAS et al. 2008).

Bei bereits bestehenden Schmerzen sollten Analgetika unmittelbar verabreicht werden, denn je länger der Schmerz unbeeinflusst besteht, desto größer ist der Grad der Sensibilisierung (PASCOE 2000; MUIR u. WOOLF 2001; VALVERDE u. GUNKEL 2005). Bei Traumapatienten kann außerdem durch eine frühzeitige und präoperative Schmerztherapie der weiteren Sensibilisierung, infolge des zusätzlichen Operationstraumas, vorgesorgt werden (WOOLF u. CHONG 1993). Des Weiteren wird durch eine verbesserte Analgesie und schwächere Hyperalgesie der Übergang von akuten in chronische Schmerzzustände unterbunden (JAGE u. HARTJE 1997a; b). Weitere Vorteile liegen in der quantitativen und zeitlichen Reduktion postoperativ erforderlicher Analgetikadosen, wodurch auch deren unerwünschten Wirkungen minimiert werden können (BOSTRÖM et al. 2002). Präventiv verabreichte Analgetika konnten bei Kälbern den postoperativen Schmerz, aufgrund einer entstehenden Inflammation und dem daraus resultierenden permanenten nozizeptiven Input ins Dorsalhorn, jedoch nicht vollständig unterbinden (MCMEEKAN et al. 1998b). Damit Schmerzzustände über die Wirkungsdauer des Analgetikums hinaus kontrolliert bleiben, muss die Schmerzmittelgabe fortgesetzt werden. Dieses wird von WOOLF und CHONG (1993) als kontinuierliche präventive Schmerztherapie bezeichnet.

Mit der so genannten multimodalen Schmerztherapie oder balanced analgesia wird die Analgesie dadurch verbessert, dass synergistische und potenzierende Effekte der Kombination unterschiedlicher Analgetika verschiedener Klassen nozizeptive

Reize auf möglichst allen Ebenen des schmerzleitenden Systems, zwischen Nozizeptor und sensorischen Arealen der Großhirnrinde, hemmen. Gleichzeitig können die Dosierungen und somit auch die Nebenwirkungen der Substanzen, da diese meist dosisabhängig sind, reduziert werden (KEHLET u. DAHL 1993; ACVA 1998). Daher ist eine Kombination verschiedener Medikamente wirksamer und sicherer als die häufige Applikation von Einzelpräparaten. Durch den Einsatz von Ramifenazon und Phenylbutazon, zusätzlich zur Sedation und Lokalanästhesie, wurden bei Kälbern nach einer unblutigen Kastration geringere Serumkortisolspiegel und weniger Wundschwellung sowie ein besserer Krafftutterverzehr festgestellt (ZULAUF et al. 2003). In einer Studie von EARLY und CROWE (2002) zeigte der Einsatz von Ketoprofen zusätzlich zur Lokalanästhesie, bei Kälbern nach einer blutigen Kastration, einen fünfwöchigen positiven Effekt auf die Gewichtszunahmen und einen späteren sowie geringeren Anstieg der Kortisolkonzentration. Nach Enthornungen von Kälbern konnte Ketoprofen die anfängliche Kortisolantwort nur wenig reduzieren. Die Kombination von Ketoprofen und Lokalanästhesie hob jedoch sowohl den anfänglichen Kortisolanstieg als auch die anschließende Plateauphase nahezu vollständig auf (MCMEEKAN et al. 1998a). Zudem konnten FAULKNER und WEARY (2000) bei Kälbern, denen Ketoprofen und Lidocain verabreicht wurde, im Vergleich zu Kälbern, die nur eine Lokalanästhesie erhielten, weniger Kopfschütteln und Ohrschlagen nach dem Enthornen feststellen.

Nicht außer Acht gelassen werden darf, dass neben der Schmerzversorgung, die sorgfältige Fürsorge des Patienten und die Reduzierung von schmerzpotenzierenden Faktoren eine enorme Auswirkung auf das Schmerzempfinden hat (MATHEWS 2000; PASCOE 2000; ANDERSON u. MUIR 2005; VALVERDE u. GUNKEL 2005). Tiere fühlen sich in einer warmen, ruhigen, trockenen und bekannten Umgebung geborgener und eine an das Tier gewöhnte Bezugsperson kann eine beruhigende Wirkung ausüben, so dass unnötiger, zusätzlicher Stress verhindert wird (VON MICKWITZ 1983; ACVA 1998; MELLOR u. STAFFORD 1999; CHURCH 2000).

2.5.1. Xylazin und Ketamin

Kurzwirksame Injektionsnarkotika wie Xylazin und Ketamin werden einzeln oder in Kombination verabreicht, um eine stressfreie Intubation und Einleitung der Narkose zu ermöglichen (TADMOR et al. 1979; TRIM 1981; RINGS u. MUIR 1982; GREENE u. THURMON 1988; GREENE 2003; RIOJA et al. 2008).

Xylazin ist das Mittel der Wahl zur Sedierung des Rindes, das als Prämedikation eingesetzt die Dosis anderer Anästhetika um 50% erniedrigt (LUKASIK 1999). Durch die Stimulierung von zentralen α_2 -Adrenozeptoren wirkt es dosisabhängig dämpfend und analgetisch (SCHOLTYSIK et al. 1998; JUNHOLD u. SCHNEIDER 2002; LEE et al. 2003; LIN u. RIDDELL 2003). Die Dauer der Xylazinwirkung beträgt beim Rind nach intravenöser oder intramuskulärer Applikation 30 ($0,05 \text{ mg kg}^{-1}$) bis 90 Minuten ($0,2 \text{ mg kg}^{-1}$) und die durch Xylazin induzierte Analgesie ist vor allem im viszeralen Bereich stark ausgeprägt (KNIGHT 1980). Die Ausprägung der analgetischen Wirkung ist von der Tierspezies, Applikationsart und Dosis abhängig und beim Rind vergleichbar mit der des Morphins (KRONEBERG et al. 1967; TRACHSEL u. SCHATZMANN 1984). Nach der Auffassung anderer Autoren ist die analgetische Wirkung jedoch für chirurgische Eingriffe beim Rind (Eingriffe am Euter oder an den Klauen) selbst nach einer intravenösen Injektion von $0,3 \text{ mg kg}^{-1}$ unzureichend (DEMOOR u. DESMET 1971; TRACHSEL u. SCHATZMANN 1984; JUNHOLD u. SCHNEIDER 2002).

Die Nachteile der Xylazinwirkung sind die kardiorespiratorischen Effekte. Bei Kälbern wurden nach intramuskulärer Injektion von Xylazin Hypotonie und die Senkung von Atemfrequenz, Herzfrequenz, Herzminutenvolumen und Schlagvolumen verzeichnet (CAMPBELL et al. 1979; WATERMAN 1981; RIOJA et al. 2008). Infolge der Xylazin vermittelten Atemdepressionen kann eine respiratorische Azidose auftreten (RINGS u. MUIR 1982; TRACHSEL u. SCHATZMANN; 1984; RIOJA et al. 2008).

Das dissoziative Anästhetikum Ketamin führt zu einem oberflächlichen Schlaf, zur starken Analgesie und zur Katalepsie. Der molekulare Wirkmechanismus von Ketamin liegt insbesondere in einem zentralen nicht-kompetitiven Antagonismus am

NMDA-Rezeptor für Glutamat, dessen erregende Wirkung verhindert wird (PASCOE 2000; VALVERDE u. GUNKEL 2005; LÖSCHER 2006). Die starke analgetische Wirkung von Ketamin scheint zudem über Opiatrezeptoren vermittelt zu sein (DOWDY u. KAYA 1968), wobei aufsteigende Bahnen zum Thalamus blockiert werden. Dies führt zu einer Ausschaltung der Schmerzempfindung (SCHMID 1980) und spielt eine Rolle in der Reduzierung von postoperativen Schmerzen, da es der zentralen Sensibilisierung entgegenwirkt (WATERMAN-PEARSON 1999; HUDSON et al. 2008). Studien beim Menschen zeigten, dass durch die prä- und intraoperative Gabe von Ketamin die Hyperalgesie der Wunde bis zu 7 Stunden nach der Operation vermindert werden konnte (TVERSKOY et al. 1994; STUBHAUG 1997a; b).

Die ketaminbedingten kardiovaskulären Wirkungen beruhen auf einer Stimulation der Formatio reticularis (SCHMID 1980). Ketamin hat keine kreislaufdepressiven Wirkungen (TWEED et al. 1972; TADMOR et al. 1979; LÖSCHER 2006) und wirkt vasopressorisch sowie am Herzen positiv inotrop und chronotrop (WRIGHT 1982). Eine dosisabhängige Depression der Atmung kann auftreten, wobei Ketamin lediglich zum leichten Anstieg des arteriellen Kohlenstoffdioxidpartialdruckes und leichten Abfall des Sauerstoffpartialdruckes und des pH-Wertes bei Kälbern führte (AOUAD et al. 1981; WRIGHT 1982).

Die Kombination von Xylazin und Ketamin ist für operative Eingriffe gut geeignet, wobei WHITE et al. (1982) darauf hinweist, dass die simultanen Effekte von Ketamin die depressiven Effekte von Xylazin auf das kardiovaskuläre System nicht vollständig aufheben. RINGS und MUIR (1982) verabreichten Kälbern Xylazin ($0,088 \text{ mg kg}^{-1}$) und Ketamin ($4,4 \text{ mg kg}^{-1}$) intramuskulär und kamen zu dem Ergebnis, dass diese Kombination lediglich zu minimalen hämodynamischen Veränderungen führte. Auch TRABER et al. (1971) und WATERMAN (1981) berichteten, dass bei der Anästhesie von Kälbern die xylazinbedingte kardiopulmonale Depression durch eine folgende Ketamingabe nahezu ausgeglichen wurde.

2.5.2. Isofluran (ISO)

ISO ist zurzeit, durch die Novellierung des Arzneimittelgesetzes vom 23. November 1998, bei Nutztieren als einziges Inhalationsanästhetikum, über die zweite Stufe der Umwidnungskaskade, in der europäischen Union einsetzbar.

Die An- und Abflutung ist mit ISO, aufgrund der geringen Löslichkeit im Blut (Blut / Gas-Verteilungskoeffizient: 1,4), außerordentlich schnell, so dass eine sehr gute Steuerbarkeit der Narkosetiefe gegeben ist (DOHOO 1990; MUIR 1993; KEEGAN et al. 2006). Die Konzentrationen zur Einleitung der Narkose werden bei alleiniger Verwendung von ISO mit 2-6 Vol.-% und zur Erhaltung der Narkose mit 1-3 Vol.-% angegeben (MUIR 1993). ISO wird fast vollständig über die Lunge eliminiert und ist somit, bei einer Metabolisierungsrate von 0,2%, für Patienten mit einer gestörten Leber- oder Nierenfunktion gut geeignet (DOHOO 1990; ALEF 2003).

Über die induzierte Bewusstlosigkeit wird unter der Inhalationsnarkose eine mäßige Schmerzausschaltung erreicht. Es kann aber davon ausgegangen werden, dass eine adäquate analgetische Wirkung für schmerzhaft Eingriffe beim Tier mit keinem Inhalationsanästhetikum besteht (HENKE u. ERHARDT 2001). Die analgetische Eigenwirkung von ISO wird von den meisten Autoren als gering beschrieben (PASCOE 2000), wobei LAWTON (1996) die Analgesie beim Schwein als sehr gut beurteilte und ALEF (2003) allen dampfförmigen Inhalationsanästhetika keine analgetische Wirkung zuspricht. Die analgetische Wirkungsstärke von ISO scheint jedoch größer als die von Halothan zu sein (DOHOO 1990).

Unter der ISO-Narkose kommt es im Allgemeinen zu einer dosis- und zeitabhängigen Kreislauf- und Atemdepression (DOHOO 1990; ALEF 2003). Studien über die kardio-pulmonalen Auswirkungen von ISO bei Kälbern sind jedoch limitiert. Es ist bekannt, dass Kälber besonders sensitiv auf die kreislaufdepressiven Effekte von Inhalationsnarkotika reagieren (STEFFEY u. HOWLAND 1979). KERR et al. (2007) beobachteten bei Kälbern eine durch ISO vermittelte signifikante Abnahme des Blutdruckes, eine leichte Verminderung des Herz- und Schlagindex und eine unveränderte Herzfrequenz.

2.5.3. Lokalanästhesie

Die Lokalanästhesie ist beim Wiederkäuer eine wirksame und einfache Methode zur Reduktion von intra- und postoperativen Schmerzen (SKARDA 1996; GREENE 2003).

Lokalanästhetika wirken direkt am Nervengewebe, indem sie infolge einer Unterbrechung der Leitung von Nervenimpulsen (Blockade von Natrium-Kanälen) synaptische, sensorische sowie motorische Nervenfasern hemmen und somit die Schmerzwahrnehmung in einem umschriebenen Körperbezirk verhindern (STEINER u. VON ROTZ 2003; VALVERDE u. GUNKEL 2005). In Studien von PETRIE et al. (1996) und SYLVESTER et al. (1998) blieb mit einer präventiven Lidocainapplikation die Kortisolantwort bis zu zwei Stunden nach einer Enthornung aus. THÜER et al. (2007) zeigten, dass bei Kälbern mit einer Lokalanästhesie, im Vergleich zu Kontrolltieren ohne Lokalanästhesie, die unmittelbaren Schmerzreaktionen während einer Burdizokastration signifikant reduziert waren und die Abwehrreaktionen auf die postoperative lokale Palpation geringer ausfielen. Auch MOLONY und KENT (1997) beobachteten bei Kälbern, die mit einer Lokalanästhesie enthornt wurden, im Vergleich zu nicht behandelten Tieren, eine erhebliche Reduktion von intra- und postoperativen schmerzassoziierten Verhaltensweisen, so dass bei chirurgischen Eingriffen mit einem Schmerzrisiko, zur Reduktion der peripheren sowie zur Verhinderung der zentralen Sensibilisierungsprozesse, immer eine Lokalanästhesie im anästhetischen Regime vorhanden sein sollte (WATERMAN-PEARSON 1999).

2.5.4. Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID)

NSAIDs sind potente Inhibitoren der Prostaglandinproduktion (ZIMMERMANN 1983; WATERMAN-PEARSON 1999), die am Ort der Verletzung wirken, wodurch der sensorische Input aus der Peripherie ins Dorsalhorn vermindert wird (SAGER 1993; HUDSON et al. 2008). Damit wirken NSAIDs nicht nur der peripheren, sondern auch der zentralen Sensibilisierung entgegen (MCCORMACK u. BRUNE 1991).

2.5.4.1. Carprofen

Als schwache Säure zeichnet sich Carprofen durch eine hohe Penetrationsfähigkeit ins entzündliche Gewebe und, aufgrund einer engen Plasmaproteinbindung (98%), durch eine lange Verweildauer und einen relativ lang anhaltenden therapeutischen Effekt aus (RUBIN 1986; MCKELLAR et al. 1994; TRAEEDER 1998).

Die Halbwertszeit von Carprofen beträgt bei 17 Wochen alten Kälbern über 34 Stunden und bei adulten Kühen zwischen 44 und 64 Stunden (DELATOUR et al. 1996; LEES et al. 1996). BALMER et al. (1997) beobachtete bei Kälbern mit einer akuten respiratorischen Erkrankung lang anhaltende antiinflammatorische Effekte des NSAIDs. Die verschiedenen Aktivitäten der Isomere von Carprofen sind noch nicht endgültig geklärt. Spinale und supraspinale Mechanismen, die an der zentralen Sensibilisierung beteiligt sind, deuten jedoch auf eine zusätzliche direkte zentrale analgetische Wirkung von Carprofen hin (OTTO u. ADAMS 2005).

In Studien an verschiedenen Spezies konnte gezeigt werden, dass Carprofen eine bedeutende analgetische Wirkungsstärke besitzt und exzellent vor postoperativen Schmerzen schützt. Durch die präoperative Applikation konnte bei Hunden nach einer Ovariohysterektomie und bei Ratten nach einer Laparotomie der postoperative Schmerzgrad deutlich gesenkt werden (NOLAN u. REID 1993; LASCELLES et al. 1998; ROUGHAN u. FLECKNELL 2003). Bei Pferden zeigte Carprofen sehr gute analgetische Wirkungen nach verschiedenen Operationen oder zur Behandlung von Arthritiden (NOLAN 2005). Schmerzstudien über den Einfluss von Carprofen beim Kalb sind limitiert. In zwei Studien konnte nachgewiesen werden, dass Kälber, denen vor einer Kastration Carprofen verabreicht wurde, geringere Blutkonzentrationen an Kortisol und Akute-Phase Proteinen aufwiesen und weniger schmerzassoziertes Verhalten zeigten. Auch fingen die Kälber mit Carprofenapplikation, im Vergleich zu den Kälbern ohne Carprofengabe, nach dem Eingriff früher an zu fressen, wobei die Futterauf- und die Gewichtszunahmen in dem 35tägigen Untersuchungszeitraum nur tendenziell höher waren (PANG et al. 2006; STILWELL et al. 2008).

2.5.4.2. Unerwünschte Wirkungen von Carprofen

Unerwünschte Wirkungen von NSAIDs sind in der Prostaglandinsynthesehemmung, durch die Blockade der Cyclooxygenase-Isoenzyme (COX-1 und COX-2), begründet. COX-1 synthetisiert konstitutive, protektive Prostaglandine, die entscheidend für die physiologischen Funktionen des Gastrointestinaltraktes, der Hämostase und der Nieren sind (VALVERDE u. GUNKEL 2005). Infolge der Inhibition von COX-1 kann die Integrität der Magen- und Darmschleimhaut, wegen der reduzierten Durchblutung der Magenwand und einer verstärkten Säurebildung bei reduzierter Bikarbonat- und Schleimproduktion verletzt werden (REIMER et al. 1999), so dass bei anhaltender Verabreichung oder hoher Dosierung von NSAIDs gastrointestinale Hämorrhagien und Ulzerationen auftreten können. Des Weiteren kann die Nierenperfusion und damit die glomeruläre Filtrationsrate reduziert sein oder die Konzentration der Leberenzyme ansteigen (SAGER 1993; VASSEUR et al. 1995; WATERMAN-PEARSON 1999; LÖSCHER 2006). Aus diesen Gründen sind NSAIDs bei Leber- oder Nierenschäden und Hypotonie kontraindiziert. Das in entzündetem Gewebe induzierte Enzym COX-2 synthetisiert verschiedene Prostaglandine, die eine Hyperalgesie verursachen (RICKETTS et al. 1998). Das kardiopulmonale System wird durch NSAIDs nicht beeinträchtigt (HIGGINS 1985; NOLAN u. REID 1993; GEORGE 2003; LEES et al. 2004).

Carprofen unterscheidet sich von anderen NSAIDs, da es eine schwache hemmende Wirkung auf die Prostaglandinsynthese ausübt, aber stark analgetisch und gut antiphlogistisch wirksam ist (HIGGINS 1985; JOHNSON et al. 1993; WATERMAN-PEARSON 1999). Der Grund für die gute Verträglichkeit von Carprofen liegt möglicherweise in einer selektiven und reversiblen Hemmung des Isoenzym COX-2 (AKARASEREENONT et al. 1994; LIVINGSTON 2000), wodurch das Risiko einer Magen- oder Darmulzeration reduziert ist (DELATOUR et al. 1996; GEORGE 2003; PANG et al. 2006). Weitere Mechanismen wie die Phospholipase-A₂-Hemmung und die Neutralisierung freier Sauerstoffradikale sowie eine Wirkung von Carprofen an anderer Stelle der Entzündungskaskade werden diskutiert (MCKELLAR et al. 1990; LEES et al. 1991; LÖSCHER 2006). Studien an Kühen zeigten, dass ein 5tägiger

Einsatz von Carprofen ($0,7 \text{ mg kg}^{-1}$, intravenös) keine Veränderungen der Leberwerte oder anderer Blutparameter sowie klinische Erkrankungen verursachte (LUDWIG et al. 1989; THUN et al. 1989). Die einmalige Carprofenapplikation ($0,7 \text{ mg kg}^{-1}$, IV) bei Kühen mit einer Endotoxin induzierten Mastitis reduzierte signifikant die Schwellung des Euters sowie die Körpertemperatur und rief keine lokalen oder systemischen Nebenwirkungen hervor (LOHUIS et al. 1991).

2.6. Intraoperative Überwachung und Schmerzerkennung

Das intraoperative Monitoring einer adäquaten chirurgischen Anästhesietiefe und Schmerzfreiheit wird hauptsächlich am Erlöschen somatomotorischer Reaktionen (Erhöhung des Skelettmuskeltonus, Abwehr- oder Spontanbewegungen) und peripherer Reflexe (Palpebral-, Schluckreflex) beurteilt (OTTO 2008). Motorische Bewegungen können jedoch auf spinaler Ebene ausgelöst sein und einer Kontrolle durch subkortikalen Hirnbereichen unterliegen, so dass Abwehrreaktionen durch einen schädigenden Reiz bei Ratten selbst in tiefer Isoflurannarkose (RAMPIL u. LASTER 1992) und nach vollständiger Entfernung des Frontalhirns auslösbar waren (RAMPIL et al. 1993).

In einem ausreichenden Anästhesiestadium sind beim Rind die Bulbus oculi zum Orbitalboden rotiert, die Pupillen etwas zusammengezogen, der Palpebralreflex ist nicht auslösbar und der Kornealreflex bleibt erhalten. Des Weiteren werden Puls, Respiration, Schleimhautfarbe, Kapillarfüllungszeit und Blutdruck zum Monitoring der Vitalzeichen beim Rind herangezogen (RUGH et al. 1985; GREENE u. THURMON 1988). Dabei werden Steigerungen der Herzfrequenz und des Blutdruckes von mindestens 10% (OTTO u. GERICH 2001) oder von mindestens 20% (WHITE u. BOYLE 1989) des Ausgangswertes als eine Schmerzreaktion gedeutet. Durch chirurgische Stimuli kann das medulläre Atemzentrum erregt werden und zu einer Erhöhung der Atemfrequenz, des Atemzug- und Atemminutenvolumens, zu kurzfristiger Apnoe oder kurzfristigen tiefen Atemzügen führen (BECKER u. WÄLTI 1980). Treten diese Reaktionen während der Operation nicht auf, kann davon ausgegangen werden, dass eine bewusste Schmerzwahrnehmung nicht mehr möglich ist (OTTO 2008).

Es ist jedoch zu bedenken, dass die hämodynamischen Reaktionen ebenfalls durch die Lagerung oder von der Art der eingesetzten Anästhetika abhängig sind. ISO senkt in hohen Dosen den prästimulatorischen Ausgangswert des Blutdruckes und kann so einen schmerzinduzierten Anstieg verhindern (DOHOO 1990). In Rückenlage kommt es aufgrund des Eingeweidedruckes zur Kompression der Vena cava caudalis und damit zu einem verminderten Rückfluss zum Herzen und zur Beeinflussung des Blutdruckes, der Herzfrequenz und des Schlagvolumens (KLEIN u. SHERMAN 1977; WAGNER et al. 1990). Auch die Ventilation wird in Seiten- und Rückenlage bei adulten Rindern durch den Druck auf das Zwerchfell beeinträchtigt und Ventilation-Perfusions-Missverhältnisse können auftreten (BECKER u. WÄLTI 1980; TRIM 1981; RINGS u. MUIR 1982; BLAZE et al. 1988; KLEIN u. FISHER 1988).

2.7. Postoperative Schmerzerkennung

Das Fehlen von praktikablen Schmerzbeurteilungssystemen, insbesondere bei Nutztieren, führt häufig zum Ausbleiben einer Schmerzmittelapplikation (MATHEWS 2000; MUIR u. WOOLF 2001; WEARY et al. 2006). Mit objektiven und subjektiven Bewertungskriterien wird versucht den Schmerz bei Tieren zu ermitteln.

2.7.1. Objektive Schmerzparameter

Autonome, endokrine und stoffwechselbedingte Reaktionen auf einen schmerzinduzierten Stress werden als objektive Bewertungskriterien bezeichnet (VALVERDE u. GUNKEL 2005; HUDSON et al. 2008). Herzfrequenz (GRONDAHL-NIELSEN et al. 1999), Atemfrequenz, Atemtyp, Schleimhautfarbe und Körpertemperatur können beim Kalb oder bei anderen Tierarten im Schmerzzustand von den physiologischen Werten abweichen (MOLONY u. KENT 1997; ACVA 1998; MELLOR u. STAFFORD 1999; FRENCH et al. 2000; MELLEMA et al. 2006). Sowohl FRASER und BROOM (1990) als auch WEARY et al. (2006) sehen kardiorespiratorische Veränderungen als wichtige Indikatoren von Schmerzen bei landwirtschaftlichen Tieren an.

Chirurgische Traumata und postoperativer Schmerz führen zur Erhöhung von Katecholaminen und Kortisol (KEHLET 1991; TASCHKE u. FÖLSCH 1997; ACVA 1998;

MELLOR u. STAFFORD 1999; VALVERDE u. GUNKEL 2005; MELLEMA et al. 2006). Da Adrenalin und Noradrenalin eine sehr kurze Halbwertszeit haben (MELLOR et al. 2002), wird häufig die Blutkortisolkonzentration als Parameter für den durch Schmerz induzierten Stress eingesetzt (KEHLET 1991; ROBERTSON et al. 1994; MCMEEKAN et al. 1998a; b; SYLVESTER et al. 1998; GRONDAHL-NIELSEN et al. 1999; FAULKNER u. WEARY 2000; EARLEY u. CROWE 2002; STAFFORD et al. 2002; SUTHERLAND et al. 2002; ZULAUF et al. 2003; MILLIGAN et al. 2004; MELLEMA et al. 2006).

Eine Abgrenzung zwischen Schmerz- und Stressantwort ist jedoch oft nicht möglich, da Schmerzen nur einen von vielen möglichen Stressoren wie Angst, ungewohnte Umgebung oder laute Geräusche darstellen und zudem Anästhetika, Erkrankungen sowie beispielsweise der Hydratationsgrad den Organismus beeinflussen (MOLONY u. KENT 1997; CHURCH 2000; VALVERDE u. GUNKEL 2005). Somit sind auch die messbaren Veränderungen im Blut und andere quantifizierbare Parameter keine eindeutigen Indikatoren für einen Schmerzzustand. TAYLOR (1989) konnte ausgeprägte Stressreaktionen an gesunden Ponies feststellen, die mit Halothan anästhesiert, aber nicht operiert wurden. MURRIN und ROSEN (1985) zeigten, dass endokrine Parameter kaum mit dem postoperativ empfundenen Schmerz bei Menschen korrelierten. Nach Kastration oder Enthornung von Kälbern konnte keine proportionale Beziehung zwischen der Kortisolkonzentration im Blut und der Schmerzhaftigkeit der Wunde, gemessen an verschiedenen Verhaltensäußerungen, festgestellt werden (LESTER et al. 1991; MOLONY u. KENT 1997; TASCHKE u. FÖLSCH 1997; COETZEE et al. 2008). ZULAUF et al. (2003) maß bei Kälbern mit Sedation oder Lokalanästhesie, ohne eine durchgeführte Kastration, einen Anstieg der Serumkortisolwerte. Auch konnte ein Anstieg der Kortisolkonzentration durch das alleinige Handling von Kälbern nachgewiesen werden (LESTER et al. 1991; WOHLT et al. 1994; MOLONY u. KENT 1997). Es ist anzunehmen, dass bei präoperativen Maßnahmen ein ceiling effect von Kortisol erreicht wird (MOLONY u. KENT 1997; MELLOR et al. 2000; STAFFORD et al. 2003) und somit kein Rückschluss auf die Schmerzhaftigkeit des eigentlichen Eingriffes gemacht werden kann. Zusätzlich ist wegen der endoge-

nen, zirkadianen Kortisolausschüttung eine Aussage über die Konzentrationen im Blut kompliziert (HUDSON et al. 1975; LEFCOURT et al. 1993).

2.7.2. Subjektive Schmerzparameter

Die Beurteilung der äußeren Erscheinung und des Verhaltens gelten als subjektive Bewertungskriterien (VALVERDE u. GUNKEL 2005). Dabei erweist sich die Beurteilung von Schmerzverhaltensweisen bei Tieren häufig als schwierig und unterliegt einer hohen Beobachtersvariabilität, da sie durch die emotionalen und sensorischen Schmerzerfahrungen des Untersuchers beeinflusst wird (VON MICKWITZ 1983; MELLOR u. STAFFORD 1999; ANIL et al. 2002; VALVERDE u. GUNKEL 2005). REID und NOLAN (1991) konnten jedoch bei einer beschränkten Anzahl von geübten Untersuchern und sorgfältig ausgewählten Kriterien zur Schmerzbeurteilung bei Hunden vergleichbare Ergebnisse erzielen. Auch eine kontinuierliche Beobachtung lieferte bessere Ergebnisse in der Schmerzbeurteilung als intermittierende Untersuchungen (PASCOE u. DYSON 1993). Ein weiteres Hilfsmittel der Schmerzdiagnostik ist die Beurteilung vor und nach der Verabreichung von Analgetika (CHURCH 2000; ANIL et al. 2002; ROUGHAN u. FLECKNELL 2003; WEARY et al. 2006). So wurden bei Ratten nach einer Laparotomie ohne Schmerzmittelgabe signifikant mehr schmerzassoziierte Verhaltensweisen als bei den Tieren, denen Carprofen verabreicht wurde, beobachtet. Carprofen hatte dabei keine Effekte auf die normalen Verhaltensweisen, so dass die postoperativen Unterschiede sicher auf die analgetische Potenz von Carprofen zurückgeführt werden konnte (FLECKNELL 1994).

Die Veränderungen von physiologischen Verhaltensweisen auf ein durch Schmerz oder Stress gestörtes Wohlbefinden unterliegen rasse-, spezie-, geschlechts- und altersspezifischen Unterschieden und auch die Intensität des Schmerzes wird je nach individueller Schmerzschwelle und Temperament unterschiedlich gezeigt (VON MICKWITZ 1983; MOLONY u. KENT 1997; ACVA 1998; ANIL et al. 2002; COETZEE et al. 2008). Fehlen schmerztypische Verhaltensweisen kann jedoch nicht davon ausgegangen werden, dass kein Schmerz empfunden wird. Anhaltender Schmerz wird zu einem dominanten Handlungsantrieb. Er beeinträchtigt die Interaktionen, das Lernen und phenotypische Verhaltensmuster und kann zu einer Selbstzerstörung

(ANDERSON u. MUIR 2005) oder Erstarrung (Apathie, Depression) beim Tier führen (CHURCH 2000; FRENCH et al. 2000; MATHEWS 2000; ANIL et al. 2002). Ein gestörtes Allgemeinbefinden verhindert auch die Demonstration schmerzassoziierter Ausdrucksweisen (HANSEN 1997).

Das Rind ist sehr duldsam oder hat ein begrenztes Schmerzausdrucksverhalten, so dass es Schmerzen scheinbar stoischer als andere Tierarten erduldet (ACVA 1998; WATTS et al. 2000; VALVERDE u. GUNKEL 2005; HUDSON et al. 2008). Dies verleitet oft fälschlich zu der Annahme, dass Rinder keine Schmerzen empfinden (CHEVALIER et al. 2004). Evolutionär bedingt ist für das Rind, als ein Fluchttier, die Maskierung des Schmerzes jedoch lebenswichtig (PHILLIPS 2002; HUDSON et al. 2008).

Kälber zeigten nach schmerzhaften Prozeduren wie Kastration, Enthornung oder Schwanzamputation vermehrtes Liegen (MCMEEKAN et al. 1999) sowie apathisches Stehen / Depression mit gesenkter Kopfhaltung (TASCHKE u. FÖLSCH 1997; STAFFORD et al. 2002; ZULAUF et al. 2003) oder einen aufgekrümmten Rücken (THÜER et al. 2007). Auch eine vermehrte Unruhe (ziellooses Umherlaufen, häufiges Ablegen und Aufstehen) (TASCHKE u. FÖLSCH 1997; THÜER et al. 2007) sowie verminderte Futteraufnahme und geringere Gewichtszunahmen (ZOBELL et al. 1993; STAFFORD et al. 2002; ZULAUF et al. 2003) oder weniger Rumination (MCMEEKAN et al. 1999) wurden beobachtet. Eine erhöhte Frequenz von Kopfdrehungen zur Wunde, Schlag- und Reibebewegungen mit den Hinterbeinen in Richtung der Wunde, Kopfschütteln (TASCHKE u. FÖLSCH 1997; GRONDAHL-NIELSEN et al. 1999; MCMEEKAN et al. 1999; SYLVESTER et al. 2004), Stampfen (THÜER et al. 2007) sowie Schwanzschlagen und Ohrbewegungen (TASCHKE u. FÖLSCH 1997; SYLVESTER et al. 2004; WEARY et al. 2006) deuteten die Autoren als typisches schmerzassoziertes Verhalten beim Kalb. Des Weiteren wiesen Kälber in Schmerzzuständen reduzierte Sozialkontaktaufnahme, Erkundung und Fellpflege auf (TASCHKE u. FÖLSCH 1997).

Weitere bekannte Schmerzäußern sind das laute Brüllen von Jungrindern in Geburt, Zähneknirschen oder Stöhnen, was beispielsweise bei der Aujeszky'schen Krankheit beobachtet wurde (VON MICKWITZ 1983).

2.7.3. Schmerzbeurteilungssysteme

MORTON und GRIFFITHS gaben bereits 1985 den Anstoß für die Erkennung und Beurteilung von Schmerz bei Tieren Scoresysteme zu entwickeln. Mit so genannten „pain scores“ wird versucht durch physiologische Mess- und Verhaltensparameter den Schmerz bei Tieren zu objektivieren (REID u. NOLAN 1991; CONZEMIUS et al. 1997; HOLTON et al. 1998; MATHEWS 2000).

Mit dem einfach beschreibenden System (simple descriptive scale, SDS) wird die Schmerzintensität in 4 bis 5 Grade eingeteilt (CAMBRIDGE et al. 2000; ANIL et al. 2002), so dass eine Abstufung kleinerer Veränderungen nicht möglich ist (FIRTH u. HALDANE 1999). Das numerische System (numerical rating scale, NRS) ist eine Modifizierung des SDS mit höherer Sensitivität (REID u. NOLAN 1991), da die Ausprägungsgrade unterschiedlicher Verhaltenskategorien anhand exakter Erläuterungen steigenden Punktzahlen zugeordnet werden (ANIL et al. 2002; HUDSON et al. 2008). Dabei wird die Einschätzung der Schmerzintensität verbessert, wenn mehrere Indikatoren (multiple pain and discomfort scale, MPDS) gleichzeitig betrachtet werden (MOLONY u. KENT 1997; CAMBRIDGE et al. 2000; ANIL et al. 2002), die sich aus subjektiven und objektiven Kategorien (SHORT 1998; FIRTH u. HALDANE 1999; OTTO 2008) zusammensetzen können. Die in den einzelnen Kategorien vergebenen Punktzahlen werden zu einer Schmerzzahl addiert (CONZEMIUS et al. 1997; FIRTH u. HALDANE 1999).

Da es sich bei den vergebenen Score-Punkten um ganze Zahlen handelt, wird zwischen den einzelnen Kategorien eine Gleichwertigkeit impliziert, was so nicht in allen Fällen zutrifft (FIRTH u. HALDANE 1999). Zudem können die verwendeten Parameter nicht nur aufgrund von Schmerzen, sondern auch durch andere Ursachen ausgelöst werden, so dass es möglicherweise zu fälschlich erhöhten Schmerzzahlen kommt (MATHEWS 2000).

Beim visuell analogen System (visual analogue scale, VAS) wird die Intensität des Schmerzes auf einer nicht skalierten Linie von 0 (kein Schmerz) bis 100 (maximal vorstellbarer Schmerz) markiert (REID u. NOLAN 1991; HUDSON et al. 2008) und durch Messung der Entfernung von 0 bis zur Markierung, in Millimetern, ermittelt. Da dieses System dem Beobachter keine festgelegten Kategorien vorgibt und einen großen Spielraum für die Einschätzung des Schmerzgrades bietet, zeichnet es sich durch eine sehr hohe Sensitivität aus (CONZEMIUS et al. 1997; ANIL et al. 2002), sofern sie von einem geübten und mit den speziesspezifischen Verhaltensweisen erfahrenen Untersucher angewendet wird (WELSH et al. 1993; LASCELLES et al. 1994; HOLTON et al. 1998; FIRTH u. HALDANE 1999).

Die Schmerzbeurteilungssysteme können aus der Distanz (Spontanverhalten) und nach Interaktion mit dem Patienten (provoziertes Verhalten) angewendet werden, um Verhaltensreaktionen auf den Untersucher mit einzubeziehen. Des Weiteren kann der Schmerzgrad anhand der Ausprägung der Abwehrreaktion des Tieres auf einen Stimulus, beispielsweise mit einer gezielten manuellen Druckausübung im und um den Wundbereich, erfasst werden. Dies ermöglicht zusätzlich die Überprüfung, ob infolge der zentralen Sensibilisierung eine sekundäre Hyperalgesie entstanden ist (VON MICKWITZ 1983; LASCELLES et al. 1998; WHAY et al. 1998; CAMBRIDGE et al. 2000; MELLEMA et al. 2006; THÜER et al. 2007).

3. KAPITEL 1: Effekte einer präventiven Carprofenapplikation während einer Nabeloperation beim Kalb unter Isofluran-Inhalationsnarkose mit Lokalanästhesie

3.1. Zusammenfassung

Ziel dieser Studie war es, den Effekt einer präoperativen Applikation von Carprofen, unter einer mit Xylazin und Ketamin induzierten und mit einer Lokalanästhesie kombinierten Isofluran- (ISO) Inhalationsnarkose, auf die intraoperative Analgesie während einer Nabeloperation beim Kalb zu prüfen. 24 Kälber der Rasse Holstein-Frisian wurden im Alter von $36,5 \pm 8,9$ ($\bar{x} \pm s$) Tagen und einem Gewicht von $56,4 \pm 8,8$ ($\bar{x} \pm s$) Kilogramm, randomisiert und geblindet, eine Stunde präoperativ mit Carprofen ($n = 12$; $1,4 \text{ mg kg}^{-1}$) oder einem gleichen Volumen physiologischer Kochsalzlösung ($n = 12$) intravenös behandelt. Die Narkose wurde bei allen Kälbern mit Xylazin ($0,1 \text{ mg kg}^{-1}$, intramuskulär), gefolgt von Ketamin (2 mg kg^{-1} , intravenös) eingeleitet und mit ISO nach Effekt und einer Sauerstoffflussrate von 2 L min^{-1} aufrechterhalten. Die Infiltrationsanästhesie der Schnittlinie erfolgte mit 2%igem Procain. ISO-Verbrauch, kardiorespiratorische und endokrin-metabolische Parameter wurden vor, während und nach der Operation in Rückenlage, in kurzen Abständen, wiederholt untersucht. Die expiratorischen ISO-Konzentrationen (1,3 Vol.-%) sowie der ISO-Verbrauch ($0,16 \text{ mL}_{\text{flüssig}} \text{ min}^{-1}$) waren in beiden Gruppen identisch. Der Serumkortisolgehalt stieg intraoperativ in der Carprofengruppe weniger stark als in der Kontrollgruppe an, die Konzentrationen waren aber nicht signifikant unterschiedlich (AUC: $P = 0,0731$). Die freie Fettsäuren-, L(+)-Laktat- und Glukosewerte waren bei allen Kälbern im Blut erhöht. Herzfrequenz, Herzindex, pulmonaler Kapillarverschlussdruck, arterieller Blutdruck und weitere hämodynamische Parameter fielen, gegenüber den im Stand ermittelten Basiswerten, bei den Kälbern beider Gruppen in Rückenlage unter ISO-Narkose signifikant ab und stiegen peri- sowie postoperativ wieder bis auf das Ausgangsniveau an. Alle Kälber entwickelten intraoperativ eine Hyperkapnie und Blutazidose, die arterielle Sauerstoffsättigung sank jedoch nie unter 93%.

Präventiv appliziertes Carprofen hatte innerhalb des hier verwendeten multimodalen Narkoseregimes keine signifikanten Effekte auf den ISO-Verbrauch und die endokrin-metabolischen sowie kardiorespiratorischen Parameter.

3.2. Einleitung

Nabeloperationen wie die Behandlung von Hernien gehören zu den häufigsten abdominalen Eingriffen beim Kalb (VIRTALA et al. 1996; NUSS 2007) und erfordern adäquate Protokolle zur Schmerzausschaltung. Die perioperative Analgesie muss insbesondere beim jungen Tier sichergestellt sein, da Schmerzen, wegen der noch unzureichend ausgebildeten körpereigenen Schmerzabwehr (Inhibition, Modulation), verstärkt wahrgenommen (PASCOE 2000) und Sensibilisierungsmechanismen bei Neugeborenen bereits durch niederschwellige Reize ausgelöst werden können (BENRATH u. SANDKÜHLER 2000).

Die beste Schmerzausschaltung wird durch eine Kombination von Analgetika verschiedener Substanzklassen (multimodale Analgesie), die auf unterschiedlichen Ebenen des schmerzleitenden Systems wirken, erzielt (KEHLET u. DAHL 1993; ANDERSON u. MUIR 2005). Synergistische und potenzierende Effekte verbessern die Analgesie und vermindern den Verbrauch an Analgetika und Anästhetika, wodurch auch deren unerwünschte Wirkungen reduziert werden können (KEHLET u. DAHL 1993; PICALET et al. 2004; VALVERDE u. GUNKEL 2005).

Isofluran (ISO) ist derzeit das einzige für lebensmittelliefernde Tiere zugelassene Inhalationsnarkotikum in der Europäischen Union (EU). Die analgetische Potenz von ISO ist größer als die von Halothan (DOHOO 1990), für schmerzhaft Eingriffe aber nicht ausreichend (PASCOE 2000; ALEF 2003), so dass die ISO-Inhalationsnarkose mit weiteren potenten Analgetika kombiniert werden muss. Zu diesen gehören beim Rind hauptsächlich α_2 -Agonisten wie Xylazin und das dissoziative Anästhetikum Ketamin (RINGS u. MUIR 1982; PICALET et al. 2004; RIOJA et al. 2008).

Beim Menschen konnte durch die präoperative Gabe des beim lebensmittelliefernden Tier in der EU nicht zugelassenen nichtsteroidalen Antiphlogistikums (NSAID) Keto-

rolac der Verbrauch an ISO vermindert werden (MOSS et al. 1992). Aufgrund der potenten Inhibition der Cyclooxygenase (COX) vermindern NSAIDs perioperativ den sensorischen Input aus der Peripherie in das Dorsalhorn (HUDSON et al. 2008). Carprofen ist ein beim Rind zugelassenes NSAID, welches über lokale Wirkungen im Bereich der Gewebetraumatisierung hinaus auch über spinale und supraspinale Mechanismen eine zentralbedingte Analgesie hervorrufen soll (OTTO u. ADAMS 2005).

Die Lokalanästhesie wird beim Rind als eine wirksame Methode zur intraoperativen Schmerzausschaltung beschrieben (ANDERSON u. MUIR 2005) und ist somit eine einfache Option die Analgesie unter einer ISO-Inhalationsanästhesie zu verstärken.

Ziel dieser Studie war es zu prüfen, ob eine präoperative Applikation von Carprofen die intraoperative Analgesie während einer Nabeloperation beim Kalb, unter einer mit Xylazin und Ketamin induzierten sowie mit einer Lokalanästhesie kombinierten ISO-Inhalationsnarkose, optimiert.

3.3. Material und Methoden

Die Studie wurde vom Niedersächsischen Landesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit geprüft und genehmigt.

3.3.1. Tiere

24 klinisch gesunde Holstein-Frisian Kälber (6 Kuh- und 18 Bullenkälber), aus dem Bestand der Klinik für Rinder (Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover), wurden im Alter von $36,5 \pm 8,9$ ($\bar{x} \pm s$) Tagen und mit einem Gewicht von $56,4 \pm 8,8$ ($\bar{x} \pm s$) Kilogramm am Nabel operiert. Die Kälber wurden vor der Operation für 8 Tage an die Umgebung sowie die Bezugsperson gewöhnt. Die Tiere waren in Einzelboxen mit Stroheinstreu aufgestallt und erhielten Wasser, Heu und Kälberstarterfutter ad libitum sowie Vollmilch (12% des kg KGW) auf vier Portionen pro Tag verteilt. 12 Stunden vor der Operation wurde auf die Fütterung verzichtet.

3.3.2. Studiendesign und Instrumentalisierung

Jedes Kalb wurde randomisiert und geblendet in eine Carprofen- (C-) ($n = 12$) oder Kontroll- (K-) Gruppe ($n = 12$) eingeteilt. Zur Sicherstellung der Verblindung wurden Carprofen- und Placebobehandlungen von einer gesonderten Person durchgeführt. Die Verabreichung von $1,4 \text{ mg kg}^{-1}$ Carprofen (Rimadyl Rind, Pfizer Pharma GmbH) oder einer entsprechenden Menge physiologischer Kochsalzlösung (NaCl) erfolgte intravenös (IV), eine Stunde prae operationem. Die Kälber wurden mit $0,1 \text{ mg kg}^{-1}$ Xylazin (Rompun 2%, Bayer AG) intramuskulär (IM), gefolgt von 2 mg kg^{-1} Ketamin (Selectavet) IV, sediert. Nach dem Erreichen eines tiefen Sedationsstadiums, gekennzeichnet durch Kopftiefhaltung, Einnahme der Brustlage, Teilnahmslosigkeit und geringe bis ausbleibende Reaktionen auf die Umgebung, wurden die Kälber intubiert (Tubus, blue line, ID 8,5, Smith Portex Critical Care GmbH). Die Anästhesie wurde mit 2,5 Vol.-% ISO (Curamed Pharma GmbH) und einer Sauerstoffflussrate von 2 L min^{-1} (CONOXIA med. O₂, Linde Gas Therapeutics GmbH u. Co.) eingeleitet und im halb-geschlossenen System unter Spontanatmung (Sulla 808, Dräger) durchgeführt. Die Beurteilung einer adäquaten Narkosetiefe orientierte sich an dem Ausfall des Lidreflexes sowie an der Rotation der Bulbus oculi zum Orbitalboden und an dem Erlöschen somatomotorischer Reaktionen wie dem Ausbleiben von Abwehrbewegungen und der Reduktion des Skelettmuskeltonus (RUGH et al. 1985). Nach dem Erreichen des Toleranzstadiums wurde die ISO-Zufuhr auf 1,5 Vol.-% reduziert. Traten eine Erhöhung der Herzfrequenz (HR), der Atemfrequenz (RR) und des arteriellen Blutdruckes (MAP) über 10% gegenüber dem zuvor gemessenen Wert oder motorische Abwehrbewegungen auf, wurde die ISO-Zufuhr um 0,5 Vol.-% nach oben korrigiert. Blieben die genannten Parameter über 15 Minuten konstant, wurde die ISO-Zufuhr um 0,5 Vol.-% vermindert. Zudem wurde bei allen Kälbern um den Nabel, im Bereich der Schnittlinie, ein subkutaner, rhomboider Block mit 20 mL 2%igem Procain (Isocain, Selectavet) gesetzt. Für die Operation waren die Tiere so in Rückenlage fixiert, dass die Rückenlinie nach kranial leicht anstieg (5%) und der Kopf im gleichen Winkel abfiel, damit der Baueingeweidedruck auf das Zwerchfell minimiert und eine Aspiration von Pansenflüssigkeit sowie Saliva verhindert werden konnte. Wärmekis-

sen (37°C) und eine angewärmte (37°C) NaCl-Infusion ($15 \text{ mL kg}^{-1} \text{ KGW h}^{-1}$) sollten das intraoperative Auskühlen der Kälber reduzieren.

Die schmerzinduzierte Stressantwort während der Nabeloperation wurde durch die Messung kardiorespiratorischer und endokrin-metabolischer Parameter erfasst. Die Ermittlung der Daten begannen 90 Minuten (Stand) vor Operationsbeginn mit der Erhebung der Basiswerte im Stand. Nach Intubation und Fixierung in Rückenlage (30 Minuten präoperativ) wurde zusätzlich der ISO-Verbrauch ermittelt. Mit dem Beginn der Operation wurden die Messungen in 15minütigen Abständen und abschließend in Rückenlage unmittelbar nach Operationsende durchgeführt. Die ISO-Zufuhr wurde nach der letzten Messung abgestellt und das Kalb, nach Einstellung des Schluckreflexes, extubiert und in Brustlage verbracht. Zwei weitere postoperative Messungen folgten nach 30 und 60 Minuten in selbst gewählter Lage (Brustlage oder Stand). Die Dauer nach dem Abschalten der ISO-Zufuhr bis zum Halten des Kopfes und bis zur Einnahme der stabilen Brustlage und des Standes wurden notiert. Nach Abschluss aller Messungen wurden die Kälber in ihrem Stall unter eine Wärmelampe gelegt.

Einen Tag vor der Operation erfolgte die Implantation eines Aortenkatheters und einer Einführungsschleuse für den Rechtsherzkatheter. Die Punktionsstellen wurden mit 2%igem Procain (2 mL) anästhesiert und die Kälber für drei Tage mit $2,5 \text{ mg kg}^{-1}$ Baytril® 10% (Enrofloxacin, Bayer Vital GmbH) versorgt.

Ein 8 F Einführungsbesteck (Walter Veterinär-Instrumente e.K.) wurde aseptisch im kranialen Drittel der Vena jugularis sinistra nach der Seldingertechnik implantiert. Zur Operation wurde ein 110 cm langer, 7 F Thermodilutionskatheter nach Swan und Ganz (Criti Cath TD Catheter, Becton, Dickinson Critical Care Systems) über diese Schleuse eingeführt und an kalibrierte, flüssigkeitsgefüllte Druckwandler (Smith pvb Critical Care GmbH) angeschlossen. Zur Nullkalibrierung der Druckaufnehmer diente, als Referenzpunkt der Herzbasis im Stand, die Höhe des Schultergelenkes (WAGNER et al. 1990; AMORY et al. 1992; LEWIS 1999). Zur Ermittlung der Herzbasis für die Nullkalibrierung in Rücken- und Brustlage wurde der Abstand vom Sternum bis zu einer horizontalen Linie auf Ebene des Schultergelenkes verwendet. Die distale Öffnung des Thermodilutionskatheters wurde bis in die Pulmonalarterie vor-

geschoben, so dass das proximale Lumen im rechten Vorhof des Herzens lag. Die korrekte Lage des Katheters konnte anhand charakteristischer Druckwellen (SPRUNG 1983) über einen Monitor (IntelliVue MP50, Philips Medizin Systeme), dessen Druckmodule (EKG-, AP-Modul: M3001A; CVP-, PAP-, HZV-Modul: M3012A, Philips Medizin Systeme) mit Druckwandlern verbunden waren, verfolgt werden.

Für den Aortenkatheter (Polyethylenschlauch, AD 1,52 mm, SIMS Portex) wurde die Aorta abdominalis (MEYER et al. 2009) unter Ultraschallkontrolle mit einer 120 mm lange Kanüle (TSK-Supra Canula, AD 2 mm, Tochigi), zwischen dem 3. und 4. Lendenwirbel, auf Höhe des Übergangs zwischen mittleren und äußeren Drittel der Querfortsätze, in einem 45° Winkel zu diesen, in ventromedianer Richtung punktiert. Eine Dauerspüleinrichtung mit heparinisiertem NaCl (10000 I.E. Heparin L⁻¹, Heparin-Calcium, Ratiopharm) sorgte für die Durchgängigkeit des Messsystems.

3.3.3. Messung der Analgesie und des Isofluranverbrauches

Die Tiefe und Ausbreitung der Analgesie wurde im Bereich der Schnittlinie vor dem chirurgischen Eingriff anhand der Reaktionen auf oberflächliche und tiefe Nadelstiche (18 G Kanüle) ermittelt. Der Analgesiegrad wurde auf einer Skala von 0 bis 3: 0, keine Analgesie (heftige Abwehrreaktion); 1, milde Analgesie (Abwehrreaktion leicht vermindert); 2, moderate Analgesie (verlangsamte / gelegentliche Abwehrreaktion) und 3, vollständige Analgesie (keine Reaktion auf den Stimulus) festgesetzt (MEYER et al. 2007).

Aus den Größen Frischgasfluss (FGF), Vaporeinstellung (Vapor) und Dauer der Narkosegasapplikation (Zeit) sowie einer gasspezifischen Konstante ($k = 194,15$ für ISO bei 20°C) wurde die Menge des verbrauchten Isoflurans (Agent, AGT) berechnet (KUHN et al. 1995):

- $AGT [mL_{Dampf}] = (FGF [mL \text{ min}^{-1}] \times Vapor [Vol.\%] / 100) \times Zeit [min]$
 - $Verbrauch [mL_{flüssig}] = AGT [mL_{Dampf}] / k$

Über einen Luftwegadapter, der zwischen Endotrachealtubus und Beatmungsgerät eingesetzt war, wurde konstant, mittels nicht-dispersiver Infrarot-Technik, der end-

tidale ISO- (etISO) und Kohlendioxidgehalt (etCO₂) bestimmt (Gasmodul M1013A, Philips Medizinsysteme).

3.3.4. Messung der endokrin-metabolischen Parameter

Blutproben (Serum und Fluorid, Sarstedt) zur Bestimmung von Kortisol (Cortisol-Immulate 1000-Test[®], Siemens Medical Solutions Diagnostic), L(+)-Laktat (Trinder-Methode, Horiba ABX), freie Fettsäuren (NEFA; ACS-ACOD-MEHA-Methode, Wako Chemicals GmbH) und Glukose (Hexokinase/G6P-DH Methode, mti diagnostics GmbH) wurden einen Tag vor (-24 h) der Operation im Stall, direkt nach der Operation in Rückenlage und 30 Minuten und 2 Stunden nach der Operation in selbst gewählter Lage (Brust oder Stand) durch Punktion der Vena jugularis entnommen, aufbereitet und bis zur Analyse (ABX PENTRA 400, Horiba ABX) bei -20°C aufbewahrt. Die Kortisol- und Laktatkonzentrationen wurden über den Swan-Ganz Katheter (gemischtvenös), zusätzlich zu den oben angegebenen Zeitpunkten, perioperativ sowie 6, 10 und 24 h post operationem im Stall durch Venenpunktion gewonnen. Der Messbereich für Serumkortisol reichte von 2 bis 500 ng mL⁻¹ Blut, so dass für Gehalte unterhalb der Messgrenze ein Wert von 1,9 ng mL⁻¹ festgelegt wurde.

3.3.5. Messung der kardiorespiratorischen Parameter

Körperinnentemperatur, pulmonaler Kapillarverschlussdruck (pulmonary capillary wedge pressure, PCWP), mittlerer zentralvenöser (mean central venous pressure, MCVP) und mittlerer pulmonalarterieller Blutdruck (mean pulmonary arterial pressure, MPAP) wurden über die Öffnungen des Swan-Ganz Katheters und der mittlere arterielle Blutdruck (mean systemic arterial pressure, MAP) über den Aortenkatheter gemessen. Zu jedem Messzeitpunkt wurden die Werte für vier Minuten aufgezeichnet und aus den gespeicherten Daten ein Mittelwert gebildet. Das Herzminutenvolumen (cardiac output, CO) wurde mittels Thermodilutionsmethode ermittelt. Dazu wurden 5 mL einer eisgekühlten (0-5°C) Glukoselösung (5%), als Bolus in hoher Geschwindigkeit, über das proximale Lumen des Herzkatheters in den rechten Vorhof injiziert und die Veränderung der Bluttemperatur mit dem Thermistor, am distalen Ende des Katheters, in der Pulmonalarterie gemessen (SPRUNG 1983). Für jede

Messung wurden bis zu fünf Injektionen durchgeführt und aus drei Werten, mit einer maximalen Abweichung von 10%, das arithmetische Mittel gebildet. Über ein Elektrokardiogramm mit bipolarer Ableitung nach SPÖRRI (1944) wurde die Herzfrequenz (heart rate, HR) bestimmt. Die Atemfrequenz (respiratory rate, RR) wurde durch Auszählen der Atemzüge pro Minute und das Atemminutenvolumen (AMV) über ein Minuten-Volumeter (Minuten-Volumeter 3000, Dräger) ermittelt.

Für die Blutgasanalyse wurde das Blut über den Aortenkatheter in heparinisierte Spritzen (Heparin Lithium Salt, Sigma Aldrich-Chemie GmbH) aspiriert und auf Eis gelagert. Die Messung (Rapidlap 348, Bayer Diagnostic) fand unmittelbar nach der Entnahme unter Berücksichtigung des stündlich gemessenen Hämoglobingehaltes (Celltac MEK-6108G, Nihon- Kohdon) sowie der Körpertemperatur (BURNETT u. NOONAN 1974; MÜLLER-PLATHE 1982) statt. Die Sauerstoffsättigung (oxygen saturation, S_aO_2) des Hämoglobins wurde mit einem für den Menschen entwickelten Algorithmus hergeleitet. Weitere Formeln wurden angewendet für:

- Herzindex (cardiac index): $CI [mL\ kg^{-1}\ min^{-1}] = CO / KGW$ (SKARDA u. MUIR 1996)
- Schlagvolumen (stroke volume): $SV [mL\ Schlag^{-1}] = CO / HR$ (AMORY et al. 1992; SKARDA u. MUIR 1996)
- Schlagindex (stroke index): $SI [mL\ kg^{-1}\ Schlag^{-1}] = SV / KGW$ (SPRUNG 1983)
- systemischer Gefäßwiderstand (systemic vascular resistance): $SVR [dynes\ x\ sec\ x\ cm^{-5}] = ((MAP - MCVP) / CO) \times 79,9$
- pulmonaler Gefäßwiderstand (pulmonary vascular resistance): $PVR [dynes\ x\ sec\ x\ cm^{-5}] = ((MPAP - PCWP) / CO) \times 79,9$ (AMORY et al. 1992; SKARDA u. MUIR 1996)
- Sauerstoffgehalt (WILSON et al. 1988; SPRUNG 1983):
 - arterieller Sauerstoffgehalt (arterial oxygen content): $C_aO_2 [mL\ dL^{-1}] = Hb \times S_aO_2 \times 1,36 + (p_aO_2 \times 0,003)$
 - gemischtvenöser Sauerstoffgehalt (mixed venous oxygen content): $C_vO_2 [mL\ dL^{-1}] = Hb \times S_vO_2 \times 1,36 + (p_vO_2 \times 0,003)$
- Sauerstoffangebot (O_2 delivery): $DO_2 = CO \times C_aO_2 \times 10 [mL\ O_2\ min^{-1}]$

- Sauerstoffaufnahme (O₂ consumption): $VO_2 = CO \times (C_aO_2 - C_vO_2) \times 10$ [mL O₂ min⁻¹] (SPRUNG 1983; SKARDA u. MUIR 1996)
- Sauerstoffextraktionsrate (O₂ extraction ratio): $ER [\%] = ((C_aO_2 - C_vO_2) / C_aO_2) \times 100$ (SPRUNG 1983)

3.3.6. statistische Auswertung

Die Daten wurden mit dem Statistikprogramm SAS[®] 9.1 (SAS Institute Inc., USA) ausgewertet und als arithmetische Mittelwerte mit Standardfehler dargestellt. Für die Gruppenvergleiche zu jedem Messzeitpunkt wurde der Wilcoxon-Rangsummentest und für den Vergleich zwischen Basiswert und einzelnen Messzeitpunkten innerhalb der jeweiligen Behandlungsgruppe wurde der signed-rank-Test verwendet. Im Falle des Serumkortisolgehaltes wurde hierfür der Einstichproben-t-Test angewendet. Die durchschnittlichen Kortisolkonzentrationen wurden außerdem mittels zweifaktorieller Varianzanalyse (ANOVA) und Area Under the Curve (AUC) auf statistisch absicherbare Differenzen überprüft. Die Signifikanzschwelle wurde für alle statistischen Vergleiche bei $P < 0,05$ angesetzt.

3.4. Ergebnisse

3.4.1. Analgesie und Isofluranverbrauch

Präoperativ lag bei allen Kälbern eine vollständige Analgesie der Schnittlinie, entsprechend der Stufe 3 auf der verwendeten Skala (0 - 3), vor. Während der Eröffnung der Bauchhöhle und über den gesamten Untersuchungszeitraum der Operation wurden keine auffälligen Abwehrbewegungen beobachtet und somit ergaben sich keine Hinweise auf einen unterschiedlichen Grad der Analgesie zwischen den Gruppen.

Der mittlere ISO-Verbrauch (C: $0,16 \pm 0,0$ vs. K: $0,16 \pm 0,01$ mL_{flüssig} min⁻¹) und der etISO-Gehalt (C: $1,3 \pm 0,05$ vs. K: $1,3 \pm 0,03$ Vol.-%) unterschieden sich zwischen den Gruppen nicht. Die ISO-Konzentrationen (Tab. 2) stiegen intraoperativ in beiden

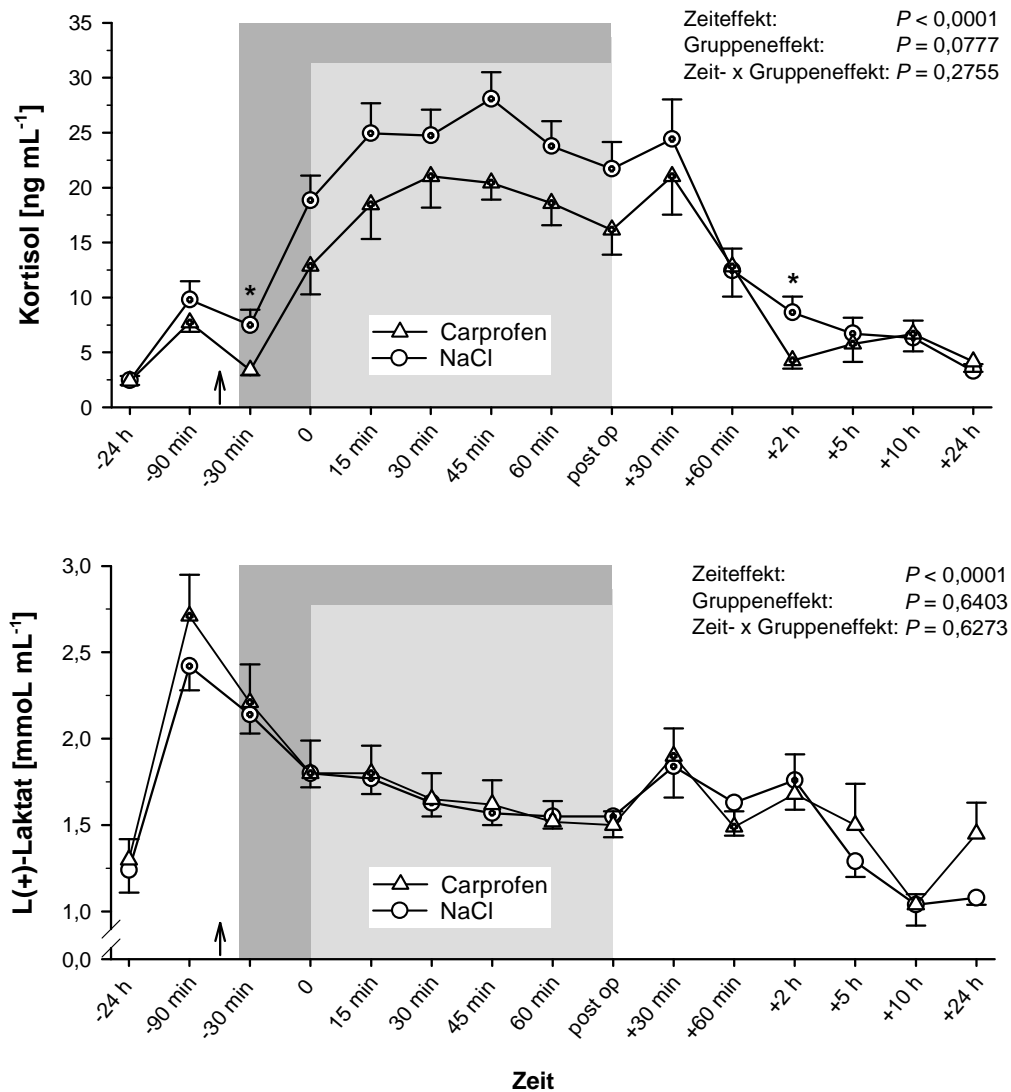
Gruppen bis zu einem maximalen end-tidalen Wert von 1,4 Vol.-% an. EtCO₂-Werte lagen zwischen 43 und 48 Vol.-%.

Intra- und postoperativ traten keine Komplikationen auf. Nach der Xylazinapplikation (IM) legten sich die Kälber (C: $7 \pm 0,6$ vs. K: $8 \pm 1,0$ min) rasch ab und konnten kurz nach der Verabreichung von Ketamin (IV) intubiert werden. Die durchschnittliche Dauer bis zum Erreichen des Toleranzstadiums (C: $6 \pm 0,4$ vs. K: $6 \pm 0,3$ min) und der Operation (C: $83 \pm 4,3$ vs. K: $81 \pm 5,5$ min) sowie der Zeitraum vom Extubieren bis zum selbstständigen Halten des Kopfes (C: $16 \pm 2,2$ vs. K: 15 ± 2 min), zur Einnahme der stabilen Brustlage (C: $19 \pm 2,6$ vs. K: $18 \pm 3,0$ min) und zur Erlangung der Standfähigkeit (C: $60 \pm 10,9$ vs. K: $52 \pm 11,6$ min) unterschieden sich zwischen den Gruppen nicht.

3.4.2. Endokrin-metabolische Messungen

Die mittleren Kortisol- und Laktat- (Abb. 1) sowie NEFA- und Glukosegehalte (Tab. 1) waren bereits präoperativ in beiden Gruppen gegenüber den im Stall erhobenen Basiswerten signifikant erhöht. Intraoperativ stiegen die Serumkortisolwerte erneut bei allen Kälbern signifikant an und blieben postoperativ über 10 h signifikant gegenüber den Basiswerten erhöht. In der C-Gruppe wurden im Vergleich zur K-Gruppe 30 min vor ($P = 0,0163$) und 45 min nach ($P = 0,0156$) Operationsbeginn sowie 2 h ($P = 0,0172$) nach Operationsende signifikant niedrigere Kortisolwerte gemessen, die berechnete AUC ergab keine Signifikanz ($P = 0,0731$). Die Konzentrationen von Laktat und NEFA im Serum sowie Glukose im Plasma wiesen keine Unterschiede zwischen den Gruppen auf und fielen bis zum Operationsende stetig ab.

Abbildung 1: Serumkortisol- und Serumlaktatkonzentrationen ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) der Carprofen- ($n = 12$) und Kontrollgruppe (NaCl; $n = 12$) vor, während und nach einer Nabeloperation



Der Basiswert (-24 h) wurde am Tag vor der Operation im Stall ermittelt. Unmittelbar präoperativ (-90 min) wurden die Messungen am stehenden, nicht sedierten Kalb vorgenommen. Für die Operation (grau unterlegt) wurden die Kälber in Rückenlage (dunkelgrau unterlegt) verbracht. Vor Beginn der Operation (0) wurde Carprofen oder NaCl appliziert (\uparrow) und eine Messung (-30 min) in Rückenlage unter Inhalationsnarkose durchgeführt. Intra operationem wurden die Messungen in 15minütigen Abständen (15, 30, 45, 60 min) und in Rückenlage direkt (post op) sowie 30, 60 min und 2, 5, 10 und 24 h nach der Operation in selbst gewählter Lage (Brustlage oder Stand) ermittelt. Mittelwerte mit einem Kreuz im Symbol unterscheiden sich statistisch sicher ($P < 0,05$) vom Basiswert (-24 h). Sterne außerhalb der Symbole kennzeichnen signifikante ($P < 0,05$) Gruppenunterschiede am jeweiligen Messzeitpunkt.

Tabelle 1: NEFA- und Glukosekonzentrationen ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) der Carprofen- ($n = 12$) und Kontrollgruppe (NaCl; $n = 12$) vor und nach einer Nabeloperation

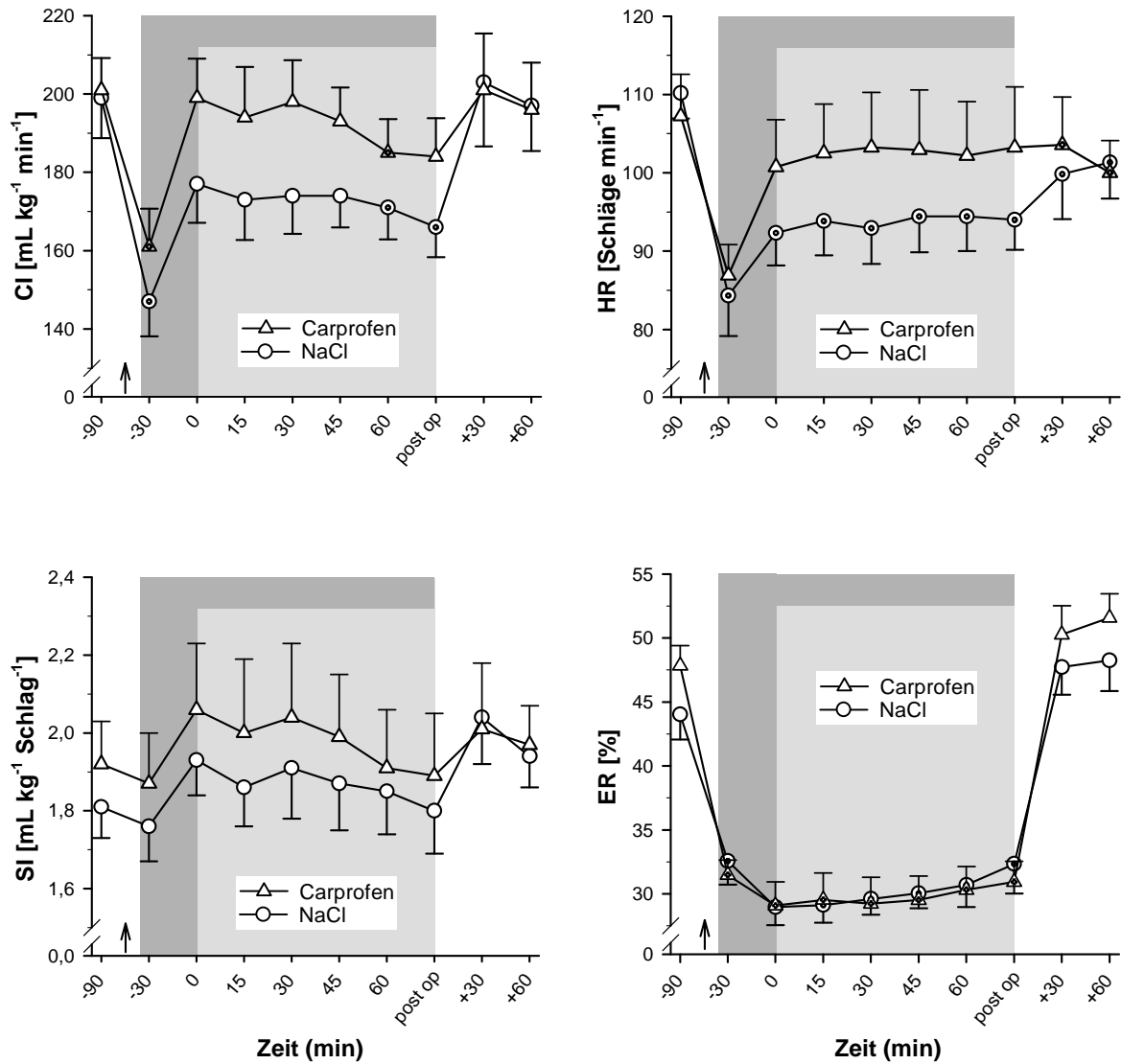
		Messzeitpunkte			
		- 24 h	post op	+30 min	+2 h
Freie Fettsäuren (NEFA) [$\mu\text{mol L}^{-1}$]	Carprofen	242 \pm 29,1	531 \pm 87,4	448 \pm 62,6	299 \pm 81,8
	NaCl	227 \pm 25,7	563 \pm 115,7	446 \pm 85,5	360 \pm 103,4
Glukose [mmol L^{-1}]	Carprofen	5,3 \pm 0,35	11,2 \pm 0,85	9,7 \pm 0,78	5,9 \pm 0,57
	NaCl	6,2 \pm 0,29	12,0 \pm 0,81	10,3 \pm 0,69	6,5 \pm 0,59

Der Basiswert (-24 h) wurde am Tag vor der Operation im Stall ermittelt. Direkt nach der Operation (post op) wurden die Werte in Rückenlage sowie 30 min und 2 h in selbst gewählter Lage (Brustlage oder Stand) ermittelt. Fettgedruckte Mittelwerte unterscheiden sich statistisch sicher ($P < 0,05$) vom Basiswert (-24 h). _a und _b kennzeichnen signifikante ($P < 0,05$) Gruppenunterschiede am jeweiligen Messzeitpunkt.

3.4.3. Kardiorespiratorische Messungen

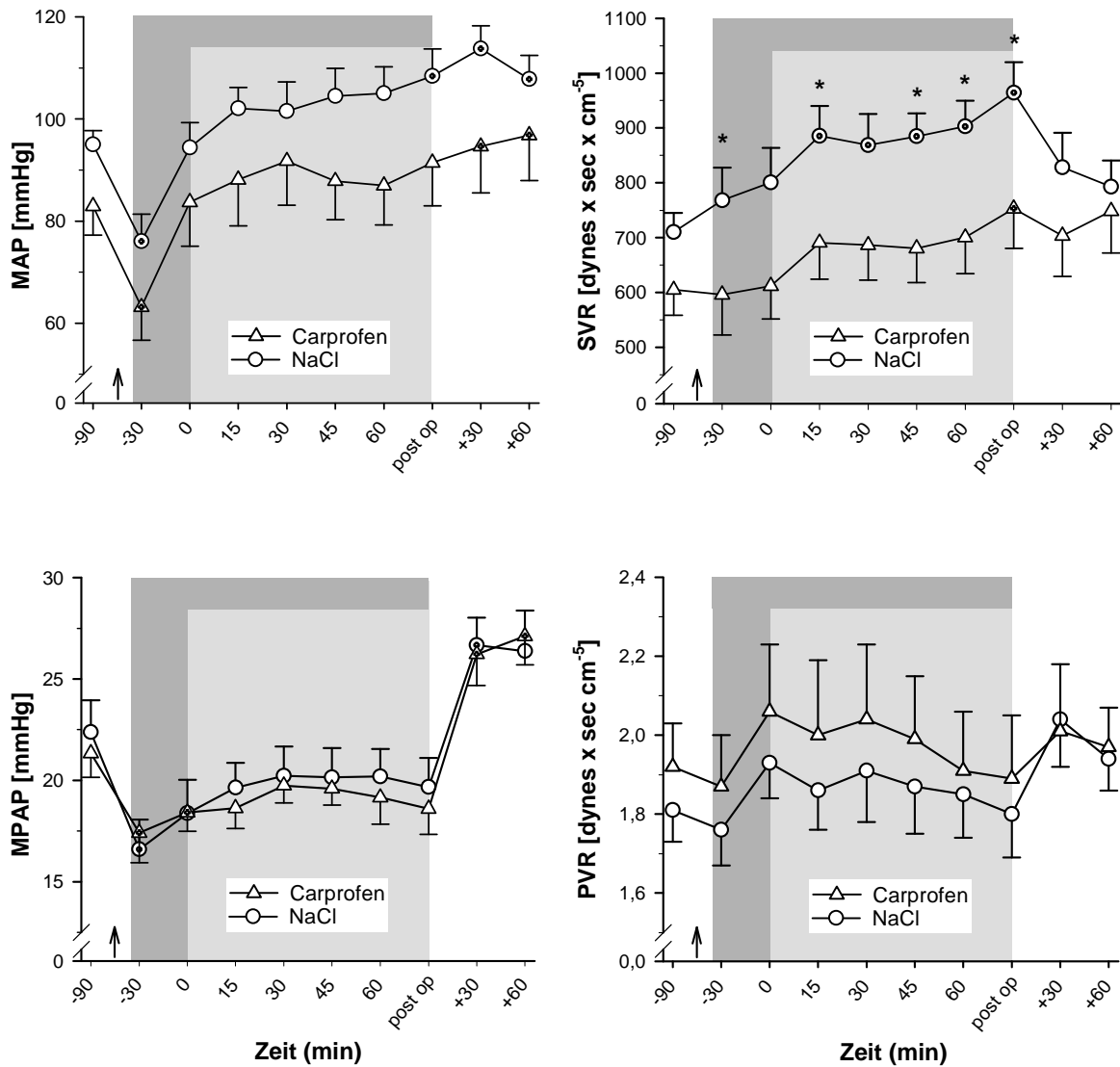
Der SVR (Abb. 3) der K-Kälber lag zu Versuchsbeginn bereits durchschnittlich 15% über dem Basiswert der C-Tiere und stieg bei allen Kälbern in Rückenlage an. Die mittlere HR (Abb. 2) sank in Rückenlage um 19% in der C- sowie um 24% in der K-Gruppe. PCWP, MPAP, MAP, CI, ER (Abb. 2, 3; Tab. 2) nahmen in beiden Gruppen, nach Verbringung der Kälber in Rückenlage, gegenüber dem Basiswert im Stand signifikant ab. Intraoperativ stiegen CI, HR und MAP kontinuierlich an. Postoperativ, nach Verbringung der Kälber in Brustlage, stiegen PCWP, MPAP und ER signifikant an. SI, MCVP und PVR (Abb. 2, 3; Tab. 2) zeigten intraoperativ keine signifikanten Veränderungen. Die Körpertemperatur (Tab. 2) fiel bei allen Kälbern beider Gruppen kontinuierlich ab. Die RR (Tab. 2) war in Rückenlage nur im K-Kollektiv signifikant erhöht und nahm nach Verbringung der Kälber in Brustlage in beiden Gruppen signifikant ab. P_{aO_2} - und p_{aCO_2} -Werte (Tab. 2) stiegen mit Beginn der Narkose bei allen Kälbern signifikant an und fielen postoperativ signifikant ab. Arterielle HCO_3^- , BE- und pH-Werte (Tab. 2) sanken bei allen Kälbern nach der Narkoseeinleitung signifikant gegenüber den Basiswerten.

Abbildung 2: Herzindex (CI), Herzfrequenz (HR), Schlagindex (SI) und Sauerstoffextraktionsrate (ER; $\bar{x} \pm \text{SEM}$) von Kälbern unter Isofluran-Inhalationsnarkose und präoperativer Behandlung mit Carprofen ($n = 12$) oder Placebo (NaCl; $n = 12$) vor, während und nach einer Nabeloperation



Der Basiswert (-90) wurde 90 Minuten vor der Operation am stehenden, nicht sedierten Kalb ermittelt. Weitere Legende siehe Abb. 1.

Abbildung 3: Mittlerer arterieller (MAP; Carprofen: $n = 11$; NaCl: $n = 12$) und pulmonalarterieller Blutdruck (MPAP; Carprofen: $n = 9$; NaCl: $n = 9$) sowie systemischer (SVR; Carprofen: $n = 11$; NaCl: $n = 12$) und pulmonaler Gefäßwiderstand (PVR; Carprofen: $n = 9$; NaCl: $n = 9$; $\bar{x} \pm \text{SEM}$) von Kälbern unter Isofluran-Inhalationsnarkose und präoperativer Behandlung mit Carprofen oder Placebo (NaCl) vor, während und nach einer Nabeloperation



Der Basiswert (-90) wurde 90 Minuten vor der Operation am stehenden, nicht sedierten Kalb ermittelt. Weitere Legende siehe Abb. 1.

Tabelle 2: Kardiorespiratorische Parameter ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) der Carprofen- (C) und Kontrollgruppe (K) vor, während und nach einer Nabeloperation

Parameter	Gruppe (n)	prae op		intra op					post op		
		Stand -90 min	RL -30 min	0	+15 min	RL +30 min	+45 min	+60 min	RL post op	Stand oder BL +30 min	+60 min
RR [Züge min ⁻¹]	C (12)	39 ± 3	44 ± 3	43 ± 2	45 ± 3	44 ± 2	43 ± 2	41 ± 2	44 ± 2	30 ± 3	29 ± 3
	K (12)	36 ± 3	46 ± 3	44 ± 3	47 ± 2	46 ± 3	46 ± 3	45 ± 2	46 ± 3	27 ± 2	26 ± 1
AMV (L min ⁻¹)	C (12)		10,3±0,7	11,3±0,6	11,5±2,5	11,1±1,9	11,2±2,0	11,2±1,5	12,1±0,7		
	K (12)		11,2±1,0	12,1±1,0	11,8±2,9	11,8±3,4	12,0±3,0	12,0±3,0	12,7±0,8		
etISO [Vol.-%]	C (12)		1,0 ± 0,1	1,2 ± 0,1	1,4 ± 0,1	1,3 ± 0,1	1,4 ± 0,1	1,4 ± 0,1	1,2 ± 0,1		
	K (12)		1,0 ± 0,1	1,2 ± 0,1	1,4 ± 0,1	1,4 ± 0,1	1,4 ± 0,0	1,4 ± 0,0	1,2 ± 0,1		
p _a O ₂ [kPa]	C (12)	12,30±0,25	58,97±2,23	60,31±2,22	61,12±1,57	58,13±2,44	59,73±2,04	59,26±2,51	60,24±2,19	10,89±0,34	11,41±0,31
	K (12)	12,50±0,15	62,17±1,47	62,19±1,18	63,36±1,10	62,68±1,65	62,81±1,38	62,04±1,16	62,16±1,29	10,92±0,34	10,77±0,39
p _a CO ₂ [kPa]	C (12)	5,83±0,07	8,61±0,26	8,79±0,27	9,07±0,26	9,10±0,25	9,17±0,24	9,10±0,29	9,00±0,38	6,00±0,11	5,71±0,10
	K (12)	6,02±0,11	8,30±0,40	8,72±0,22	8,79±0,30	8,99±0,35	8,86±0,26	8,93±0,30	8,69±0,30	6,29±0,14	6,11±0,16
S _a O ₂ [%]	C (12)	96,0±0,3	99,8±0,0	99,8±0,0	99,8±0,0	99,8±0,0	99,8±0,0	99,8±0,0	99,8±0,0	95,0±0,6	95,9±0,3
	K (12)	96,3±0,1	99,8±0,0	99,8±0,0	99,8±0,0	99,8±0,0	99,8±0,0	99,8±0,0	99,8±0,0	95,0±0,5	94,7±0,7
VO ₂ [mL O ₂ min ⁻¹]	C (12)	462±20	265±16	310±22	299±20	308±22	306±20	299±20	302±20	454±45	445±45
	N (12)	465±21	277±20	302±26	300±25	311±30	313±26	314±28	322±31	483±44	463±34
DO ₂ [mL O ₂ min ⁻¹]	C (12)	983±45	849±50	1085±74	1041±74	1085±86	1056±67	1007±62	987±63	896±64	869±58
	N (12)	1076±61	873±66	1064±94	1059±107	1066±106	1058±98	1040±94	1014±95	1026±95	982±82
HCO ₃ [mmol L ⁻¹]	C (12)	27,3±0,4	23,9±0,3	23,6±0,4	23,5±0,4	23,4±0,4	23,5±0,4	23,5±0,5	23,6±0,5	25,3±0,3	25,7±0,4
	K (12)	27,1±0,6	23,5±0,9	23,5±0,6	23,4±0,8	23,7±0,9	23,8±0,9	24,2±1,0	24,0±0,7	25,5±0,7	25,8±0,6
BE [mmol L ⁻¹]	C (12)	3,2±0,5	-0,6±0,3	-1,2±0,4	-1,2±0,5	-1,4±0,5	-1,2±0,4	-1,2±0,6	-1,1±0,5	0,9±0,3	1,4±0,4
	K (12)	2,9±0,7	-1,4±1,1	-1,2±0,7	-1,3±0,9	-1,1±1,1	-0,9±1,0	-0,5±1,1	-0,7±0,9	1,1±0,8	1,5±0,7
pH	C (12)	7,41±0,01	7,24±0,01	7,23±0,01	7,21±0,01	7,21±0,01	7,21±0,01	7,21±0,01	7,22±0,01	7,38±0,01	7,40±0,01
	K (12)	7,41±0,01	7,26±0,02	7,24±0,01	7,23±0,01	7,22±0,01	7,22±0,01	7,23±0,01	7,24±0,01	7,37±0,01	7,38±0,01
PCWP [mmHg]	C (9)	11 ± 1	9 ± 1	10 ± 1	9 ± 1	10 ± 1	9 ± 1	9 ± 1	8 ± 1	15 ± 2	15 ± 2
	K (9)	12 ± 1	8 ± 1	10 ± 1	10 ± 1	10 ± 1	10 ± 1	10 ± 1	10 ± 1	15 ± 2	14 ± 2
MCVP [mmHg]	C (12)	4 ± 2	3 ± 1	3 ± 1	3 ± 1	3 ± 1	2 ± 1	2 ± 1	2 ± 1	5 ± 1	4 ± 1
	K (12)	2 ± 1	3 ± 1	3 ± 0	3 ± 0	3 ± 1	3 ± 1	3 ± 1	3 ± 1	7 ± 2	6 ± 2
Temperatur [°C]	C (12)	39,4±0,1	39,0±0,2	38,5±0,2	38,4±0,2	38,3±0,2	38,3±0,2	38,3±0,2	38,2±0,3	37,8±0,2	37,9±0,2
	K (12)	39,1±0,1	38,6±0,2	38,1±0,2	38,0±0,2	38,0±0,2	37,9±0,2	37,9±0,2	37,9±0,2	37,6±0,2	37,7±0,2

RL: Rückenlage; BL: Brustlage; Fettgedruckte Werte unterscheiden sich statistisch ($P < 0,05$) vom Basiswert (-90 min). Weitere Legende siehe Abb. 1.

3.5. Diskussion

Die Nabeloperationen wurden an den Kälbern dieser Studie unter einer etISO-Konzentration von 1,2 bis 1,4 Vol.-% durchgeführt. Diese Werte liegen unterhalb der von GREENE et al. (1988) und CORNICK et al. (1990) bei Bullen ermittelten etISO-Konzentrationen von 1,3 - 1,7 Vol.-% und 1,4 - 1,6 Vol.-%, deren Narkose während eines abdominalen Eingriffes unter vergleichbaren Kriterien reguliert wurde. Die präoperative Medikation mit Carprofen hatte keinen nachweislichen Einfluss auf die etISO-Konzentrationen der Kälber dieser Studie.

Das Standard-Narkoseprotokoll beinhaltete in dieser Studie eine Prämedikation mit Xylazin und Ketamin sowie eine zusätzliche lokale Infiltration des Operationsgebietes mit Procain. Die Verabreichung von Xylazin (IM oder IV) bewirkt beim Rind eine dosisabhängige analgetische Wirkung mit einer Dauer von 30 ($0,05 \text{ mg kg}^{-1}$) bis 90 Minuten ($0,2 \text{ mg kg}^{-1}$) (KNIGHT 1980). Xylazin bedingt jedoch allein verabreicht keine ausreichende Analgesie für schmerzhafte Eingriffe (TRACHSEL u. SCHATZMANN 1984). Erst die Kombination von Xylazin ($0,2 \text{ mg kg}^{-1}$, IM) mit Ketamin (5 mg kg^{-1} , IV) vermittelte eine starke und für Operationen geeignete Analgesie bei Kälbern für etwa 20 Minuten (WATERMAN 1981). Lokalanästhetika wirken direkt am Nervengewebe und verhindern die Schmerzwahrnehmung in einem umschriebenen Körperbezirk für ein bis zwei Stunden (SKARDA 1996). Eine längere Wirkung der Substanzen ist bei jungen Tieren wahrscheinlich, da diese noch keine volle Leber- und Nierenfunktion besitzen und die Metabolisierung daher verzögert ist (GREENE 2003). Es ist somit davon auszugehen, dass bei den Kälbern dieser Studie während der gesamten Dauer der Nabeloperationen eine gute Analgesie bereits durch die Wirkung von Xylazin und der Lokalanästhesie sowie anfänglich auch von Ketamin vorlag. Die präoperative Applikation von Carprofen führte, beurteilt anhand der in dieser Studie ermittelten etISO-Konzentrationen und des ISO-Verbrauchs, zu keiner darüber hinausgehenden analgetischen Wirkung. Auch in Studien an gesunden Hunden zeigte sich, dass die erforderliche Menge eines Inhalationsanästhetikums durch eine präoperative NSAID-Gabe nicht signifikant gesenkt werden kann, sondern erst die Kombination von Carprofen mit Morphin oder mit Butorphanol (KO et al. 2000; 2009) sowie eine Kom-

bination von Ketoprofen mit Fentanyl (GREMIAO u. MARSICO 2003) einen signifikant verringerten Verbrauch bewirkt.

Akuter Schmerz führt zu einer Aktivierung des hypothalamo-hypophysär-adrenergen (HPA)-Systems, weshalb Serumkortisol häufig als Indikator für das Vorhandensein von Schmerzen und zur Ermittlung des Schmerzgrades eingesetzt wird (STOTT 1981). Eine vermehrte Kortisolsekretion kann jedoch auch durch andere Stressoren wie eine ungewohnte Umgebung, laute Geräusche und das Handling bedingt sein (ANDERSON u. MUIR 2005; VALVERDE u. GUNKEL 2005). So war bei den Kälbern dieser Studie deutlich zu erkennen, dass deren Verbringung in den Operationssaal und die Anbringung der Messgeräte bereits einen Anstieg der Serumkortisolwerte verursachte. Die erhöhte Stressbelastung der Kälber zu diesem Zeitpunkt war auch an den stark erhöhten Laktatkonzentrationen zu erkennen (EL-GHOUL 2002).

Intraoperativ kam es zu einer weiteren erheblichen Ausschüttung von Serumkortisol, die nach der Carprofen-Prämedikation im Vergleich zu den Kontrolltieren tendenziell (AUC: $P = 0,0731$) geringer ausfiel. Die Stimulation des schmerzleitenden Systems bleibt unter einer Inhalationsnarkose bestehen (OYAMA 1980; SEMRAD et al. 1986). Die Mechanismen der peripheren und zentralen Sensibilisierung finden somit weiterhin statt und werden erst durch die zusätzliche Gabe analgetisch wirksamer Substanzen unterdrückt (PASCOE 2000; ROJAS et al. 2008). Ob die im Vergleich zu den Kontrolltieren tendenziell niedrigeren intraoperativen Serumkortisolgehalte der C-Kälber als Folge einer durch Carprofen verminderten schmerzbedingten Stimulation des HPA-Systems zu interpretieren sind oder, ob die niedrigeren Kortisolwerte der C-Tiere im Vergleich zum Kontrollkollektiv aus der durch COX-2 Blocker wie Carprofen direkt verursachten Inhibition der ACTH-Sekretion (GADEK-MICHALSKA u. BUGAJSKI 2004; MOHN et al. 2005) resultierten, kann mit den Ergebnissen dieser Studie nicht zufrieden stellend geklärt werden. PANG et al. (2006) und STILWELL et al. (2008) fanden bei den Kälbern, die mit Carprofen vorbehandelt wurden, im Vergleich zu den Kontrollkälbern, die mit einem Placebo behandelt waren, signifikant geringere Serumkortisolspiegel nach einer Kastration und schlossen eine verbesserte Analgesie als Grund hierfür nicht aus.

Der bei allen Kälbern im Blut gemessene Anstieg von Glukose- und NEFA-Gehalten kann in einer stressbedingten Sekretion von Glukokortikoiden und Katecholaminen begründet sein (NOCKELS 1990; MUDRON et al. 1994). Eine weitere Erklärung könnte auf dem peripheren α_2 -Rezeptor agonistischen Effekt von Xylazin beruhen, der eine Hemmung der Insulinsekretion bewirkt (HSU u. HUMMEL 1981).

Stressoren wie intraoperative Reize sowie die Fixierung der Kälber in Rückenlage haben, neben direkter Wirkungen der verwendeten Pharmaka, Auswirkungen auf das Herzkreislaufsystem.

Bei allen Kälbern dieser Studie wurde in Rückenlage, noch vor Operationsbeginn, ein Abfall von CI und SI beobachtet. Eine Erklärung hierfür ist in der Fixierung der Kälber in Rückenlage zu suchen, da infolge des damit verbundenen Eingeweidedruckes auf die Vena cava caudalis der venöse Rückfluss vermindert und somit die Vorlast am Herzen reduziert wird (KLEIN u. FISHER 1988; WAGNER et al. 1990; MEYER et al. 2009). Auch dürfte die negativ inotrope Wirkung von ISO (KERR et al. 2007) und die kardiodepressive Wirkung von Xylazin zum Abfall von CI und SI beigetragen haben. α_2 -Agonist wie Xylazin senken beim Rind die Herzkontraktilität (CAMPBELL et al. 1979; WATERMAN 1981) und den Sympathikotonus herab, wodurch der Vagotonus überwiegt (JUNHOLD u. SCHNEIDER 2002) und dadurch eine Bradykardie bei den Kälbern beider Gruppen resultierte. Der bei allen Kälbern beobachtete Abfall von MPAP und PCWP lässt sich ebenfalls aus der lagerungsbedingten Kompression der Vena cava caudalis erklären (KLEIN u. SHERMAN 1977), da wegen der reduzierten Vorlast auch der Blutaustoß aus der rechten Herzkammer vermindert wurde, was wiederum einen Einfluss auf den Druck in der Arteria pulmonalis hatte (BECKER u. WÄLTI 1980).

Da das sympathoadrenerge System auch unter einer Inhalationsnarkose stimuliert wird (OYAMA 1980; SEMRAD et al. 1986), führen intraoperative nozizeptive Reize zur verstärkten Vasokonstriktion, Herzkontraktilität und Tachykardie (ANDERSON u. MUIR 2005; HUDSON et al. 2008). So war bei den Kälbern beider Gruppen nach der Verbringung in Rückenlage im Mittel ein Abfall des MAP etwa gleichen Ausmaßes zu verzeichnen. Er trat infolge des verringerten CI auf und wurde zusätzlich durch die

bekannte vasodilative Wirkung von ISO (ALEF 2003; KERR et al. 2007) verstärkt. Vermutlich folgte bedingt durch die sympathoadrenerge Stimulation während der Operation eine rasche Zunahme von HR, CI und SVR sowie hieraus resultierend auch des MAPs. Des Weiteren ist im Laufe des Untersuchungszeitraumes von einer nachlassenden xylazinbedingten Bradykardie und Hypotonie auszugehen. Der Anstieg des SVR in beiden Gruppen, während der Operation, kann auch die Folge einer peripheren Vasokonstriktion als Reaktion auf die erhöhten arteriellen $p\text{CO}_2$ -Werte sein. Die in der C-Gruppe um durchschnittlich 11,3% geringere Zunahme des SVR könnte für eine zusätzliche analgetische Wirkung des NSAIDs, aufgrund einer geringeren schmerzinduzierten und stressbedingten Vasokonstriktion peripherer Arteriolen, sprechen. Es ergaben sich aber keine signifikanten Gruppenunterschiede, weshalb ein positiver Effekt von Carprofen zu diesem Zeitpunkt nicht belegt werden konnte.

Der deutliche Anstieg der $p_a\text{CO}_2$ -Werte der Kälber beider Gruppen könnte auf die Bewegungseinschränkung und Komprimierung von Lungenregionen in Rückenlage, aufgrund des Eingeweidedruckes auf das Zwerchfell, zurückgeführt werden. Dies führt bei adulten Rindern mit einem vollständig ausgebildeten Vormagensystem zu einem Ventilations-Perfusions-Missverhältnis und einem erheblich eingeschränkten pulmonalen Gasaustausch (HORNOF et al. 1986; WAGNER et al. 1990). Für diese Annahme würden die rasche Zunahme des $p_a\text{CO}_2$ -Wertes mit Verbringung der Tiere in Rückenlage und der postoperative schnelle Abfall nach Umlagerung in Brustlage sprechen. MEYER et al. (2009) beobachteten in ihrer Studie an unbehandelten Kälbern etwa gleichen Alters (25 bis 53 Tage alt) jedoch nur marginale Anstiege der $p_a\text{CO}_2$ -Werte in Rückenlage. Sie führen dies auf das verminderte Gewicht des noch nicht vollständig ausgebildeten Vormagensystem bei Kälbern diesen Alters und auf die leicht schräg nach kaudal gerichtete Lagerung der Tiere, wie sie auch in dieser Studie verwendet wurde und wodurch der Druck der Eingeweide auf das Zwerchfell vermindert wird, zurück. Wahrscheinlicher ist daher, dass die atemdepressive Wirkung von Xylazin (TRACHSEL u. SCHATZMANN; 1984; GREENE u. THURMON 1988; LIN u. RIDDELL 2003) und insbesondere von ISO (MUIR 1993; DOHOO 1990; ALEF 2003), welche mit Verbringung in Rückenlage gleichfalls einsetzte, den Anstieg

der $p_a\text{CO}_2$ -Werte hervorrief. Eine respiratorische Depression und niedrige tidale Volumina bedingen die Entwicklung von Atelektasen und Luftwegsverschlüssen und verstärken einen intrapulmonalen Shunt (HORNOF et al. 1986; BLAZE et al. 1988; KLEIN u. FISHER 1988). Bei den Kälbern dieser Studie wurde eine Steigerung der RR festgestellt. Die Zunahme der RR mit gleichzeitiger Erhöhung der $p_a\text{CO}_2$ -Konzentrationen verzeichneten auch RINGS und MUIR (1982) bei Kälbern nach einer Xylazin- und Ketamingabe (IM). BLAZE et al. (1988) beobachteten unter einer Halotan-Inhalationsnarkose beim Rind eine Hyperkapnie mit respiratorischer Azidose bei parallel erhöhter Atemfrequenz. Die Autoren begründen dies mit der vermehrten Totraumventilation. Aus technischen Gründen wurde in dieser Studie das AMV nur während der Phase der Intubation bestimmt, so dass Werte hierzu vor und nach der Inhalationsnarkose fehlen. Es errechnet sich jedoch während des Messzeitraumes der Intubation ein Atemzugvolumen (AMV / RR , Tab. 2) von etwa 230 bis 280 mL. Diese Werte liegen deutlich unter den an gesunden, unbehandelten und nicht intubierten Kälbern. So geben BISGARD et al. (1973) und KIORPES et al. (1978) ein Atemzugvolumen (V_T) bei 60 kg schweren Kälbern von etwa 403 bis 500 mL an. REINHOLD und FÖDISCH (1993) ermittelten bei Kälbern ein V_T von 8,8 bis 11,4 mL kg^{-1} . Physiologische Atemzugvolumina der Kälber dieser Studie (durchschnittliches Körpergewicht von 56, 4 kg) entsprächen somit etwa 496 bis 643 mL, so dass die Vermutung einer erhöhten Totraumventilation unter ISO-Inhalationsnarkose als wesentliche Ursache für die erhöhten $p_a\text{CO}_2$ -Gehalte auch hier gerechtfertigt scheint. Des Weiteren fielen die $p_a\text{CO}_2$ -Werte unmittelbar nach Beendigung der Narkose auf ihre Basiswerte zurück.

Eine Hyperkapnie führte in humanmedizinischen Studien zur Ausschüttung von Katecholaminen (NUNN 1964), so dass sowohl operationsbedingte Stimuli als auch erhöhte $p_a\text{CO}_2$ -Werte zu einer Zunahme der RR bei den Kälbern dieser Studie beigetragen haben können.

Unter der Inhalationsnarkose wurde eine moderate Blutazidose festgestellt. Die Hyperkapnie im selben Zeitraum zeigt, dass diese eine erhebliche respiratorische Komponente hatte. Berücksichtigt man die im Blut perioperativ ermittelten, leicht gefalle-

nen HCO_3^- - und BE-Werte sowie den mäßigen Anstieg der Konzentrationen an Serumlaktat wurde die respiratorische Azidose von einer milden metabolischen Azidose zusätzlich überlagert.

Der bei allen Kälbern beobachtete starke Abfall der ER beruht auf dem verminderten VO_2 bei gleichzeitiger Erhöhung des DO_2 . Der VO_2 fiel bei den Tieren in dieser Studie aufgrund des reduzierten CI ab und der DO_2 stieg infolge der intraoperativen O_2 -Zufuhr an, worauf auch die stark erhöhten $p_a\text{O}_2$ -Werten zurückzuführen sind. Da der S_aO_2 -Gehalt aller Kälber zu keinem Zeitpunkt unter 93% lag, kann von einer ausreichenden Oxygenation der peripheren Gewebe ausgegangen werden (WAGNER et al. 1990). Die intraoperativ stetig abfallenden Laktatwerte sprechen darüber hinaus für eine gute intraoperative Gewebsperfusion (SEMRAD et al. 1986).

Die Abnahme der Körperinnentemperatur ist auf die relativ große Körperoberfläche im Verhältnis zum Körpergewicht eines Kalbes und auf die verstärkte Atmung zurückzuführen (BECKER u. WÄLTI 1980; GREENE 2003). Dies konnte trotz einer warmen Dauertropfinfusion und Wärmekissen nicht unterbunden werden.

Im Ganzen hatte die präoperative Verabreichung von Carprofen, bei den in dieser Studie unter ISO-Inhalationsnarkose und Lokalanästhesie am Nabel operierten Kälbern, keine signifikanten Effekte auf die kardiorespiratorischen Parameter. Eine direkte Wirkung von Carprofen auf das Herzkreislaufsystem war auch nach den Berichten von HIGGINS (1985) und LEES et al. (2004) nicht zu erwarten. Eine indirekte Wirkung auf die hämodynamische Schmerzantwort während der Operation, vermittelt durch eine intensivierete Analgesie, konnte damit für das hier zur Schmerzausschaltung gewählte multimodale Narkoseregime ebenfalls nicht belegt werden. Das in dieser Studie verwendete Narkoseprotokoll führte insgesamt zu nur geringen Veränderungen der kardiorespiratorischen Parameter und ist bei einer ausreichend sichergestellten Sauerstoffversorgung zur Nabeloperation beim Kalb gut geeignet.

Zusammenfassend kann aus den Ergebnissen dieser Studie gefolgert werden, dass sich mit einer präoperativen Verabreichung von Carprofen die Analgesie während einer Nabeloperation beim Kalb, unter einer mit Xylazin und Ketamin induzierten und

mit lokaler Anästhesie kombinierten ISO-Inhalationsanästhesie, nicht nachweislich verbessern lässt. Lediglich anhand der Blutkortisolspiegel sowie dem SVR kann angenommen werden, dass intraoperativ eine tendenziell verminderte Aktivierung des HPA-Systems bei den mit Carprofen behandelten Kälbern, im Vergleich zu den Kontrolltieren, erfolgte.

4. KAPITEL 2: Einfluss von Carprofen auf die postoperative Entwicklung von Kälbern nach einer Nabeloperation

4.1. Zusammenfassung

Ziel dieser Studie war es, die analgetische Wirkung des prä- und postoperativ verabreichten nichtsteroidalen Antiphlogistikums Carprofen auf das Verhalten, die endokrin-metabolisch sowie kardiorespiratorisch schmerzbedingte Stressantwort und die Produktivität beim Kalb nach einer Nabeloperation zu überprüfen.

In einer prospektiven Studie wurden 23 gesunde Kälber im Alter von $36,7 \pm 9,0$ ($\bar{x} \pm s$) Tagen und einem Gewicht von $56,3 \pm 9,0$ ($\bar{x} \pm s$) Kilogramm, randomisiert und geblendet, mit Carprofen ($n = 12$; $1,4 \text{ mg kg}^{-1}$) oder mit dem gleichen Volumen physiologischer Kochsalzlösung ($n = 11$), eine Stunde prä- und 72 Stunden postoperativ, intravenös behandelt. Die Narkoseeinleitung ($0,1 \text{ mg kg}^{-1}$ Xylazin, intramuskulär, gefolgt von 2 mg kg^{-1} Ketamin, intravenös), die Inhalationsnarkose mit Isofluran (ISO) nach Effekt und einer Sauerstoffflussrate von 2 L min^{-1} und die Lokalanästhesie der Schnittlinie waren in beiden Gruppen identisch. Zur Beurteilung des Allgemeinbefindens wurden Futterauf- und Gewichtszunahmen, eine visuell analoge (VAS, visual analogue scale) sowie multifaktorielle Schmerzskala (MPDS, multiple pain and discomfort scale), Verhaltensbeobachtungen, endokrin-metabolische (Kortisol, Glukose, freie Fettsäuren) und klinische Parameter während eines zehntägigen Untersuchungszeitraumes herangezogen. Zudem wurde mittels Kottest auf okkultes Blut, Serumpepsinogenbestimmung und Blutbild untersucht, ob eine Schädigung der gastrointestinalen Schleimhaut nach zweimaliger Gabe von Carprofen zu erwarten ist.

Im Vergleich zu den Kontrollkälbern zeigten die Kälber der Carprofengruppe im Mittel bessere Futteraufnahmen ($0,31 \pm 0,03$ vs. $0,28 \pm 0,03 \text{ MJ ME kg}^{-1} \text{ KGW d}^{-1}$) und höhere Gewichtszunahmen (669 ± 197 vs. $459 \pm 197 \text{ g d}^{-1}$) sowie eine bessere Rekonvaleszenz, die sich in signifikant niedrigeren Punktzahlen im VAS (max. $25 \pm 4,7$ vs. $38 \pm 5,0$) und MPDS (max. $5 \pm 0,5$ vs. $9 \pm 0,6$ Punkten), einem aktiveren Verhalten und geringer erhöhten Körpertemperaturen (max. $39,7 \pm 0,07$ vs. $40,0 \pm 0,17 \text{ °C}$) äußerte. Die Werte der endokrin-metabolischen Parameter waren in beiden Gruppen

gegenüber den Basiswerten unverändert. Unerwünschte Wirkungen wurden nicht festgestellt.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass durch eine prä- und postoperative Carprofenapplikation die Produktivität in der postoperativen Phase erhöht werden kann, die Rekonvaleszenz gefördert wird und negative Auswirkungen in einem 72stündigen Applikationsintervall nicht zu erwarten sind. Damit ist der zusätzliche Einsatz von Carprofen bei Kälbern vor und nach einer Nabeloperation, unter einer mit Xylazin und Ketamin induzierten und mit einer Lokalanästhesie kombinierten ISO-Inhalationsnarkose, zu empfehlen.

4.2. Einleitung

Bei etwa 15,1% der neugeborenen Kälber treten Nabelhernien auf und 5 bis 35,6% erkranken an Nabelentzündungen (VIRTALA et al. 1996; STEENHOLDT u. HERNANDEZ 2004; NUSS 2007), deren Behandlung häufig einen chirurgischen Eingriff erfordert (NUSS 2007).

Die Nabeloperation beim Kalb wird als ein sehr schmerzhafter Eingriff angesehen (HUDSON et al. 2008). Dies gilt besonders für junge Patienten, da die körpereigene Schmerzabwehr bei Neonaten noch unzureichend ausgebildet ist (PASCOE 2000). Schmerzen führen zu einer erhöhten Sekretion von Katecholaminen und Kortisol, so dass es zu einer Steigerung von Atemfrequenz, Herzfrequenz und Blutdruck sowie vermehrten Blutkonzentrationen an Glukose und freien Fettsäuren (NEFA) kommt (MELLOR u. STAFFORD 1999; ACVA 1998; ANIL et al. 2002; ANDERSON u. MUIR 2005; HUDSON et al. 2008). Bei anhaltender Dauer verursachen Schmerzen eine katabole Stoffwechsellage (vermindertes Wachstum, Gewichtsverlust) und eine Immunsuppression (schlechte Wundheilung, gesteigerte Infektionsneigung), die die Rekonvaleszenz nach einer Operation verlängern oder sogar gefährden können (MATHEWS 2000; ANDERSON u. MUIR 2005).

Um die negativen Auswirkungen von Schmerzen kontrollieren zu können, bedarf es der frühzeitigen Schmerzausschaltung, die durch eine medikamentöse Analgesie er-

reicht wird. Mit präoperativ verabreichten Analgetika (preemptive analgesia) wie nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID), Lokalanästhetika und α_2 -Agonisten kann einer Sensibilisierung des schmerzleitenden Systems vorgebeugt und somit der Grad des postoperativen Schmerzes bereits intraoperativ vermindert werden. Dies ist unter einer Inhalationsanästhesie von besonderer Bedeutung, da alle Inhalationsnarkotika keine oder nur eine sehr geringe analgetische Wirkung entfalten (PASCOE 2000; ALEF 2003). Die kombinierte Applikation verschiedener Analgetika (multimodale Analgesie) erzielt zudem einen synergistischen Effekt, wodurch die analgetische Wirkung erhöht und die Dosis der einzelnen Medikamente reduziert werden kann (ANDERSON u. MUIR 2005; VALVERDE u. GUNKEL 2005). So wurde bei Kälbern nach zootecnischen Maßnahmen wie Kastration oder Enthornung festgestellt, dass die präoperative Verabreichung von NSAIDs wie Phenylbutazon oder Ketoprofen kombiniert mit Lokalanästhetika und α_2 -Agonisten in besseren Futterauf- und Gewichtszunahmen (FAULKNER u. WEARY 2000; ZULAUF et al. 2003), niedrigeren Kortisollevel (MCMEEKAN et al. 1998a; SUTHERLAND et al. 2002; STAFFORD et al. 2003), weniger Wundkomplikationen (EARLEY u. CROWE 2002; ZULAUF et al. 2003) und verminderten schmerzassoziierten Verhaltensweisen (FAULKNER u. WEARY 2000; STAFFORD u. MELLOR 2005) resultierte. Auch Kälber, denen vor einer Kastration zusätzlich zur Anästhesie Carprofen verabreicht wurde, wiesen im Vergleich zu Kontrollkälbern ohne zusätzliche Carprofenapplikation eine geringere Kortisolantwort und eine reduzierte Ausschüttung von Akute-Phase Proteinen auf, begannen nach dem Eingriff früher mit der Futteraufnahme und zeigten weniger schmerzassoziiertes Verhalten (PANG et al. 2006; STILWELL et al. 2008). Die Autoren vermuten, dass die bessere Rekonvaleszenz im Wesentlichen auf eine Verminderung von Schmerzsensibilisierungsprozessen, infolge der optimierten Schmerzausschaltung während des chirurgischen Eingriffes, und auf eine zusätzliche analgetische Wirkung der eingesetzten NSAIDs in den Tagen nach der Operation zurückzuführen ist. Neben den pharmakologischen Ansätzen, sollten auch nicht pharmakologische Aspekte wie ruhiger Umgang und optimaler Komfort in der Schmerztherapie immer berücksichtigt werden, da diese zur Linderung des Schmerzempfindens beim Tier beitragen (VON MICKWITZ 1983; ACVA 1998; ANDERSON u. MUIR 2005).

Das NSAID Carprofen zeichnet sich durch antiphlogistische, antipyretische und lang anhaltende, stark analgetische Wirkungen aus (MCKELLAR et al. 1994; BALMER et al. 1997; ROUGHAN u. FLECKNELL 2003), dessen Halbwertszeit bei 17 Wochen alten Kälbern über 34 Stunden beträgt (LEES et al. 1996). So hält die analgetische Wirkung von präoperativ verabreichtem Carprofen auch nach Abklingen der Wirkung, der zur Operation eingesetzten Analgetika und Anästhetika, an. Die Wirkungsweise dieses NSAIDs ist noch nicht endgültig bekannt. Neben einer Inhibition des Enzyms Cyclooxygenase (COX) und somit einer Suppression der Prostaglandinsynthese und der Freisetzung anderer Entzündungsmediatoren, wird auch die Aktivierung zentraler serotonerger Hemmsysteme als Ursache für die analgetische Wirkung in Betracht gezogen (TRAEDER 1998; OTTO u. ADAMS 2005). Eine Hemmung der COX-1, wodurch die Integrität der Magen- und Darmschleimhaut beeinflusst wird, scheint jedoch gering zu sein (LEES et al. 1996; LEES u. LANDONI 2002; GEORGE 2003). Zumindest wurden in klinischen Studien an Pferden (JOHNSON et al. 1993), Katzen (PARTON et al. 2000) und Hunden (MCKELLAR et al. 1994; TRAEDER 1998) keine Schädigungen der gastrointestinalen Schleimhaut, die durch Carprofen bedingt sein könnten, beobachtet.

In einer vorherigen Studie (Kapitel 1) zeigten sich kaum Anhaltspunkte dafür, dass die intraoperative Analgesie bei Kälbern während einer Nabeloperation, unter einer mit Xylazin und Ketamin induzierten und mit einer Lokalanästhesie kombinierten Isofluran (ISO)-Inhalationsnarkose, durch die präoperative Applikation von Carprofen intensiviert werden kann. Auch bei Hunden wurde unter einer ISO-Anästhesie mit der präoperativen Applikation von NSAIDs keine verbesserte Analgesie beobachtet (KO et al. 2000; 2009; GREMIAO u. MARSICO 2003). Damit sind keine wesentlichen Effekte von Carprofen auf die intraoperativen Schmerzsensibilisierungsmechanismen zu erwarten.

In dieser Studie sollte deswegen geprüft werden, ob mit der prä- und postoperativen Verabreichung von Carprofen, aufgrund dessen lang anhaltenden analgetischen sowie antiphlogistischen und antipyretischen Wirkungen, ein Effekt auf die Rekonvaleszenz nach einer Nabeloperation beim Kalb erfolgt. Dafür wurden Futterauf- und Ge-

wichtszunahmen, schmerzassoziiertes Verhalten sowie klinische und endokrin-metabolische Parameter untersucht. Ferner wurde geprüft, ob es Anhaltspunkte für das Auftreten von gastrointestinalen Schleimhautläsionen nach der wiederholten Verabreichung von Carprofen gibt.

4.3. Material und Methoden

Die Studie wurde vom Niedersächsischen Landesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit geprüft und genehmigt.

4.3.1. Tiere

23 klinisch gesunde Holstein-Frisian Kälber (6 Kuh- und 17 Bullenkälber), aus dem Bestand der Klinik für Rinder (Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover), wurden in einem Alter von $36,7 \pm 9,0$ ($\bar{x} \pm s$) Tagen und mit einem Gewicht von $56,3 \pm 9,0$ ($\bar{x} \pm s$) Kilogramm am Nabel operiert. Die Kälber waren auf Stroheinstreu aufgestellt und hatten in ihren Einzelboxen Sicht- und Berührungskontakt zu anderen Kälbern. Sie erhielten Wasser, Heu und Kälberstarterfutter ad libitum sowie Vollmilch (12% des kg KGW) auf vier Portionen pro Tag verteilt. Vor der Operation wurden die Kälber für 8 Tage an die Umgebung sowie die Bezugsperson gewöhnt.

4.3.2. Studiendesign und Behandlungen

Jedes Kalb wurde randomisiert und geblendet in eine Carprofengruppe (C-Gruppe: $n = 12$) oder Kontrollgruppe (K-Gruppe: $n = 11$) eingeteilt. Die Verabreichung von $1,4 \text{ mg kg}^{-1}$ Carprofen (Rimadyl[®] Rind, Pfizer Pharma GmbH) oder einer gleichen Menge physiologischer Kochsalzlösung (NaCl) erfolgte intravenös (IV) eine Stunde prä- und 72 Stunden postoperativ. Zur Sicherstellung der Verblindung wurden die Behandlungen von einer gesonderten Person durchgeführt.

Die Narkose wurde bei den Kälbern beider Gruppen mit $0,1 \text{ mg kg}^{-1}$ Rompun[®] (2%iges Xylazinhydrochlorid, AG Bayer) intramuskulär (IM), gefolgt von $2,0 \text{ mg kg}^{-1}$ Ketamin (Selectavet) IV, eingeleitet und durch eine Inhalationsnarkose mit ISO nach Effekt (Curamed Pharma GmbH) und einer Sauerstoffflussrate von 2 L min^{-1} fortge-

setzt. Zusätzlich erhielten die Tiere eine Infiltrationsanästhesie der Schnittlinie mit 2%igem Procain (Isocain[®], Selectavet). Einen Tag vor der Operation wurden ein Aortenkatheter sowie die Einführungsschleuse für einen Rechtsherzkatheter implantiert (MEYER et al. 2009) und die Kälber anschließend für drei Tage subkutan mit 2,5 mg kg⁻¹ Baytril[®] 10% (Bayer Vital GmbH) versorgt.

Folgende Untersuchungen wurden täglich 8 Tage vor und 7 Tage nach dem Eingriff sowie abschließend nach weiteren vier Tagen durchgeführt.

4.3.3. Produktivität

Die Aufnahme an Heu, einer Mischung aus 37,5% Kälberstarterfutter (Bruno Fehse u. Sohn GmbH & Co. KG, Estdorf) sowie 62,5% Dreikorn (Albert-Chr. Voges, Harsum) und die aufgenommene Menge an Vollmilch wurden täglich dokumentiert. Das Körpergewicht am Tag der Aufnahme betrug $51,5 \pm 8,1$ ($\bar{x} \pm s$) kg und wurde durch Wiegen der Kälber, vor Aufnahme der morgendlichen ersten Tränke, täglich erfasst.

4.3.4. Schmerzbeurteilung

Zur Erkennung und Bewertung von Schmerz wurden spontane und provozierte Verhaltensreaktionen sowie die Befunde der klinischen Untersuchung (STÖBER 1990) in einen MPDS für Kälber (Tab. 3), modifiziert nach den Schmerzskaleten von FRENCH et al. (2000) und OTTO (2008), eingesetzt und die jeweils vergebenen Scores zu einer MPDS-Schmerzzahl addiert.

4.3.5. Verhaltensbeobachtung

Die Beurteilung des Spontanverhaltens (Tab. 3) basierte auf Verhaltensweisen, die als Schmerzindikatoren bei Kälbern angesehen werden (MOLONY u. KENT 1997; TASCHKE u. FÖLSCH 1997; FAULKNER u. WEARY 2000; HUDSON et al. 2008) und wurde morgens (nach der ersten Tränke) und abends (nach der letzten Tränke) für je 15 Minuten durchgeführt sowie für jeweils 24 Stunden vor und direkt nach der Nabeloperation mit einer Kamera (ABUS Security - Center GmbH & Co. KG) aufge-

zeichnet. Aktive und depressive Liege- / Stehzeiten wurden getrennt in Prozent für den jeweiligen Gesamtzeitraum ausgewertet.

Tabelle 3: Multiple pain and discomfort scale zur Schmerzerkennung und -beurteilung vor oder nach einer Nabeloperation beim Kalb (basierend auf FRENCH et al. 2000; OTTO 2008)

Kriterien	Befund	Score
1. Beurteilung aus der Distanz		
Atemfrequenz / Atemtyp	20 - 45 / min < 20 oder > 45 / min	kostoabdominal verstärkt abdominal, evt. mit Stöhnen
		0 0 1 1
spontanes Verhalten	wach und aufmerksam (zeigt Interesse an seiner Umwelt) oder schlafend wach und aufmerksam, aber gedämpft, lethargisch teilnahmslos, depressiv (kein Interesse an seiner Umwelt)	0 1 2
Sozialverhalten in der Gruppe	beschnuppern oder spielen mit anderen Kälbern, gegenseitiges Lecken keine Reaktionen auf andere Kälber oder Separation	0 1
schmerz-assoziertes Verhalten	physiologische Bewegungsabläufe wiederholte Bewegungen wie Kopfdrehen, Treten oder Lecken der Wunde	0 1
*Zähneknirschen	nicht vorhanden vorhanden	0 2
* dieser Parameter wird aus der Distanz oder bei Ansprache und Berührung einmalig bewertet;		
2. Beurteilung des Verhaltens bei Ansprache und Berührung		
provoziertes Verhalten	reagiert neugierig, interessiert auf Ansprache, steht auf oder zeigt Fluchtverhalten reagiert mäßig auf Ansprache (hebt Kopf, bleibt aber liegen) reagiert nicht auf Ansprache, zeigt keine Reaktionen, depressiv	0 1 2
Körperhaltung	gerade Rückenlinie im Stand, Kopf aufrecht krummer Rücken im Stand, Kopf herabhängend	0 1
Bewegung	normale Bewegungsaktivität steifer Gang, unwillig aufzustehen oder zu laufen	0 1
Herzfrequenz / Temperatur	90 - 120 / min < 90 oder > 120 / min	< 39,5 °C ≥ 39,5 °C
		0 0 1 1
Futteraufnahme	ungestört, normal auf Zusprachen zögerlich, vermindert oder keine Futtermittelaufnahme	0 1
Reaktion auf Wundpalpation	keine Reaktion bei keinen oder geringen Entzündungsanzeichen sieht zur Wunde, zieht eine Hintergliedmaße an oder versucht zu flüchten Treten, Anspannung der Bauchdecke oder keine Reaktion trotz dem Vorhandensein deutlicher Entzündungsanzeichen	0 1 2

Tabelle 4: Definitionen des Verhaltens der Kälbern dieser Studie (basierend auf MOLONY u. KENT 1997; TASCHKE u. FÖLSCH 1997; FAULKNER u. WEARY 2000; HUDSON et al. 2008)

Verhalten	Beschreibung
aktives Liegen	Brustlage, Kopf hoch, aufmerksam, beschäftigt (Wiederkauen, Fressen, Erkunden, Fellpflege) und Reaktionen auf Umwelteinflüsse
depressives Liegen	Brust- oder Seitenlage, wach, aber ohne Beschäftigung oder schlafend
aktives Stehen	Stehen, gehen, springen und beschäftigt
depressives Stehen	Stehen ohne Beachtung der Umgebung oder jeglicher Beschäftigung
Fellpflege	großflächiges Lecken des Fells
Wunde lecken	intensives Lecken des Nabel- oder Wundbereiches
Wiederkauen	Kauperioden mit Abschluckvorgängen und Regurgitationen, wobei nicht alle Komponenten des Wiederkauens vorhanden sein müssen
Unruhe	Anzahl des Aufstehens und Niederlegens (jeweils einzeln gezählt)
Vokalisierung	jede Lautäußerung, außer Stöhnen
Stöhnen	expiratorisches Brummen
Bein anziehen	Anziehen der Gliedmaßen im Liegen, Stehen oder Gehen bis unter den Bauch
Wunde treten	Vorder- oder Hintergliedmaßen treten gezielt in Richtung Unterbauch / Nabel
Kopfdrehen	gezieltes Drehen des Kopfes in Richtung Nabel / Wunde ohne Lecken
Zähneknirschen	Aufeinanderreiben des Ober- und Unterkiefers
Schwanzschlagen	Jede Bewegung des Schwanzes in eine Richtung

4.3.6. Reaktion auf lokale Palpation

Die Reaktionen auf eine Palpation des traumatisierten Gewebes (MELLEMA et al. 2006; THÜER et al. 2007) wurde mit einer visuell analogen Skala (VAS) als Markierung auf einer 100 mm langen Linie mit den Endpunkten 0 für Schmerzfreiheit und 100 für maximal vorstellbarer Schmerz bewertet (REID u. NOLAN 1991; HUDSON et al. 2008). Die manuelle Wundpalpation erfolgte dabei immer in gleicher Weise. Das Kalb wurde zunächst angesprochen und behutsam vom Rücken ausgehend über die Flanken in Richtung Inzision berührt. Sofern es möglich war, wurde die Wunde nachfolgend mit größerem Druck betastet.

4.3.7. Endokrin-metabolische Blutuntersuchungen

Blutproben (Serumröhrchen und Fluoridröhrchen, Sarstedt) zur Bestimmung von Kortisol (Cortisol-Immulite 1000-Test[®], Siemens Medical Solutions Diagnostic), Glukose (Hexokinase/G6P-DH Methode, mti diagnostics GmbH) und NEFA (ACS-ACOD-MEHA-Methode, Wako Chemicals GmbH) wurden einen Tag vor sowie 6 Tage nach der Operation jeweils vor der Morgentränkung entnommen, für 10 min bei 3000 g und 4°C zentrifugiert und bis zur Analyse (ABX PENT RA 400, Horiba ABX) bei -20°C aufbewahrt. Der Messbereich für Kortisol reichte von 2 bis 500 ng mL⁻¹ Blut, so dass für Gehalte unterhalb der Messgrenze ein Wert von 1,9 ng mL⁻¹ festgelegt wurde.

4.3.8. Alteration der Magen- und Dünndarmschleimhaut

Zur Überprüfung auf das Vorhandensein von okkultem Blut in spontan abgesetztem Kot wurde im Rahmen der klinischen Untersuchung der Kottest hemoFEC[®] (Roche Diagnostics GmbH) eingesetzt. Erythrozytenzahl, Hämoglobin- und Hämatokritwerte wurden unmittelbar nach der Entnahme (EDTA-Vollblutproben) präoperativ sowie an Tag 1, 2, 4 und 6 untersucht (Celltac MEK-6108G, Nihon-Kohdon). Die Bestimmung von Serumpepsinogen wurde vor der Operation sowie an Tag 1, 2, 3, 4 und 6, nach der Methode von DORNY und VERCRUYSSSE (1998), ermittelt.

4.3.9. Statistische Auswertung

Die Daten wurden mit dem Statistikprogramm SAS[®] 9.1 (SAS Institute Inc., USA, 1988) ausgewertet und sofern nicht anders vermerkt als arithmetische Mittelwerte mit Standardfehler dargestellt. Der Wilcoxon-Rangsummentest wurde für die Vergleiche zwischen den Gruppen zu den verschiedenen Zeitpunkten von Vollmilch- und Energieaufnahmen, der Reaktion auf die lokale Wundpalpation, Verhalten, endokrin-metabolischen Parameter, Atem- und Herzfrequenzen sowie Serumpepsinogen und Blutbildwerte verwendet. Für die Beobachtungen innerhalb der Behandlungsgruppe dieser Daten wurde der signed-rank-Test durchgeführt. Mittels zweifaktorieller Varianzanalyse (ANOVA) wurden die mittleren Werte von Gewichtszunahme, Körpertemperatur und MPDS auf statistisch absicherbare Differenzen überprüft. Für die gepaarten Beobachtungen dieser Parameter wurde der Einstichproben-t-Test ange-

wendet. Die Ergebnisse des Kottestes wurden in zwei Kategorien (negativ, positiv) transformiert und die Gruppen durch den Chi-Quadrat-Homogenitätstest, mit Fisher's Exact Test Korrektur, verglichen. Die Signifikanzschwelle wurde für alle statistischen Vergleiche bei $P < 0,05$ angesetzt.

4.4. Ergebnisse

4.4.1. Produktivität

Die durchschnittlichen Gewichtszunahmen sowie die Futtermittelaufnahmen (Tab. 5) schwankten während des präoperativen 8tägigen Beobachtungszeitraumes zwischen den Gruppen nur geringfügig. Nach der Operation nahmen die K-Tiere sowohl im Vergleich zum Basiswert als auch im Vergleich zum C-Kollektiv weniger ($P < 0,05$) zu. So waren die über 7 ($P = 0,0167$) und 10 ($P = 0,0113$) Tage gemittelten Gewichtszunahmen der mit Carprofen behandelten Kälber signifikant höher als bei den K-Tieren und die Gewichtsentwicklung wurde postoperativ sowohl nach 7 (Zeit- x Gruppe: $P = 0,0083$) als auch nach 10 Tagen (Zeit- x Gruppe: $P = 0,0064$) signifikant durch Carprofen beeinflusst. Die mittlere Gesamtenergieaufnahme lag in der C-Gruppe innerhalb des 7tägigen Untersuchungszeitraumes ebenfalls signifikant ($P = 0,0455$) über der K-Gruppe.

Tabelle 5: Gewichtszunahmen, Vollmilch- und Energieaufnahmen ($\bar{x} \pm$ mittlere Standardabweichung, \bar{s}) der Carprofen- (C; $n = 12$) und Kontrollgruppe (K; $n = 11$) in der Woche vor sowie in einem Zeitraum von 7 und 10 Tagen nach einer Nabeloperation

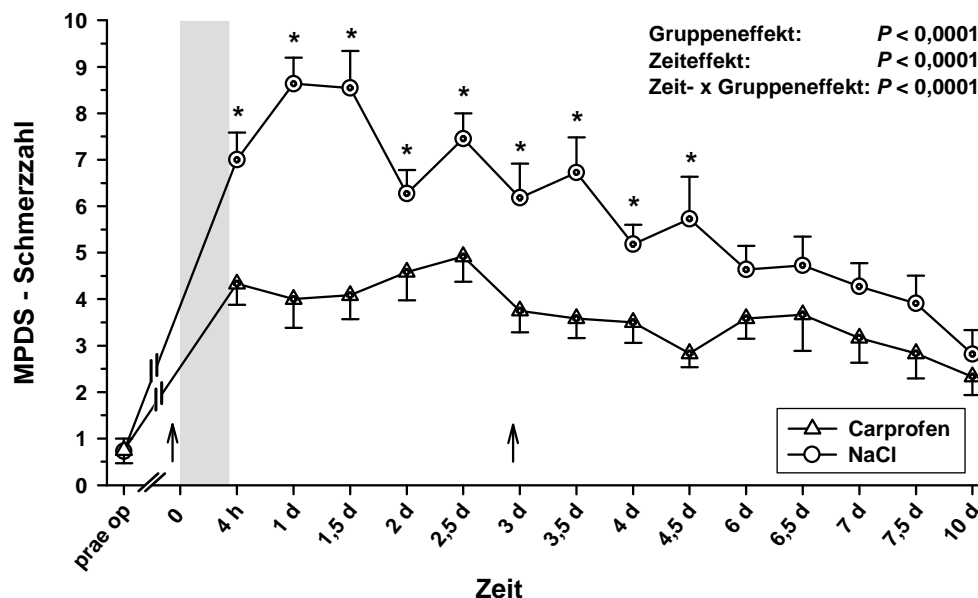
Gruppe Zeitraum	C			K			K		
	C	K	\bar{s}	C	K	\bar{s}	C	K	\bar{s}
	prae op			post op (7d)			post op (10d)		
Vollmilch [ml kg ⁻¹ KGW d ⁻¹]	105	104	$\pm 1,45$	102	97,5	$\pm 7,86$			
Energie [MJ ME kg ⁻¹ KGW d ⁻¹]	0,32	0,32	$\pm 0,01$	0,31_a	0,28_b	$\pm 0,03$			
Gewichtszunahme [g d ⁻¹]	726	818	± 193	681 _a	462_b	± 216	669 _a	459_b	± 197

prae op = Basiswert gemittelt über 8 Tage vor der Operation; post op = Gruppenmittelwert über 7 und 10 Tage nach der Operation; Fettgedruckte Werte post op unterscheiden sich signifikant ($P < 0,05$) vom Basiswert. _a und _b kennzeichnen signifikante ($P < 0,05$) Unterschiede zwischen den Gruppen.

4.4.2. Multiple pain and discomfort scale (MPDS)

Anhand des MPDS (Abb. 4) wurde ein signifikant (Zeit x Gruppe: $P < 0,0001$) positiver Einfluss von Carprofen auf die postoperative Entwicklung der Kälber ermittelt. Während die präoperativ erhobenen MPDS-Schmerzzahlen sich zwischen den Gruppen nicht unterschieden, waren die Werte im K-Kollektiv postoperativ bis zum Abend des vierten Tages signifikant ($P < 0,05$) gegenüber den C-Tieren erhöht.

Abbildung 4: Schmerzzahlen des multiple pain and discomfort scale ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) der Carprofen- ($n = 12$) und Kontrollkälber (NaCl; $n = 11$) in der Woche vor sowie bis 10 Tage nach einer Nabeloperation



prae op = Basiswert gemittelt über 8 Tage vor der Operation; grau unterlegt = Zeitraum der Operation; ↑ = Carprofenapplikation; Symbole mit Kreuz unterscheiden sich signifikant ($P < 0,05$) vom Basiswert. Sterne außerhalb der Symbole kennzeichnen signifikante ($P < 0,05$) Unterschiede zwischen den Gruppen.

4.4.3. Verhaltensbeobachtungen

Die mittlere Häufigkeit von spontanen Verhaltensweisen (Tab. 6, 7) unterschied sich vor der Operation in beiden Gruppen nicht. Postoperativ konnten ab Tag 4 sowohl zum Basiswert als auch zwischen den Gruppen keine Unterschiede festgestellt werden, so dass auf die Darstellung der Daten verzichtet wurde. Nach der Operation zeigten sich in den Verhaltensweisen Unruhe und Schwanzschlagen zum Basiswert

keine Unterschiede ($P < 0,05$), weshalb die Parameter nicht aufgeführt sind. Kopfdrehen, Wunde lecken, Wunde treten und Bein anziehen wurden postoperativ hingegen von allen Tieren in einer signifikant häufigeren Frequenz gezeigt ($P < 0,05$), wobei keine Gruppenunterschiede ($P < 0,05$) ermittelt werden konnten. Ein erhöhtes depressives Verhalten ($P < 0,05$) war während der postoperativen Überwachung zunächst in beiden Gruppen zu erkennen. Dies äußerte sich innerhalb der ersten 24 Stunden in einer verminderten Beschäftigung mit der Umwelt, weniger Ruminations, reduzierter Fellpflege und einer Zunahme der Liegezeit, wobei die mit Carprofen behandelten Kälber gegenüber dem K-Kollektiv über die ersten 24 Stunden im Liegen signifikant ($P = 0,0051$) und im Stehen tendenziell mehr Aktivität und ein signifikant vermehrtes Fellpflegeverhalten sowohl innerhalb der ersten 24 Stunden ($P = 0,0127$) als auch über eine Woche ($P = 0,0210$) zeigten. Am dritten Tag nach der Operation standen die C-Kälber signifikant länger ($P = 0,0074$) als die K-Kälber.

Tabelle 6: Verhalten ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) der Carprofen- ($n = 12$) und Kontrollkälber (NaCl; $n = 11$) während der 24stündigen Videoaufzeichnung vor und nach einer Nabeloperation

Zeit	Carprofen		NaCl	
	prae op	post op	prae op	post op
Verhalten [%]				
Liegen	74,3 ± 1,3	83,8 ± 1,8	76,1 ± 1,2	82,8 ± 2,0
*depressives Liegen	87,1 ± 1,2	93,6 ± 0,4_a	88,9 ± 1,1	95,9 ± 0,5_b
*depressives Stehen	1,0 ± 0,2	21,1 ± 2,1	1,5 ± 0,3	27,8 ± 3,8
Fellpflege	9,2 ± 0,6	3,5 ± 0,5_a	8,1 ± 0,6	2,2 ± 0,3_b
Wunde lecken	0,1 ± 0,0	2,0 ± 0,4	0,2 ± 0,1	1,7 ± 0,2
Wiederkauen	24,4 ± 1,3	10,5 ± 1,7	22,6 ± 2,8	11,3 ± 1,6
Verhalten [Anzahl]				
Bein anziehen	3,4 ± 0,8	56,7 ± 13,5	4,4 ± 1,5	62,4 ± 13,9
Kopfdrehen	5,6 ± 1,1	171,4 ± 27,5	5,2 ± 1,4	114,4 ± 20,9
Wunde treten	0,0 ± 0,0	9,7 ± 2,8	0,0 ± 0,0	11,7 ± 4,4

prae op / post op = Gruppenmittelwert über 24 Stunden vor / nach der Operation; *depressives Liegen / Stehen = prozentuale Anteil an der gesamten Liege- / Stehzeit; weitere Legende siehe Tab. 5

Tabelle 7: Verhalten ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) der Carprofen- ($n = 12$) und Kontrollkälber (NaCl; $n = 11$) während der täglichen 30minütigen Beobachtung in der Woche vor sowie an Tag 1, 2, 3 und in einem Zeitraum von 7 Tagen nach einer Nabeloperation

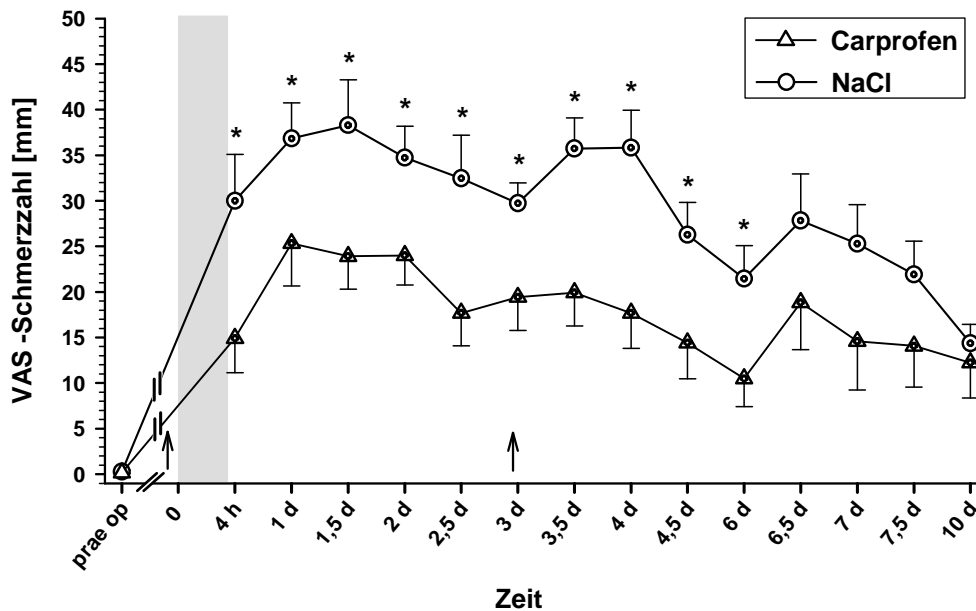
Zeit	Carprofen					NaCl				
	prae	1 d	2 d	3 d	post	prae	1 d	2 d	3 d	post
Verhalten [%]										
Liegen	40,2 $\pm 2,8$	73,1 $\pm 7,1$	60,9 $\pm 8,7$	39,1 $\pm 10,8$	48,4 $\pm 5,3$	44,2 $\pm 4,8$	70,7 $\pm 9,3$	72,2 $\pm 7,9$	63,9 $\pm 7,2$	61,5 $\pm 5,7$
Fellpflege	7,6 $\pm 0,8$	2,0 $\pm 0,7$	7,9 $\pm 3,5$	8,2 $\pm 2,4$	6,1 _a $\pm 1,0$	5,9 $\pm 0,6$	1,0 $\pm 0,5$	2,7 $\pm 1,5$	2,2 $\pm 1,0$	2,9_b $\pm 0,7$
Wundelecken	0,3 $\pm 0,1$	1,1 $\pm 0,4$	2,1 $\pm 0,7$	1,3 $\pm 0,5$	1,2 $\pm 0,2$	0,1 $\pm 0,05$	2,8 $\pm 1,3$	0,8 $\pm 0,2$	1,7 $\pm 1,0$	1,3 $\pm 0,2$
Wiederkauen	13,5 $\pm 2,2$	12,2 $\pm 5,7$	11,1 $\pm 5,7$	15,1 $\pm 5,2$	14,6 $\pm 4,0$	12,3 $\pm 2,6$	9,8 $\pm 5,8$	11,5 $\pm 4,8$	15,2 $\pm 5,6$	15,8 $\pm 3,2$
Verhalten [Anzahl]										
Kopfdrehen	0,4 $\pm 0,2$	2,4 $\pm 0,6$	2,7 $\pm 0,7$	1,4 $\pm 0,4$	1,7 $\pm 0,3$	0,0 $\pm 0,0$	2,2 $\pm 0,9$	2,0 $\pm 1,8$	0,1 $\pm 0,1$	0,8 $\pm 0,3$
Wunde treten	0,0 $\pm 0,0$	0,5 $\pm 0,3$	0,5 $\pm 0,4$	0,7 $\pm 0,3$	0,4 $\pm 0,2$	0,3 $\pm 0,1$	2,3 $\pm 0,9$	1,8 $\pm 0,4$	2,5 $\pm 1,3$	1,6 $\pm 0,3$

prae / post = Gruppenmittelwert über einen Beobachtungszeitraum von 8 Tagen vor / bis 7 Tage nach der Operation, gemittelt aus 2 x 15 Minuten; d = Gruppenmittelwert des jeweiligen Tages nach der Operation; Weitere Legende siehe Tab. 5.

4.4.4. Reaktion auf lokale Palpation

Die Schmerzempfindlichkeit der Nabelregion (Abb. 5) nahm postoperativ in beiden Kollektiven ($P < 0,05$) zu. Die C-Kälber waren insgesamt bewegungsfreudiger und flüchteten häufig schon bevor die Wunde berührt wurde. Die K-Kälber hingegen reagierten auf die Palpation vermehrt mit einer Bauchdeckenanspannung oder einem Treten nach der Wunde. Diese Beobachtungen spiegeln sich in den vergebenen VAS-Zahlen wider, die mit einem Gruppenunterschied ($P < 0,05$) bis Tag 6 post operationem ein geringeres Schmerzniveau der C-Gruppe anzeigten.

Abbildung 5: Mittels visuell analoger Skala (VAS) erhobener Schmerzgrad der Wunde ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) von Carprofen- ($n = 12$) und Kontrollkälber (NaCl; $n = 11$) in der Woche vor sowie bis 10 Tage nach einer Nabeloperation



Siehe Abb. 4 für Legende.

4.4.5. Endokrin-metabolische Blutuntersuchungen

Die mittleren Konzentrationen von Kortisol, Glukose und NEFA (Tab. 8) waren ab dem ersten Tag nach der Operation in der C-Gruppe unverändert zum Basiswert. In der K-Gruppe lag lediglich der Gehalt an NEFA einen Tag post operationem signifikant ($P = 0,0137$) über dem Basiswert.

Tabelle 8: Serumkortisol, Glukose und NEFA ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) der Carprofen- ($n = 12$) und Kontrollkälber (NaCl; $n = 11$) bis 6 Tage nach einer Nabeloperation

	Zeit	prae op	1 d	2 d	3 d	4 d	6 d
Kortisol [ng mL ⁻¹]	Carprofen	2,4 ± 0,4	4,2 ± 0,9	3,9 ± 0,8	5,7 ± 1,5	2,7 ± 0,4	3,7 ± 0,7
	NaCl	2,5 ± 0,4	3,3 ± 0,4	3,5 ± 0,8	3,8 ± 0,3	6,3 ± 2,2	3,2 ± 0,5
Glukose [mmol L ⁻¹]	Carprofen	5,3 ± 0,3	6,1 ± 0,3	5,8 ± 0,5	5,7 ± 1,1	6,1 ± 1,3	5,5 ± 1,0
	NaCl	6,2 ± 0,3	5,6 ± 0,1	6,3 ± 1,5	6,0 ± 1,4	6,4 ± 1,7	5,5 ± 0,6
NEFA [µmol L ⁻¹]	Carprofen	242 ± 29	331 ± 73	214 ± 53	348 ± 83	223 ± 66	274 ± 39
	NaCl	220 ± 27	402 ± 41	212 ± 28	245 ± 33	338 ± 84	313 ± 28

prae op=Basiswert Tag vor der Operation; d=Tage nach der Operation; Weiter Legende siehe Tab. 5.

4.4.6. Atemfrequenz, Herzfrequenz, Körpertemperatur

Die durchschnittlichen Atem- und Herzfrequenzen sowie die rektal gemessenen Körpertemperaturen (Tab. 9) waren vor der Operation in beiden Gruppen unauffällig. Postoperativ lagen die Atemfrequenzen vorwiegend in der K-Gruppe über dem Basiswert ($P < 0,05$) und ein signifikanter Gruppenunterschied konnte für Tag 3 ($P = 0,0417$) berechnet werden. Die mittlere Herzfrequenz stieg in beiden Kollektiven nach der Operation gegenüber dem Basiswert ($P < 0,05$) an. Zwischen den Gruppen bestand ein statistischer Unterschied jeweils am Morgen des zweiten ($P = 0,0188$) und dritten ($P = 0,0009$) Tages. Die K-Tiere wiesen zudem eine stärkere mittlere Körpertemperaturzunahme auf. Zwischen den Gruppen gab es einen signifikanten Unterschied an Tag 1 ($P = 0,0094$), 3 ($P = 0,0057$) und 6 ($P = 0,0313$) sowie über den gesamten Untersuchungsverlauf einen Zeit- x Gruppeneffekt ($P = 0,0280$).

Tabelle 9: Herzfrequenz, Atemfrequenz und rektale Körpertemperatur ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) der Carprofen- ($n = 12$) und Kontrollkälber (NaCl; $n = 11$) in der Woche vor sowie bis 10 Tage nach einer Nabeloperation

Parameter	Atemfrequenz [min^{-1}]		Herzfrequenz [min^{-1}]		Körpertemperatur [$^{\circ}\text{C}$]	
	Carprofen	NaCl	Carprofen	NaCl	Carprofen	NaCl
Zeit						
prae op	33 \pm 1	33 \pm 2	96 \pm 4	97 \pm 3	39,0 \pm 0,06	39,0 \pm 0,05
1 d morgens	37 \pm 2	46 \pm 3	113 \pm 4	111 \pm 6	39,6 \pm 0,09_a	40,0 \pm 0,09_b
1 d abends	39 \pm 2	50 \pm 5	118 \pm 5	123 \pm 5	39,6 \pm 0,08	39,8 \pm 0,22
2 d morgens	35 \pm 2	40 \pm 3	103 \pm 7 _a	119 \pm 5_b	39,7 \pm 0,07	39,7 \pm 0,14
2 d abends	42 \pm 3	39 \pm 4	118 \pm 4	120 \pm 6	39,7 \pm 0,07	39,7 \pm 0,17
3 d morgens	36 \pm 2	38 \pm 2	100 \pm 5 _a	123 \pm 3_b	39,7 \pm 0,07	39,7 \pm 0,10
3 d abends	33 \pm 2 _a	43 \pm 4_b	122 \pm 3	120 \pm 5	39,2 \pm 0,10 _a	39,9 \pm 0,17_b
4 d morgens	38 \pm 2	40 \pm 3	105 \pm 5	111 \pm 4	39,4 \pm 0,12	39,5 \pm 0,11
4 d abends	37 \pm 2	44 \pm 3	115 \pm 4	121 \pm 5	39,4 \pm 0,12	39,4 \pm 0,13
6 d morgens	35 \pm 3	42 \pm 4	109 \pm 4	119 \pm 7	39,5 \pm 0,12	39,5 \pm 0,12
6 d abends	36 \pm 4	44 \pm 5	115 \pm 5	118 \pm 4	39,5 \pm 0,15_a	40,0 \pm 0,17_b
7 d morgens	37 \pm 3	38 \pm 5	111 \pm 5	119 \pm 5	39,5 \pm 0,17	39,6 \pm 0,11
7 d abends	36 \pm 2	41 \pm 3	108 \pm 6	117 \pm 4	39,5 \pm 0,15	39,4 \pm 0,14
10 d morgens	32 \pm 2	35 \pm 3	108 \pm 7	104 \pm 5	39,2 \pm 0,18	39,0 \pm 0,12

prae op = Basiswert, gemittelt über 8 Tage vor der Operation (jeweils morgens); d = Zeitpunkte der postoperativen Untersuchung am Tag; weitere Legende siehe Tab. 5

4.4.7. Alteration der Magen- und Dünndarmschleimhaut

Der Kottest auf okkultes Blut reagierte postoperativ einmalig bei vier Kälbern der K-Gruppe und bei zwei Kälbern der C-Gruppe positiv. Ein Tier des C-Kollektives wies an zwei voneinander unabhängigen Tagen ein positives Testergebnis auf. Es bestand keine Signifikanz ($P < 0,05$) zwischen den Gruppen. Die Konzentrationen von Serumpepsinogen (Tab. 10) stiegen in beiden Gruppen postoperativ nicht an und die Erythrozytenzahlen sowie die Hämoglobin- und Hämatokritwerte blieben bei den Kälbern beider Gruppen nach zweimaliger Carprofenapplikation nahezu konstant.

Tabelle 10: Serumpepsinogengehalt, Erythrozytenzahl, Hämoglobin- und Hämatokritwert ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) der Carprofen- ($n = 12$) und Kontrollkälber (NaCl; $n = 11$) bis 6 Tage nach einer Nabeloperation

	Zeit	prae op	1 d	2 d	3 d	4 d	6 d
Pepsinogen [Units tyrosin]	Carprofen	0,8 ± 0,04	0,7 ± 0,04	0,7±0,04 _a	0,7 ± 0,04	0,7 ± 0,04	0,8 ± 0,04
	NaCl	0,9 ± 0,04	0,7 ± 0,03	0,8±0,03_b	0,8 ± 0,05	0,9 ± 0,05	0,8 ± 0,04
Erythrozyten [x 10 ⁶ µL ⁻¹]	Carprofen	7,3 ± 0,31	7,4 ± 0,37	7,3 ± 0,37	n. b.	7,2 ± 0,33	7,3 ± 0,28
	NaCl	7,5 ± 0,30	7,3 ± 0,38	7,2 ± 0,36	n. b.	7,0 ± 0,30	7,1 ± 0,34
Hämoglobin [g dL ⁻¹]	Carprofen	7,6 ± 0,43	7,6 ± 0,46	7,6 ± 0,49	n. b.	7,4 ± 0,44	7,5 ± 0,41
	NaCl	7,9 ± 0,42	7,7 ± 0,49	7,5 ± 0,45	n. b.	7,3 ± 0,40	7,6 ± 0,53
Hämatokrit [%]	Carprofen	21,2±1,18	21,9±1,24	20,9±1,34	n. b.	20,4±1,17	20,7±1,04
	NaCl	22,0±1,24	22,1±1,31	21,2±0,96	n. b.	20,8±0,93	21,1±0,98

n. b. = nicht bestimmt; weitere Legende siehe Tab. 5

4.5. Diskussion

Durch die prä- und postoperative Verabreichung von Carprofen im Abstand von 72 Stunden wurden, bei den in dieser Studie am Nabel unter ISO-Inhalationsnarkose operierten Kälbern, sowohl die Futteraufnahmen als auch die Gewichtszunahmen postoperativ signifikant verbessert. Eine direkte appetitfördernde Wirkung des NSAIDs ist dabei unwahrscheinlich, denn Carprofen hatte keine Auswirkungen auf den Futterverzehr von gesunden, nicht operierten Ratten (FLECKNELL 1994). Da Schmerzen hingegen Inappetenz verursachen (MOLONY u. KENT 1997; ACVA 1998; MELLOR u. STAFFORD 1999; HUDSON et al. 2008), wird diese Beobachtung als Ausdruck eines verminderten Schmerzerlebnisses bei den mit Carprofen behan-

delten Kälbern interpretiert. So konnte bei Kälbern, die ohne eine zusätzliche Verabreichung von NSAIDs kastriert wurden auch in anderen Studien nach dem chirurgischen Eingriff eine Appetitsdepression beobachtet werden (EARLEY u. CROWE 2002; STILWELL et al. 2008). TRAEEDER (1998) führte den höheren Futterverzehr bei Hunden nach verschiedenen Operationen, im Vergleich zu nicht behandelten Kontrolltieren, ebenfalls auf die analgetischen Effekte von Carprofen zurück. Es ist somit anzunehmen, dass durch die starke und lang anhaltende analgetische Wirkung von Carprofen der Appetit als ein Ausdruck des Wohlbefindens bei den Kälbern dieser Studie gesteigert wurde.

Bei der Beurteilung von schmerzassoziierten Verhaltensweisen müssen spezies- und altersspezifische Unterschiede beachtet werden (ACVA 1998; HOLTON et al. 1998; GEORGE 2003; VALVERDE u. GUNKEL 2005). So maskiert das Rind als Fluchttier evolutionär bedingt Schmerzen, was oft fälschlich zu der Annahme verleitet, dass Rinder keine Schmerzen empfinden (VALVERDE u. GUNKEL 2005; HUDSON et al. 2008). Zudem wird die Schmerzempfindung je nach individueller Schmerzschwelle und Temperament unterschiedlich gezeigt (MOLONY u. KENT 1997; ANIL et al. 2002). Darüber hinaus unterliegt die Beurteilung einer hohen Beobachtersvariabilität, wegen der persönlichen und emotionalen Schmerzerfahrungen des Untersuchers (VON MICKWITZ 1983; HOLTON et al. 1998; VALVERDE u. GUNKEL 2005), weswegen in dieser Studie alle Untersuchungen von derselben Person durchgeführt wurden. Um das Schmerzempfinden der Kälber quantifizieren zu können, wurde ein von vielen Autoren empfohlenes MPDS- (MOLONY u. KENT 1997; CAMBRIDGE et al. 2000; DOBROMYLSKYJ et al. 2000) und VAS-System (CONZEMIUS et al. 1997; ANIL et al. 2002) zur Auswertung der schmerzassoziierten Verhaltensweisen angewendet. Auch in dieser Studie zeigte sich erst im MPDS-Beurteilungssystem, dass das Allgemeinbefinden der Kälber in der postoperativen Rekonvaleszenz durch die prä- und postoperative Applikation von Carprofen signifikant verbessert wurde. Bei der einzelnen Betrachtung von Verhaltensweisen wie Kopfdrehen, Wunde lecken sowie Treten oder Bein zur Wunde anziehen ergaben sich hingegen keine Unterschiede zwischen den Carprofen- und den Kontrollkälbern.

Die Ergebnisse im VAS-System weisen ebenfalls daraufhin, dass Carprofen bei den Kälbern dieser Studie eine gute analgetische Wirksamkeit besaß. Das VAS-System zeichnet sich, für die Überprüfung der Reaktionen auf einen gezielten Stimulus zur Einschätzung der Schmerzempfindlichkeit des traumatisierten Gewebes, durch eine sehr hohe Sensitivität aus (CONZEMIUS et al. 1997; ANIL et al. 2002), weil es dem Beobachter einen großen Spielraum für die Einschätzung des Schmerzgrades bietet (REID u. NOLAN 1991). In dieser Studie zeigten die C-Kälber häufig bereits bei der Berührung des Rumpfes, noch vor jeglicher Palpation der Wunde, Fluchtverhalten. Da Kälber ein unangenehmes Gefühlserlebnis mit einer sich wiederholenden Handlung zu assoziieren lernen (PASCOE 1986), wird davon ausgegangen, dass die mit Carprofen behandelten Kälber, weil sie agiler als die Kontrolltiere waren, vor der erfahrungsgemäß schmerzhaften Situation und nicht aufgrund eines Schmerzes flüchteten. Dies kann bei Kälbern als ein physiologischer Fluchtinstinkt bewertet werden (ANDERSON u. MUIR 2005).

Es ist bekannt, dass anhaltende oder starke Schmerzen sich beim Kalb in einer Erschöpfung und Depression äußern (MOLONY u. KENT 1997; ANDERSON u. MUIR 2005). Gemessen an den Liegezeiten, der vermehrten Fellpflege und dem größeren Interesse an der Umwelt, zeigten die C-Kälber im Vergleich zu den K-Kälbern ein aktiveres Verhalten, was entsprechend auf die analgetische Wirkung von Carprofen und auf das dadurch weniger beeinträchtigte Wohlbefinden der Tiere in der Rekonvaleszenzphase zurückgeführt wird. Ähnliche Beobachtungen nach chirurgischen Eingriffen wurden auch von TASCHKE und FÖLSCH (1997) sowie von WEARY et al. (2006) bei Kälbern und von LIST (2009) bei Kühen gemacht, deren Tiere im Vergleich zur jeweiligen Kontrollgruppe zusätzlich ein NSAID erhielten. Ob die analgetische Wirkung von Carprofen auf einem peripheren oder zentralen Wirkmechanismus beruht, ist unklar. Lang anhaltende entzündungshemmende Effekte von Carprofen wurden bei Kälbern nachgewiesen (BALMER et al. 1997) und eine Mitbeteiligung zentraler serotonerger Mechanismen wird vermutet (OTTO u. ADAMS 2005), so dass auch ein Zusammenwirken von peri- und postoperativer antiphlogistischer sowie zentraler Effekte für die starke analgetische Wirksamkeit von Carprofen vorstellbar ist.

Schmerzinduzierter Stress führt zu einer Aktivierung des hypothalamo-hypophysär-adrenergen Systems (MELLOR u. STAFFORD 1999; ANIL et al. 2002; ANDERSON u. MUIR 2005), weswegen Kortisol oft als Indikator für Schmerzen oder Unbehagen eingesetzt wird. Während in einigen Studien erhöhte Blutkortisollevel bis zu drei Tage nach einer Kastration von Kälbern festgestellt wurden (TING et al. 2003; PANG et al. 2006; STILWELL et al. 2008), ermittelten FISCHER et al. (2001) sogar eine über 14 Tage erhöhte Kortisolsekretion. In anderen Studien hingegen erreichten die Konzentrationen an Kortisol bei Kälbern bereits zwei bis drei Stunden nach einer Kastration (THÜER et al. 2007) sowie sechs bis sieben Stunden nach einer Enthornung (SYLVESTER et al. 1998) und bei Kühen zehn Stunden nach einer Reposition des Labmagens (LIST 2009) den Basiswert. Die postoperative Kortisolsekretion unterliegt somit auch ohne eine Beeinflussung durch Analgetika, infolge anderer Stressoren wie Alter, Umgang, Haltung und Komfort (MOLONY u. KENT 1997; VALVERDE u. GUNKEL 2005) sowie zirkadianen Rhythmen (LEFCOURT et al. 1993), erheblichen Schwankungen. So konnte bei Kälbern nach Enthornung oder Kastration keine proportionale Beziehung zwischen den Blutkortisolkonzentrationen und der Schmerzhaftigkeit der Wunde, gemessen an Verhaltensäußerungen, festgestellt werden (MOLONY u. KENT 1997; TASCHKE u. FÖLSCH 1997). COETZEE et al. (2008) berichteten über hohe Kortisolwerte bei Kälbern nach einer simulierten Kastration und schlagen vor, um schmerzhafte von stressvollen Prozeduren unterscheiden zu können, eine Bestimmung von Substanz P in Verbindung mit Kortisol durchzuführen. In dieser Studie wiesen die Kälber beider Gruppen vor und nach der Operation geringe Serumkortisolspiegel auf, was darauf zurückgeführt wird, dass die Tiere vor der Operation ausreichend lange an die Bezugsperson und die Umgebung gewöhnt wurden. Es kann somit von einem für die Tiere weitestgehend stressfreien Handling ausgegangen werden, das einen positiven Einfluss auf die Schmerzwahrnehmung und die darauf folgende Stressantwort hatte (VON MICKWITZ 1983; ACVA 1998; ANDERSON u. MUIR 2005). Insofern ist es nicht überraschend, dass die im Appetit und Verhalten der Tiere erkennbare analgetische Wirkung von Carprofen sich nicht in den Blutkortisolwerten widerspiegelte.

Glukose und NEFA steigen als Folge der Wirkung von Katecholaminen und Glukokortikoiden, deren Sekretion durch eine Stresssituation vermehrt wird, im Blut an (MELLOR u. STAFFORD 1999; ANIL et al. 2002). In den Glukose- und NEFA-Konzentrationen der Kälber dieser Studie wurde ebenfalls kein Effekt von Carprofen auf die schmerzbedingte Stressantwort ermittelt. Auch COHEN et al. (1990) stellten bei Kälbern nach einer Kastration keine Veränderungen der Glukose- oder NEFA-Konzentrationen fest.

Die Beurteilung von kardiorespiratorischen Veränderungen als Schmerzindikatoren wird kontrovers diskutiert (SMITH et al. 1996). Sowohl FRASER und BROOM (1990) als auch WEARY et al. (2006) sehen diese als wichtige Indikatoren von Schmerzen bei Nutztieren an. Tachypnoe und Tachykardie, die bei den K-Kälbern postoperativ vermehrt auftraten, könnten somit als Folge eines stärkeren Schmerzerlebnisses gedeutet werden. In einer Studie von GRONDAHL-NIELSEN et al. (1999) wiesen Kälber, die ohne Analgesie enthornt wurden, im Vergleich zu einer Gruppe mit Analgesie (Xylazin und Butorphanol), ebenfalls höhere Herzfrequenzen auf. Weitere Ursachen, die zur Steigerung von Atem- und Herzfrequenzen führen, sind Angst, Stress sowie verschiedene Grunderkrankungen (CONZEMIUS et al. 1997; HOLTON et al. 1998). Unterschiedliche Stresszustände der Kälber können weitestgehend ausgeschlossen werden, da in beiden Gruppen vor der Operation eine ausreichend lange (8 Tage) Gewöhnung an die Umgebung, das Handling und die Bezugsperson in gleicher Weise stattfand.

Ein erheblicher und über eine Woche anhaltender Anstieg der Atemfrequenzen war insbesondere in der K-Gruppe auffällig, wurde aber ebenfalls in der C-Gruppe vereinzelt beobachtet. Auch die mittlere rektale Körpertemperatur der K-Tiere war im postoperativen Zeitraum wiederholt höher als bei den mit Carprofen behandelten Kälbern. Diese Befunde deuten ferner auf das bei Kälbern, die in Rückenlage operiert werden, bestehende Risiko von Lungenaffektionen hin. Dessen Disposition ist, infolge der Ausbildung von Luftwegsverschlüssen und Atelektasen (BECKER u. WÄLTI 1980; BLAZE et al. 1988) oder während der Extubierung, durch Aspiration von Saliva, vorstellbar. So wurde bei den Kälbern dieser Studie, während der Nabel-

operation unter ISO-Inhalationsnarkose, ein erheblicher Anstieg im arteriellen Kohlenstoffdioxidpartialdruck festgestellt (Kapitel 1). Dies kann als ein Ausdruck der Beeinträchtigung des pulmonalen Gasaustausches interpretiert werden. Zudem wurden die verschärften Lungengeräusche bei einzelnen Kälbern erst postoperativ, im Rahmen der klinischen Untersuchung, diagnostiziert, so dass ein Zusammenhang dieser Befunden mit der durchgeführten Operation nahe liegt. Untersuchungen auf eine möglicherweise intraoperative virologische oder bakterielle Infektion erfolgten in dieser Studie nicht. Da alle Kälber jedoch bereits vor der Operation mit Enrofloxacin, welches hochwirksam gegen lungenpathogene Erreger ist, behandelt wurden, erscheint eine infektiös bedingte Pneumonie als Ursache für die Lungenbefunde eher unwahrscheinlich. Eine antiphlogistische Wirkung von Carprofen ist möglicherweise der Grund dafür, dass die C-Kälber hinsichtlich einer Atemwegserkrankung weniger auffällig als die Kontrollkälber waren. So stellten BALMER et al. (1997) fest, dass Carprofen bei Kälbern mit respiratorischen Erkrankungen stark wirksam ist.

Bei hoher Dosierung oder anhaltender Verabreichung von NSAIDs treten jedoch häufig gastrointestinale Ulzerationen auf (REIMER et al. 1999). Da die Prävalenz von Labmagenulzera bei klinisch gesund erscheinenden Kälbern bereits sehr hoch ist (AHMED et al. 2002), könnten durch die Verabreichung von NSAIDs vorhandene Ulzera noch verschlechtert werden. In dieser Studie ergaben sich anhand der Ergebnisse der Befunde zum okkulten Blut im Kot, Anämie (OK et al. 2001) und zu Serumpepsinogengehalten (BERGHEN et al. 1993) keine Anhaltspunkte dafür, dass die zweimalige Applikation von Carprofen, im Abstand von 72 Stunden, bei den Kälbern hämorrhagische oder ulzeröse Schädigungen der Labmagenschleimhaut verursachte. Die Serumpepsinogenanalyse wurde in der Humanmedizin schon zur Ermittlung von NSAID-vermittelten gastrointestinalen Ulzerationen eingesetzt und eine positive Korrelation zwischen Serumpepsinogengehalten und endoskopischen Befunden konnte nachgewiesen werden (KULLICH et al. 1991). Bei Rindern wird die Bestimmung von Serumpepsinogen zur Erfassung von Ostertagia-Infektionen (Nematoden, die Läsionen der Labmagenschleimhaut verursachen) routinemäßig verwendet (DORNY u. VERCRUYSSSE 1998), wobei sich die Methode als präzise und reproduzierbar erwies (BERGHEN et al. 1993). Da beim Rind die Endoskopie des Labma-

gens derzeit praktisch nicht möglich ist, konnten Aussagen über eine potentiell negative Wirkung von Carprofen auf die abomasale Schleimhaut nur indirekt getroffen werden (AHMED et al. 2002). Nach den Ergebnissen dieser Studie und den Berichten mehrerer Autoren, die eine gute Verträglichkeit von Carprofen bestätigen (LEES et al. 1996; LEES u. LANDONI 2002; GEORGE 2003), wird somit angenommen, dass unerwünschte Wirkungen auf die Magen- und Darmschleimhaut beim Kalb in einem 72stündigen Applikationsintervall nicht zu erwarten sind. Gleiche Resultate ermittelte auch LIST (2009) bei Kühen nach der chirurgischen Korrektur einer Labmagenverlagerung.

Zusammenfassend belegen die Ergebnisse dieser Studie, dass eine prä- und postoperative Carprofengabe im Rahmen eines multimodalen Narkoseregimes, bestehend aus Xylazin und Ketamin, ISO-Inhalationsnarkose und Lokalanästhesie, für die Schmerztherapie beim Kalb nach einer Nabeloperation empfehlenswert ist. Der Appetit und die Gewichtszunahmen der Kälber können hierdurch gesteigert und das Schmerzempfinden kann vermindert werden. Ferner sind Schädigungen der Magen- und Darmschleimhaut bei einem 72stündigen Applikationsintervall nicht zu erwarten.

5. SCHLUSSBETRACHTUNG

Mit den Ergebnissen dieser Studie konnte belegt werden, dass sich das Wohlbefinden beim Kalb nach einer Nabeloperation durch die förderliche Wirkung des NSAIDs Carprofen, im Sinne einer multimodalen Schmerztherapie, erheblich verbessern lässt und unerwünschte Wirkungen auf die Gastrointestinalschleimhaut nicht zu erwarten sind. Fraglich bleibt, inwiefern sich die analgetische Potenz von präventiv verabreichtem Carprofen, innerhalb des hier gewählten Narkoseregimes, bestehend aus Prämedikation mit Xylazin und Ketamin, ISO-Inhalationsnarkose sowie Lokalanästhesie, bereits intraoperativ auswirkte, denn eine Verminderung des ISO-Verbrauchs oder der etISO-Konzentrationen wurden nicht erreicht. Die Vorteile der prä- sowie postoperativen Schmerzkontrolle mit Carprofen liegen jedoch nachweislich in einer verkürzten Rekonvaleszenz und gesteigerten Produktivität.

Der Nutzen einer NSAID-Applikation kombiniert mit Standardbehandlungen wie Sedation und Lokalanästhesie nach Enthornungen oder Kastrationen wurde bereits in mehreren Studien nachgewiesen und in der Literaturübersicht sowie in den Kapiteln ausführlich beschrieben. Mit den hier durchgeführten Untersuchungen kann der Einsatz von Carprofen auch für medizinisch notwendige Eingriffe wie einer Nabeloperation, zumindest aus ethischer Sicht, empfohlen werden. Ob eine bessere Produktionsleistung und schnellere Genesung die Gesamtkosten einer multimodalen Schmerztherapie übersteigen und somit auch ein überzeugendes Argument gegen die zu kostenintensive Schmerztherapie im Nutztierbereich darstellt (WHAY u. HUXLEY 2005; HUXLEY u. WHAY 2006), orientiert sich vielmehr an den Preisen für landwirtschaftliche Produkte (MELLOR u. STAFFORD 2001). Dahingehend sollte berücksichtigt werden, dass die Kaufentscheidung des Verbrauchers in den vergangenen Jahren hinsichtlich des Wohlergehens der Tiere als wesentlicher Parameter für die Produktqualität stark angestiegen ist (KYPRIANOU 2005).

In der Literatur wird die Schmerzerkennung beim Tier aus bereits aufgeführten Gründen (Literaturübersicht) als schwierig angesehen. Dennoch kann auf der Grundlage, dass das nozizeptive System höher entwickelter Wirbeltiere dem des Menschen morphologisch ähnelt (GEBHARDT 1994; FLECKNELL 1996) davon ausgegangen

werden, dass ein Tier, egal welchen Alters und welcher Spezies, nach einer Operation Schmerzen verspürt. Die Problematik der Schmerzerkennung verlagert sich daher vielmehr auf die Schmerzquantifizierung und der Frage bei welchem Schmerzgrad eine Therapie angezeigt ist. Mit so genannten „pain scores“ wird versucht durch physiologische Mess- und Verhaltensparameter den Schmerz bei Tieren zu objektivieren (REID u. NOLAN 1991; CONZEMIUS et al. 1997; HOLTON et al. 1998; MATHEWS 2000).

Bei den in dieser Studie untersuchten Bewertungskriterien für Schmerzen beim Kalb nach einer Nabeloperation wurde festgestellt, dass mit den klinischen (Herzfrequenz, Atemfrequenz, Körpertemperatur) und neuroendokrinen Parametern (Kortisol, Laktat, freie Fettsäuren, Glukose) eine eindeutige Aussage über den Schmerzgrad nicht getroffen werden konnte. Somit sollte die Entscheidung, ob eine Schmerztherapie angezeigt ist, nicht nur von klinisch messbaren Symptomen abhängig gemacht werden. Zudem ist die Laboranalyse von messbaren Schmerzindikatoren im Blut zeit- und kostenintensiv und damit für die tägliche Untersuchung von Patienten nicht praktikabel.

Mit der Beobachtung des spontanen und provozierten Verhaltens konnte in dieser Studie ein besseres Allgemeinbefinden der mit Carprofen behandelten Kälber, im Vergleich zu den K-Kälbern, eindrucksvoll detektiert werden. Die häufig geäußerte Kritik an der Beurteilung von Verhaltensweisen zur Ermittlung des Schmerzgrades wird von einigen Autoren auch mit der hohen Beobachervariabilität begründet (MELLOR u. STAFFORD 1999; ANIL et al. 2002; VALVERDE u. GUNKEL 2005). Aus den eigenen Erfahrungen und in Übereinstimmung mit der Literatur (WELCH et al. 1993; LASCELLES et al. 1994; HOLTON et al. 1998; FIRTH u. HALDANE 1999) kann die Ausprägung der Schmerzen nach einem gewissen Training verlässlich an dem Verhalten des Tieres erkannt werden. Auch beim Kalb, dass Schmerzen scheinbar stoischer als andere Tierarten erduldet, sollten durch eine sensible Beobachtung des Spontanverhaltens aus der Entfernung und die Veränderung des Verhaltens nach Interaktion, neben der Befunderhebung von klinischen Symptomen, unbedingt zur Diagnose und Therapiewahl mit herangezogen werden. Auf diese Weise

wird das Ausbleiben einer Schmerzmittelapplikation, die häufig aufgrund von nicht erkannten Schmerzzuständen unterlassen wird (MATHEWS 2000; MUIR u. WOOLF 2001), verhindert. Außerdem ist die Verhaltensbeobachtung ohne größeren Aufwand durchführbar, so dass eine geeignete Therapie unmittelbar eingeleitet werden kann. Die negativen Auswirkungen von Schmerzen können somit frühzeitig unterdrückt und sowohl das Wohlbefinden als auch die Produktivität des Tieres verbessert werden.

Bewertungskriterien zur Erkennung von Schmerzen beim Kalb nach abdominalen Eingriffen wurden in dieser Studie in einem multifaktoriellen Scoresystem (MPDS) zusammengestellt. Da die Schmerzindikatoren bereits definiert und entsprechend gewichtet sind, kann dieser MPDS als Hilfestellung für praktizierende Tierärzte und Landwirte zur Einschätzung des Schmerzgrades beim Kalb beitragen.

Zusammengefasst kann mit den Ergebnissen dieser Studie gesagt werden, dass Schmerzen beim Kalb durch eine aufmerksame Verhaltensbeobachtung erkannt werden können, und dass durch die Applikation von analgetisch wirksamen Medikamenten wie Carprofen das Schmerzempfinden bei Kälbern gelindert und somit auch deren Wohlbefinden gesteigert wird.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Ilka Schulze

Kurz- und langfristige Effekte von Carprofen in Kombination mit einer Isofluran-Inhalationsnarkose zur Nabeloperation beim Kalb

In einer vergleichenden Studie wurden die Auswirkungen des prä- und postoperativ applizierten nichtsteroidalen Antiphlogistikums (NSAID) Carprofen auf die Analgesie sowie auf kardiorespiratorische und endokrin-metabolische Parameter während und auf die Rekonvaleszenz und die Produktivität nach einer Nabeloperation beim Kalb evaluiert.

Die Untersuchungen wurden geblindet an 24 Kälbern (6 Kuh- und 18 Bullenkälber), der Rasse Holstein-Frisian, aus dem Bestand der Klinik für Rinder der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, mit einem durchschnittlichen Alter von $36,5 \pm 8,9$ Tagen und einem mittleren Gewicht von $56,4 \pm 8,8$ kg, durchgeführt. Die Kälber wurden randomisiert in zwei Gruppen mit je 12 Tieren eingeteilt. Den Tieren der Carprofengruppe wurde eine Stunde vor und 72 Stunden nach der Operation $1,4 \text{ mg kg}^{-1}$ Carprofen intravenös (IV) verabreicht. Die Kontrolltiere erhielten entsprechend ein gleiches Volumen an physiologischer Kochsalzlösung. Die Narkose wurde bei allen Kälbern mit Xylazin ($0,1 \text{ mg kg}^{-1}$, intramuskulär), gefolgt von Ketamin (2 mg kg^{-1} , IV) eingeleitet und mit einer Sauerstoffflussrate von 2 L min^{-1} und Isofluran (ISO) nach Effekt aufrechterhalten. Die Infiltrationsanästhesie der Schnittlinie erfolgte mit 2%igem Procain (20 mL, subkutan).

Intraoperativ wurden der ISO-Verbrauch sowie die expiratorische Kohlendioxid- (etCO_2) und ISO-Konzentration (etISO) bestimmt. Venöse Blutproben wurden zur Ermittlung von Kortisol, (L+)-Laktat, Glukose und freien Fettsäuren entnommen. Mit Hilfe eines Herzkatheters, eines Aortenkatheters und einer Blutgasanalyse wurden die Herzkreislauffunktionen kontinuierlich überwacht. Atemfrequenz, hämodynamische und endokrin-metabolische Parameter sowie Blutgaswerte wurden vor der Operation im Stand und in Rückenlage an den sedierten Kälbern (30 Minuten nach

Carprofengabe) erhoben. Intraoperativ fanden die Messungen in 15minütigen Abständen statt. Postoperativ folgte eine Messung in Rückenlage sowie nach 30 und 60 Minuten in selbst gewählter Lage (Stand oder Brustlage). Eine Woche vor und bis zum zehnten Tag nach dem chirurgischen Eingriff wurden Futterauf- und Gewichtszunahmen, Verhalten, endokrin-metabolische und klinische Daten erhoben. Unerwünschte Auswirkungen auf die Gastrointestinalschleimhaut wurden mittels eines Kottests auf okkultes Blut, Blutbild und Serumpepsinogenbestimmung ermittelt.

Die präventive Carprofengabe hatte innerhalb des multimodalen Narkoseregimes keine signifikanten Effekte auf den ISO-Verbrauch oder die endokrin-metabolischen und kardiorespiratorischen Parameter. Postoperativ zeigten die Carprofenkälber im Vergleich zu den Kontrollkälbern durchschnittlich vermehrte Futteraufnahmen ($0,31 \pm 0,03$ vs. $0,28 \pm 0,03$ MJ ME kg^{-1} KGW d^{-1}) und Gewichtszunahmen (669 ± 197 vs. 459 ± 197 g d^{-1}). Zudem konnte eine bessere Rekonvaleszenz festgestellt werden, die sich in einem aktiveren Verhalten ($46 \pm 5,4$ vs. $34 \pm 4,9$ %), signifikant niedrigeren Punktzahlen der multifaktoriellen (max. $5 \pm 0,5$ vs. $9 \pm 0,6$ Punkten) und visuell analogen Schmerzskala (max. $25 \pm 4,7$ vs. $38 \pm 5,0$ mm) sowie geringer erhöhten Körpertemperaturen (max. $39,7 \pm 0,07$ vs. $40,0 \pm 0,17$ °C) äußerte. Anhand der Untersuchungen von unerwünschten Wirkungen konnten keine Anhaltspunkte für eine hämorrhagische oder ulzerative Schädigung der gastrointestinalen Schleimhaut festgestellt werden.

Das in dieser Studie verwendete Narkoseprotokoll hatte nur geringe Auswirkungen auf das Herzkreislaufsystem und ist bei einer ausreichend sichergestellten Sauerstoffversorgung zur Nabeloperation beim Kalb gut geeignet. Die prä- und postoperative Verabreichung von Carprofen hatte intraoperativ keine nachweislichen Auswirkungen auf die gemessenen Parameter, aber einen positiven Effekt auf die Rekonvaleszenz und die Produktivität nach der Operation. Daher kann angenommen werden, dass das Wohlbefinden der Kälber nach einer Nabeloperation durch den Einsatz des NSAIDs, im Sinne des multimodalen Schmerzmanagements, verbessert wurde. Infolgedessen ist der Einsatz von Carprofen zur Kontrolle von postoperativen Schmerzen zu empfehlen.

7. SUMMARY

Ilka Schulze

Short and long term effects of carprofen in isoflurane inhalation anaesthetised calves undergoing umbilical surgery

The aim of the present study was to evaluate the influence of pre- and post-operative carprofen application on short term effects (analgesia, endocrine-metabolic and cardiorespiratory parameters) and long term effects (recovery and productivity) in calves undergoing umbilical surgery.

In a blinded comparative experimental study 24 healthy Holstein-Frisian calves (6 female and 18 male calves) with an average age of 36.5 ± 8.9 days and an average weight of 56.4 ± 8.8 kg were randomly allocated in two groups. Calves received either 1.4 mg kg^{-1} carprofen or an equivalent volume of sterile saline IV 1 hour prior to and 72 hours after surgery. Induction (0.1 mg kg^{-1} xylazine, IM and 2 mg kg^{-1} ketamine, IV) and maintenance of anaesthesia (inhalation: ISO given to effect and oxygen flow set to 2 L min^{-1}) as well as local anaesthesia of the umbilical region (20 mL of 2% Procain, SC), were identical in all calves.

During anaesthesia the ISO consumption, respiratory rate and end-expiratory rate of carbon dioxide (etCO_2) and ISO (etISO) were analysed. Cardiovascular effects were continuously monitored using an aortal and pulmonary artery catheter and arterial blood gas variables. Surgical stress and pain were evaluated by means of serum cortisol, lactate and fatty acids levels as well as plasma glucose concentrations. After determining the basic values in the standing unsedated calves 90 minutes prior to operation, further measurements followed 30 minutes after carprofen application and although prior to operation in sedated and in dorsal recumbency fixed calves. During operation the measurements were taken every 15 minutes and after completion of umbilical surgery the values were again detected in dorsal recumbency and also 30 and 60 minutes in sternal recumbency or in the standing calves.

One week prior to and until ten days after surgical intervention the feed intake and weight gain as well as behaviour, endocrine-metabolic and clinical data were evaluated. Adverse effects upon gastrointestinal mucosa were analysed by using a faecal test for occult blood, blood cell counts and serum pepsinogen determination.

Analgesia was sufficient for surgery in all cases. Carprofen had no effect on ISO consumption or endocrine-metabolic and cardiorespiratory values. Compared to controls, calves of the carprofen group showed significantly higher feed intake (0.31 ± 0.03 vs. 0.28 ± 0.03 MJ ME kg^{-1} KGW d^{-1}) and weight gain (669 ± 197 vs. 459 ± 197 g d^{-1}) following surgery. Recovery time was also faster in the carprofen group compared to the control group, detected by more active behaviour (46 ± 5.4 vs. $34 \pm 4.9\%$), significantly lower multiple pain and discomfort (max. 5 ± 0.5 vs. 9 ± 0.6 points) and visual analogue scale scores (max. 25 ± 4.7 vs. 38 ± 5.0 mm) as well as significantly less rise in body temperature (max. 39.7 ± 0.07 vs. 40.0 ± 0.17 °C). Adverse effects upon the gastrointestinal mucosa were not seen in any calves.

The anaesthetic protocol described here provides sufficient analgesia for umbilical surgery with only mild side effects. The preemptive and post operative application of carprofen can reduce post surgical stress and enhance recovery and productivity. Therefore, it can be accepted that the use of carprofen within this multimodal pain management controls post operative pain and will improve the well-being of calves after umbilical surgery.

8. LITERATURVERZEICHNIS

ACVA (1998):

American College of Veterinary Anesthesiologists' position paper on the treatment of pain in animals.

J Am Vet Med Assoc 213, 628-630

AHMED, A. F., P. D. CONSTABLE u. N. A. MISK (2002):

Effect of feeding frequency and route of administration on abomasal luminal pH in dairy calves fed milk replacer.

J Dairy Sci 85, 1502-1508

AKARASEREENONT, P., J. A. MITCHELL u. C. THIEMERMANN (1994):

Relative potency of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of cyclooxygenase-1 or cyclooxygenase-2.

Br J Pharmacol 122, 183

ALEF, M. (2003):

Inhalationsanästhetika und Trägergase.

In: Alef, M. u. G. Oechtering (Hrsg.): Praxis der Inhalationsanästhesie
Medizinverlag Parey, Stuttgart, S. 1-17

AMORY, H., A. S. LINDEN, D. J. DESMECHT, F. A. ROLLIN, K. MCENTEE u. P. M. LEKEUX (1992):

Technical and methodological requirements for reliable haemodynamic measurements in the unsedated calf.

Vet Res Commun 16, 391-401

ANDERSON, D. E. u. W. W. MUIR (2005):

Pain management in ruminants.

Vet Clin North Am Food Anim Pract 21, 19-31

ANDREWS, K. u. M. FITZGERALD (1994):

The cutaneous withdrawal reflex in human neonates: sensitization, receptive fields, and the effects of contralateral stimulation.

Pain 56, 95-101

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

Challenges of pain assessment in domestic animals.

J Am Vet Med Assoc 220, 313-319

AOUAD, J., E. M. WRIGHT u. T. W. SHANER (1981):

Anaesthesia evaluation of ketamine and xylazine in calves.

BOVINE PRACT 2, 22-23

- BALMER, T. V., P. WILLIAMS u. I. E. SELMAN (1997):
Comparison of carprofen and flunixin meglumine as adjunctive therapy in bovine respiratory disease.
Vet J 154, 233-241
- BECKER, M. u. R. WÄLTI (1980):
[Cardiac and respiratory effects of assisted respiration during inhalation narcosis in cattle].
Schweiz Arch Tierheilkd 122, 287-299
- BENRATH, J. u. J. SANDKÜHLER (2000):
[Nociception in newborn and premature babies].
Schmerz 14, 297-301
- BERGHEN, P., H. HILDERSON, J. VERCRUYSSSE u. P. DORNY (1993):
Evaluation of pepsinogen, gastrin and antibody response in diagnosing ostertagiasis.
Vet Parasitol 46, 175-195
- BISGARD, G. E., A. V. RUIZ u. R. F. GROVER (1973):
Ventilatory control in Herford calves.
J Appl Physiol 35, 220-226
- BLAZE, C. A., P. H. LEBLANC u. N. E. ROBINSON (1988):
Effect of withholding feed on ventilation and the incidence of regurgitation during halothane anesthesia of adult cattle.
Am J Vet Res 49, 2126-2129
- BOSTRÖM, I. M., G. C. NYMAN, P. E. LORD, J. HAGGSTROM, B. E. JONES u. H. P. BOHLIN (2002):
Effects of carprofen on renal function and results of serum biochemical and hematologic analyses in anesthetized dogs that had low blood pressure during anesthesia.
Am J Vet Res 63, 712-721
- BROOM, D. M. (1991):
Animal welfare: concepts and measurement.
J Anim Sci 69, 4167-4175
- BURNETT, R. W. u. D. C. NOONAN (1974):
Calculations and correction factors used in determination of blood pH and blood gases.
Clin Chem 20, 1499-1506
- CAMBRIDGE, A. J., K. M. TOBIAS, R. C. NEWBERRY u. D. K. SARKAR (2000):
Subjective and objective measurements of postoperative pain in cats.
J Am Vet Med Assoc 217, 685-690

CAMPBELL, K. B., P. A. KLAVANO, P. RICHARDSON u. J. E. ALEXANDER (1979):
Hemodynamic effects of xylazine in the calf.
Am J Vet Res 40, 1777-1780

CHEVALIER, H. M., P. J. PROVOST u. A. Z. KARAS (2004):
Effect of caudal epidural xylazine on intraoperative distress and post-operative pain
in Holstein heifers.
Vet Anaesth Analg 31, 1-10

CHURCH, J. S. (2000):
Understanding Pain and its Relevance to Animals.
Alberta Farm Animal Care (AFAC) Association, Canada

COETZEE, J. F., B. V. LUBBERS, S. E. TOERBER, R. GEHRING, D. U. THOMSON,
B. J. WHITE u. M. D. APLEY (2008):
Plasma concentrations of substance P and cortisol in beef calves after castration or
simulated castration.
Am J Vet Res 69, 751-762

COHEN, R. D. H., B. D. KING, L. R. THOMAS u. E. D. JANZEN (1990):
Efficacy and stress of chemical versus surgical castration of cattle.
Can J Anim Sci 70, 1063-1072

CONZEMIUS, M. G., C. M. HILL, J. L. SAMMARCO u. S. Z. PERKOWSKI (1997):
Correlation between subjective and objective measures used to determine severity of
postoperative pain in dogs.
J Am Vet Med Assoc 210, 1619-1622

CORNICK, J. L., S. M. HARTSFIELD, T. S. TAYLOR u. J. JACOBSON (1990):
Cardiopulmonary effects of butorphanol tartrate intravenously administered for
placement of duodenal cannulae in isoflurane-anesthetized yearling steers.
Am J Vet Res 51, 1062-1064

DELATOUR, P., R. FOOT, A. P. FOSTER, D. BAGGOT u. P. LEES (1996):
Pharmacodynamics and chiral pharmacokinetics of carprofen in calves.
Br Vet J 152, 183-198

DEMOOR, A. u. P. DESMET (1971):
Einfluß von Rompun auf das Säure-Basen-Gleichgewicht sowie auf den arteriellen
O₂-Druck bei Rindern.
Vet Med Nachr, 155-161

DERBYSHIRE, S. W. G. (2003):
Fetal "pain" - a look at the evidence.
Am Pain Soc Bull 13, 1-4

DOHOO, S. E. (1990):

Isoflurane as an inhalational anesthetic agent in clinical practice.

Can Vet J 31, 847-850

DOBROMYLSKYJ, P., P. A. FLECKNELL, B. D. LASCELLES, P. J. PASCOE, P. TAYLOR u. A. WATERMAN-PEARSON (2000):

Management of postoperative and other acute pain.

In: Flecknell, P. A. u. A. Waterman-Pearson (Hrsg.): Pain Management in Animals Saunders, London, S. 81-145

DORNY, P. u. J. VERCRUYSSSE (1998):

Evaluation of a micro method for the routine determination of serum pepsinogen in cattle.

Res Vet Sci 65, 259-262

DOWDY, E. G. u. K. KAYA (1968):

Studies of the mechanism of cardiovascular responses to CI-581.

Anesthesiology 29, 931-943

EARLEY, B. u. M. A. CROWE (2002):

Effects of ketoprofen alone or in combination with local anesthesia during the castration of bull calves on plasma cortisol, immunological, and inflammatory responses.

J Anim Sci 80, 1044-1052

EL-GHOUL, W. u. W. HOFMANN (2002):

Einfluss von Klauenkrankheiten verschiedenen Grades auf die Höhe der messbaren Stressreaktionen unter besonderer Berücksichtigung von Cortisol und Laktat im Blutserum beim Rind.

Prakt Tierarzt 83, 354-361

FAULKNER, P. M. u. D. M. WEARY (2000):

Reducing pain after dehorning in dairy calves.

J Dairy Sci 83, 2037-2041

FIRTH, A. M. u. S. L. HALDANE (1999):

Development of a scale to evaluate postoperative pain in dogs.

J Am Vet Med Assoc 214, 651-659

FISCHER, A. D., T. W. KNIGHT u. G. P. COSGROVE (2001):

Effects of surgical or banding castration on stress responses and behaviour of bulls.

Aust Vet J 79, 279-284

FLECKNELL, P. A. (1994):

Refinement of animal use--assessment and alleviation of pain and distress.

Lab Anim 28, 222-231

FLECKNELL, P. A. (1996):

Post-operative care.

In: Flecknell P. A. (Hrsg.): Laboratory animal anaesthesia
Academic Press, London, S. 127-158

FRASER, A. F. u. D. M. BROOM (1990):

Welfare measurement.

In: Fraser, A. F. u. D. M. Broom (Hrsg.): Farm animal behavior and welfare
3rd ed. Bailliere Tindall, London, S. 266-279

FRENCH, E., S. VANDEWOUDE, J. GRANOWSKI u. D. MAUL (2000):

Assessment of Pain in Laboratory Animals.

Presented at 2000 National AALAS meeting, San Diego CA 11/5-9/00

GADEK-MICHALSKA, A. u. J. BUGAJSKI (2004):

Role of prostaglandins and nitric oxide in the lipopolysaccharide-induced ACTH and corticosterone response.

J Physiol Pharmacol 55, 663-675

GEBHARDT, D. F. (1994):

Pain and Distress in research animals.

In: Smith, A. C. u. M. M. Swindle (Hrsg.): Research animal anesthesia, analgesia and surgery

Scientists Centre of Animal Welfare, Maryland, S. 37-40

GEORGE, L. W. (2003):

Pain Control in Food Animals.

IVIS www.ivis.org, Document No. A0615.1103

GREENE, S. A. (2003):

Protocols for anesthesia of cattle.

Vet Clin North Am Food Anim Pract 19, 679-693

GREENE, S. A. u. J. C. THURMON (1988):

Xylazine--a review of its pharmacology and use in veterinary medicine.

J Vet Pharmacol Ther 11, 295-313

GREENE, S. A., C. L. TYNER, D. L. MORRIS u. S. M. HARTSFIELD (1988):

Comparison of cardiopulmonary effects of isoflurane and halothane after atropine-guaifenesin-thiamylal anesthesia for rumenotomy in steers.

Am J Vet Res 49, 1891-1893

GREMIAO, I. D. u. F. MARSICO (2003):

Ketoprofen reduces the minimum alveolar concentration (MAC) in dogs anaesthetized with isoflurane and fentanyl.

Vet Anaesth Analg 30, 93

- GRONDAHL-NIELSEN, C., H. B. SIMONSEN, J. D. LUND u. M. HESSELHOLT (1999):
Behavioural, endocrine and cardiac responses in young calves undergoing dehorning without and with use of sedation and analgesia.
Vet J 158, 14-20
- HANSEN, B. (1997):
Through a glass darkly: using behavior to assess pain.
Semin Vet Med Surg (Small Anim) 12, 61-74
- HENKE, J. u. W. ERHARDT (2001):
Schmerzmanagement bei Klein- und Heimtieren.
Verlag Enke, Stuttgart, S. 22-49
- HEWSON, C. J., I. R. DOHOO, K. A. LEMKE u. H. W. BARKEMA (2007):
Canadian veterinarians' use of analgesics in cattle, pigs, and horses in 2004 and 2005.
Can Vet J 48, 155-164
- HIGGINS, A. J. (1985):
The biology, pathophysiology and control of eicosanoids in inflammation.
J Vet Pharmacol Ther 8, 1-18
- HOLTON, L. L., E. M. SCOTT, A. M. NOLAN, J. REID u. E. WELSH (1998):
Relationship between physiological factors and clinical pain in dogs scored using a numerical rating scale.
J Small Anim Pract 39, 469-474
- HORNOF, W. J., C. I. DUNLOP, R. PRESTAGE u. T. C. AMIS (1986):
Effects of lateral recumbency on regional lung function in anesthetized horses.
Am J Vet Res 47, 277-282
- HSU, W. H. u. S. K. HUMMEL (1981):
Xylazine-induced hyperglycemia in cattle: a possible involvement of α_2 -adrenergic receptors regulating insulin release.
Endocrinology 109, 825-829
- HUDSON, C., H. WHAY u. J. HUXLEY (2008):
Recognition and management of pain in cattle.
In Prac 30, 126-134
- HUDSON, S., M. MULLORD, W. G. WHITTLESTONE u. E. PAYNE (1975):
Diurnal variations in blood cortisol in the dairy cow.
J Dairy Sci 58, 30-33

- HUXLEY, J. N. u. H. R. WHAY (2006):
Current attitudes of cattle practitioners to pain and the use of analgesics in cattle.
Vet Rec 159, 662-668
- JAGE, J. u. H. HARTJE (1997a):
[Postoperative pain therapy. I.].
Anaesthesist 46, 65-77
- JAGE, J. u. H. HARTJE (1997b):
[Postoperative pain therapy. II.].
Anaesthesist 46, 161-173
- JOHNSON, C. B., P. M. TAYLOR, S. S. YOUNG u. J. C. BREARLEY (1993):
Postoperative analgesia using phenylbutazone, flunixin or carprofen in horses.
Vet Rec 133, 336-338
- JULIUS, D. u. A. I. BASBAUM (2001):
Molecular mechanisms of nociception.
Nature 413, 203-210
- JUNHOLD, J. u. J. SCHNEIDER (2002):
Untersuchungen zur analgetischen Wirkung des α_2 -Agonisten Xylazin (Rompun[®])
nach epiduraler Applikation beim Rind*.
Tierärztl Prax 30, 1-7
- KEEGAN, R. D., S. A. GREENE, R. A. VALDEZ u. D. K. KNOWLES (2006):
Cardiovascular effects of desflurane in mechanically ventilated calves.
Am J Vet Res 67, 387-391
- KEHLET, H. (1991):
Neurohumoral response to surgery and pain in man.
In: Bond, M. R., J. E. Charlton u. C. J. Woolf (Hrsg.): Proceedings of the VIth World
Congress on Pain
Elisevier, Amsterdam, The Netherlands, S. 35
- KEHLET, H. u. J. B. DAHL (1993):
The value of "multimodal" or "balanced analgesia" in postoperative pain treatment.
Anesth Analg 77, 1048-1056
- KERR, C. L., C. WINDEYER, L. P. BOURE, K. K. MIRAKHUR u. W. MCDONELL
(2007):
Cardiopulmonary effects of administration of a combination solution of xylazine,
guaifenesin, and ketamine or inhaled isoflurane in mechanically ventilated calves.
Am J Vet Res 68, 1287-1293

- KIROPES, A L., G. E. BISGARD u. M. MANOHAR (1978):
Pulmonary function values in healthy Holstein-Frisian calves.
Am J Vet Res 39, 773-778
- KLEIN, L. u. N. FISHER (1988):
Cardiopulmonary effects of restraint in dorsal recumbency on awake cattle.
Am J Vet Res 49, 1605-1608
- KLEIN, L. u. J. SHERMAN (1977):
Effects of preanesthetic medication, anesthesia, and position of recumbency on
central venous pressure in horses.
J Am Vet Med Assoc 170, 216-219
- KNIGHT, A. P. (1980):
Xylazine.
J Am Vet Med Assoc 176, 454-455
- KO, J. C., D. N. LANGE, R. E. MANDSAGER, M. E. PAYTON, C. BOWEN, A.
KAMATA u. W. C. KUO (2000):
Effects of butorphanol and carprofen on the minimal alveolar concentration of
isoflurane in dogs.
J Am Vet Med Assoc 217, 1025-1028
- KO, J. C., A. B. WEIL u. T. INOUE (2009):
Effects of carprofen and morphine on the minimum alveolar concentration of
isoflurane in dogs.
J Am Anim Hosp Assoc 45, 19-23
- KOSTARCZYK, E. (1999):
Recent advances in neonatal pain research.
Folia Morphol (Warsz) 58, 47-56
- KRONEBERG, G., A. OBERDORF, F. HOFFMEISTER u. W. WIRTH (1967):
[On the pharmacology of 2-(2,6-dimethylphenylamino)-4H-5,6-dihydro-1,3-thiazine
(Bayer 1470), a substance inhibitory for adrenergic and cholinergic neurons].
Naunyn Schmiedebergs Arch Exp Pathol Pharmacol 256, 257-280
- KUHN, I., H. WISSING u. J. VETTERMAN (1995):
Ein Arbeitsblatt zur Berechnung von Narkosekosten.
Anästhesiologie & Intensivmedizin 36, 242-248
- KULLICH, W., G. POLLMANN, C. ZMEREKAR u. G. KLEIN (1991):
[Value of pepsinogen I in serum as a screening method for early detection of
gastroduodenal lesions and follow-up in therapy with non-steroidal antirheumatic
drugs].
Z Rheumatol 50, 39-45

KYPRIANOU, M. (2005):

Speech to the Animal Welfare Intergroup of the European Parliament.
Europa-NU, 08.06. 2005, Brussels

LASCELLES, B. D., S. J. BUTTERWORTH u. A. E. WATERMAN (1994):

Postoperative analgesic and sedative effects of carprofen and pethidine in dogs.
Vet Rec 134, 187-191

LASCELLES, B. D., P. J. CRIPPS, A. JONES u. A. E. WATERMAN-PEARSON (1998):

Efficacy and kinetics of carprofen, administered preoperatively or postoperatively, for the prevention of pain in dogs undergoing ovariohysterectomy.
Vet Surg 27, 568-582

LAWTON, M. P. C. (1996):

Anaesthesia.

In: Beynon P. H., N. A. Forbes u. N. H. Harcourt-Brown (Hrsg.): BSAVA Manual of Raports, Pigeons and Waterfowl
British Small Animal Veterinary Association, UK, S. 79-88

LEE, I., N. YAMAGISHI, K. OBOSHI u. H. YAMADA (2003):

Antagonistic effects of intravenous or epidural atipamezole on xylazine-induced dorsolumbar epidural analgesia in cattle.
Vet J 166, 194-197

LEES, P. u. M. F. LANDONI (2002):

Pharmacodynamics and enantioselective pharmacokinetics of racemic carprofen in the horse.
J Vet Pharmacol Ther 25, 433-448

LEES, P., M. F. LANDONI, J. GIRAUDEL u. P. L. TOUTAIN (2004):

Pharmacodynamics and pharmacokinetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in species of veterinary interest.
J Vet Pharmacol Ther 27, 479-490

LEES, P., P. DELATOUR, A. P. FOSTER, R. FOOT u. D. BAGGOT (1996):

Evaluation of carprofen in calves using a tissue cage model of inflammation.
Br Vet J 152, 199-211

LEES, P., S. A. MAY u. Q. A. MCKELLAR (1991):

Pharmacology and therapeutics of nonsteroidal antiinflammatory drugs in the dog and cat: 1 General pharmacology.
J Small Anim Pract 32, 183-193

- LEFCOURT, A. M., J. BITMAN, S. KAHL u. D. L. WOOD (1993):
Circadian and ultradian rhythms of peripheral cortisol concentrations in lactating dairy cows.
J Dairy Sci 76, 2607-2612
- LEMKE, K. A. (2004):
Understanding the pathophysiology of perioperative pain.
Can Vet J 45, 405-413
- LESTER, S. J., D. J. MELLOR u. R. N. WARD (1991):
Effects of repeated handling on the cortisol responses of young lambs castrated and tailed surgically.
N Z Vet J 39, 147-149
- LEWIS, C. A., P. D. CONSTABLE, J. C. HUHN u. D. E. MORIN (1999):
Sedation with xylazine and lumbosacral epidural administration of lidocaine and xylazine for umbilical surgery in calves.
J Am Vet Med Assoc 214, 89-95
- LIDOW, M. S., Z. M. SONG u. K. REN (2001):
Long-term effects of short-lasting early local inflammatory insult.
Neuroreport 12, 399-403
- LIN, H. C. u. M. G. RIDDELL (2003):
Preliminary study of the effects of xylazine or detomidine with or without butorphanol for standing sedation in dairy cattle.
Vet Ther 4, 285-291
- LIST, A. K. (2009):
Einsatz von nichtsteroidalen Antiphlogistika im Rahmen des multimodalen Schmerzmanagements beim Rind, unter besonderer Berücksichtigung der Wirkung von Carprofen in Kombination mit einer Lokalanästhesie der Flanke.
Hannover, tierärztl Hochsch, Diss
- LIVINGSTON, A. (2000):
Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs.
Vet Clin North Am Small Anim Pract 30, 773-781
- LOHUIS, J. A., T. VAN WERVEN, A. BRAND, A. S. VAN MIERT, E. ROHDE, B. LUDWIG, P. HEIZMANN u. W. F. REHM (1991):
Pharmacodynamics and pharmacokinetics of carprofen, a non-steroidal anti-inflammatory drug, in healthy cows and cows with Escherichia coli endotoxin-induced mastitis.
J Vet Pharmacol Ther 14, 219-229

LÖSCHER, W. (2006):

Pharmaka mit Wirkung auf das Zentralnervensystem.

In: Löscher, W., F. R. Ungemach u. R. Kroker (Hrsg.): Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren

7. Auflage, Medizinverlag Parey, Stuttgart, S. 66-124

LUDWIG, B., J. C. JORDAN, W. F. REHM u. R. THUN (1989):

Carprofen in veterinary medicine. I. Plasma disposition, milk excretion and tolerance in milk-producing cows.

Schweiz Arch Tierheilkd 131, 99-106

LUKASIK, V. M. (1999):

ALPHA2-ADRENERGIC AGONISTS.

In: Seymour, C. u. R. Gleed (Hrsg.): BSAVA Manual of Small Animal Anaesthesia and Analgesia

British Small Animal Veterinary Association, UK, S. 79

MATHEWS, K. A. (2000):

Pain assessment and general approach to management.

Vet Clin North Am Small Anim Pract 30, 729-755

MCCORMACK, K. u. K. BRUNE (1991):

Dissociation between the antinociceptive and anti-inflammatory effects of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A survey of their analgesic efficacy.

Drugs 41, 533-547

MCKELLAR, Q. A., P. DELATOUR u. P. LEES (1994):

Stereospecific pharmacodynamics and pharmacokinetics of carprofen in the dog.

J Vet Pharmacol Ther 17, 447-454

MCKELLAR, Q. A., T. PEARSON, J. A. BOGAN, E. A. GALBRAITH, P. LEES, B. LUDWIG u. M. P. TIBERGHEN (1990):

Pharmacokinetics, tolerance and serum thromboxane inhibition of carprofen in the dog.

J Small Anim Pract 31, 443-448

MCMEEKAN, C. M., K. J. STAFFORD, D. J. MELLOR, R. A. BRUCE, R. N. WARD u. N. G. GREGORY (1998a):

Effects of regional analgesia and/or a non-steroidal anti-inflammatory analgesic on the acute cortisol response to dehorning in calves.

Res Vet Sci 64, 147-150

MCMEEKAN, C. M., D. J. MELLOR, K. J. STAFFORD, R. A. BRUCE, R. N. WARD u. N. G. GREGORY (1998b):

Effects of local anaesthesia of 4 to 8 hours' duration on the acute cortisol response to scoop dehorning in calves.

Aust Vet J 76, 281-285

MCMEEKAN, C. M., K. J. STAFFORD, D. J. MELLOR, R. A. BRUCE, R. N. WARD u. N. G. GREGORY (1999):

Effects of a local anaesthetic and a non-steroidal anti-inflammatory analgesic on the behavioural responses of calves to dehorning.

N Z Vet J 47, 92-96

MELLEMA, S. C., M. G. DOHERR, B. WECHSLER, S. THUEER u. A. STEINER (2006):

Influence of local anaesthesia on pain and distress induced by two bloodless castration methods in young lambs.

Vet J 172, 274-283

MELLOR, D. u. K. STAFFORD (1999):

Assessing and minimising the distress caused by painful husbandry procedures in ruminants.

In Practice September, 436-446

MELLOR, D. J., C. J. COOK u. K. J. STAFFORD (2000):

Quantifying some responses to pain as a stressor.

In: Moberg, G. P. u. J. A. Mench (Hrsg.): The biology of animal stress: basic principles and implications for animal welfare

CABI Publishing, New York, S. 171-198

MELLOR, D. J. u. K. J. STAFFORD (2001):

Integrating practical, regulatory and ethical strategies for enhancing farm animal welfare.

Aust Vet J 79, 762-768

MELLOR, D. J., K. J. STAFFORD, S. E. TODD, T. E. LOWE, N. G. GREGORY, R. A. BRUCE u. R. N. WARD (2002):

A comparison of catecholamine and cortisol responses of young lambs and calves to painful husbandry procedures.

Aust Vet J 80, 228-233

MEYER, H., A. STARKE, W. KEHLER u. J. REHAGE (2007):

High Caudal Epidural Anaesthesia with Local Anaesthetics or α_2 -Agonists in Calves.

J Vet Med 54, 384-389

- MEYER, H., S. B. R. KÄSTNER, M. BEYERBACH u. J. REHAGE (2009):
Cardiopulmonary effects of dorsal recumbency and high-volume caudal epidural anaesthesia with lidocaine or xylazine in calves.
Vet J; doi: 10.1016/j.tvjl.2009.08.020
- MILLIGAN, B. N., T. DUFFIELD u. K. LISSEMORE (2004):
The utility of ketoprofen for alleviating pain following dehorning in young dairy calves.
Can Vet J 45, 140-143
- MOHN, C. E., J. FERNANDEZ-SOLARI, A. DE LAURENTIIS, J. P. PRESTIFILIPPO, C. DE LA CAL, R. FUNK, S. R. BORNSTEIN, S. M. MCCANN u. V. RETTORI (2005):
The rapid release of corticosterone from the adrenal induced by ACTH is mediated by nitric oxide acting by prostaglandin E2.
Proc Natl Acad Sci USA 102, 6213-6218
- MOLONY, V. u. J. E. KENT (1997):
Assessment of acute pain in farm animals using behavioral and physiological measurements.
J Anim Sci 75, 266-272
- MORTON, D. B. u. P. H. GRIFFITHS (1985):
Guidelines on the recognition of pain, distress and discomfort in experimental animals and an hypothesis for assessment.
Vet Rec 116, 431-436
- MOSS, J. T., C. L. BAYSINGER, G. W. BOSWELL u. S. SAYSON (1992):
Possible intraoperative anesthetic-sparing effect of parenteral ketorolac.
Ann Pharmacother 26, 922-924
- MUDRON, P., H. P. SALLMANN, J. REHAGE, M. HOLTERSHINKEN, G. KOVAC, P. BARTKO u. H. SCHOLZ (1994):
[Effects of a surgical reposition of left-sided abomasal displacement on parameters of energy metabolism in dairy cows].
Dtsch Tierarztl Wochenschr 101, 376-378
- MÜLLER-PLATHE, O. (1982):
Säure-Basen-Haushalt und Blutgase.
In: Müller-Plathe, O. (Hrsg.): Pathobiochemie - Klinik - Methodik
2. Auflage Verlag Thieme, Stuttgart, New York.
- MUIR, W. W. (1993):
Inhalationsanästhetika.
In: Muir III, W. W., J. A. E. Hubbel u. R. T. Skarda (Hrsg.): Veterinäranästhesie
Schattauer Verlagsgesellschaft, Stuttgart, S. 71-76

- MUIR, W. W., 3RD u. C. J. WOOLF (2001):
Mechanisms of pain and their therapeutic implications.
J Am Vet Med Assoc 219, 1346-1356
- MUIR, W. W. u. J. T. ROBERTSON (1985):
Visceral analgesia: effects of xylazine, butorphanol, meperidine, and pentazocine in horses.
Am J Vet Res 46, 2081-2084
- MURRIN, K. R. u. M. ROSEN (1985):
Pain measurement.
In: Smith, G. u. B. G. Covino (Hrsg.): Acute pain
Butterworth, London, S. 104-132
- NOCKELS, C. F. (1990):
Mineral alterations associated with stress, trauma, and infection and the effect on immunity.
Cont Educ Pract Vet 12, 1113-1159
- NOLAN, A. M. (2005):
Pharmacology of analgesic drugs.
In: Flecknell P. u. A. Waterman-Pearson (Hrsg.): Pain management in animals.
London, WB Saunders Co, S. 21-52.
- NUNN, J. F. (1964):
Factors Influencing the Arterial Oxygen Tension During Halothane Anaesthesia with Spontaneous Respiration.
Br J Anaesth 36, 327-341
- NUSS, K. (2007):
Erkrankungen der inneren Nabelstrukturen beim Rind.
Tierarztl Prax 35 (G), 149-156
- OK, M., I. SEN, K. TURGUT u. K. IRMAK (2001):
Plasma gastrin activity and the diagnosis of bleeding abomasal ulcers in cattle.
J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med 48, 563-568
- OTTO, K. (2001):
Schmerztherapie.
In: Otto, K. (Hrsg.): Schmerztherapie bei Klein-, Heim- und Versuchstieren.
Verlag Parey, Berlin, S. 51-87
- OTTO, K. u. H. A. ADAMS (2005):
[Experimental studies on the central analgesic effect of the non-steroidal anti-inflammatory drug carprofen in a sheep model -- preliminary results].
Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 40, 25-31

- OTTO, K. A. (2008):
Intraoperative und postoperative Schmerzerkennung und -überwachung.
Tierärztl Prax 36, 12-18
- OTTO, K. A. u. T. GERICH (2001):
Comparison of simultaneous changes in electroencephalographic and
haemodynamic variables in sheep anaesthetised with halothane.
Vet Rec 149, 80-84
- OYAMA, T. (1980):
Influence of general anesthesia and surgical stress on endocrine function.
Contemp Anesth Pract 3, 173-184
- PANG, W. Y., B. EARLEY, T. SWEENEY u. M. A. CROWE (2006):
Effect of carprofen administration during banding or burdizzo castration of bulls on
plasma cortisol, in vitro interferon-gamma production, acute-phase proteins, feed
intake, and growth.
J Anim Sci 84, 351-359
- PARTON, K., T. V. BALMER, J. BOYLE, T. WHITTEM u. R. MACHON (2000):
The pharmacokinetics and effects of intravenously administered carprofen and
salicylate on gastrointestinal mucosa and selected biochemical measurements in
healthy cats.
J Vet Pharmacol Ther 23, 73-79
- PASCOE, P. J. (1986):
Humaneness of an electroimmobilization unit for cattle.
Am J Vet Res 47, 2252-2256
- PASCOE, P. J. (2000):
Perioperative pain management.
Vet Clin North Am Small Anim Pract 30, 917-932
- PASCOE, P. J. u. D. H. DYSON (1993):
Analgesia after lateral thoracotomy in dogs. Epidural morphine vs. intercostal
bupivacaine.
Vet Surg 22, 141-147
- PATTINSON, D. u. M. FITZGERALD (2004):
The neurobiology of infant pain: development of excitatory and inhibitory
neurotransmission in the spinal dorsal horn.
Reg Anesth Pain Med 29, 36-44

- PETRIE, N. J., D. J. MELLOR, K. J. STAFFORD, R. A. BRUCE u. R. N. WARD (1996):
Cortisol responses of calves to two methods of disbudding used with or without local anaesthetic.
N Z Vet J 44, 9-14
- PHILLIPS, C. (2002):
Cattle Behaviour and Welfare.
2nd Edition, Blackwell Science Ltd, Oxford, UK
- PICAVET, M. T., F. M. GASTHUYS, H. H. LAEVENS u. S. A. WATTS (2004):
Cardiopulmonary effects of combined xylazine-guaiphenesin-ketamine infusion and extradural (inter-coccygeal lidocaine) anaesthesia in calves.
Vet Anaesth Analg 31, 11-19
- PIERSMA, F. E., M. A. DAEMEN, A. E. BOGAARD u. W. A. BUURMAN (1999):
Interference of pain control employing opioids in in vivo immunological experiments.
Lab Anim 33, 328-333
- PORTER, F. L., R. E. GRUNAU u. K. J. ANAND (1999):
Long-term effects of pain in infants.
J Dev Behav Pediatr 20, 253-261
- RADEMACHER, G. (2006):
Von den Nabelarterien ausgehende periarterielle Hämatome beim Kalb - Diagnose, Prognose und Therapie.
Tierärztl Umsch 3-15
- RAMPIL, I. J. u. M. J. LASTER (1992):
No correlation between quantitative electroencephalographic measurements and movement response to noxious stimuli during isoflurane anesthesia in rats.
Anesthesiology 77, 920-925
- RAMPIL, I. J., P. MASON u. H. SINGH (1993):
Anesthetic potency (MAC) is independent of forebrain structures in the rat.
Anesthesiology 78, 707-712
- REID, J. u. A. M. NOLAN (1991):
A comparison of the post-operative analgesic and sedative effects of flunixin and papaveretum in the dog.
J Small Anim Pract 32, 603-608

REIMER, M. E., S. A. JOHNSTON, M. S. LEIB, R. B. DUNCAN, JR., D. C. REIMER, M. MARINI u. K. GIMBERT (1999):

The gastroduodenal effects of buffered aspirin, carprofen, and etodolac in healthy dogs.

J Vet Intern Med 13, 472-477

REINHOLD, P. u. G. FÖDISCH (1993):

Lungenfunktionsdiagnostik bei gesunden und an Pneumonie erkrankten Kälbern.

Mh Vet Med 48, 113-117

RICKETTS, A. P., K. M. LUNDY u. S. B. SEIBEL (1998):

Evaluation of selective inhibition of canine cyclooxygenase 1 and 2 by carprofen and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Am J Vet Res 59, 1441-1446

RINGS, D. M. u. W. W. MUIR (1982):

Cardiopulmonary effects of intramuscular xylazine-ketamine in calves.

Can J Comp Med 46, 386-389

RIOJA, E., C. L. KERR, S. S. ENOURI u. W. N. MCDONELL (2008):

Sedative and cardiopulmonary effects of medetomidine hydrochloride and xylazine hydrochloride and their reversal with atipamezole hydrochloride in calves.

Am J Vet Res 69, 319-329

ROBERTSON, I. S., J. E. KENT u. V. MOLONY (1994):

Effect of different methods of castration on behaviour and plasma cortisol in calves of three ages.

Res Vet Sci 56, 8-17

ROJAS, M. J., J. A. NAVAS, S. A. GREENE u. D. M. RECTOR (2008):

Discrimination of auditory stimuli during isoflurane anesthesia.

Comp Med 58, 454-457

ROUGHAN, J. V. u. P. A. FLECKNELL (2003):

Evaluation of a short duration behaviour-based post-operative pain scoring system in rats.

Eur J Pain 7, 397-406

RUBIN, S. I. (1986):

Nonsteroidal antiinflammatory drugs, prostaglandins, and the kidney.

J Am Vet Med Assoc 188, 1065-1068

RUGH, K. S., G. M. ZINN, J. A. PATERSON u. J. G. THORNE (1985):

Inhalation anesthesia in adult cattle.

Lab Anim Sci 35, 178-181

- SAGER, M. (1993):
[Pain prevention and pain treatment in small and large domestic animals].
Tierärztl Prax 21, 87-94
- SCHAIBLE, H. G. u. R. F. SCHMIDT (2004):
Nozizeption und Schmerz.
In: Schmidt R. F., F. Lang u. G. Thews (Hrsg.): Physiologie des Menschen
Verlag Springer, Heidelberg, S. 318-333
- SCHMID, A. (1980):
Wirkungsmechanismus, pharmakologische Wirkungen und Nebenwirkungen von
Ketaminhydrochlorid.
Tierärztl Prax 8, 5-12
- SCHOLTYSIK, G., F. REGLI, R. M. BRUCKMAIER u. J. W. BLUM (1998):
The α_2 -adrenoceptor agonists xylazine and guanfacine exert different central nervous
system, but comparable peripheral effects in calves.
J Vet Pharmacol Ther 21, 477-484
- SCHOLZ, J. u. C. J. WOOLF (2002):
Can we conquer pain?
Nat Neurosci 5 Suppl, 1062-1067
- SELYE, H. (1946):
The general adaptation syndrome and the diseases of adaption.
J Clin Endocrinol 6, 117-231
- SEMRAD, S. D., C. M. TRIM u. G. E. HARDEE (1986):
Hypertension in bulls and steers anesthetized with guaifenesin-thiobarbiturate-
halothane combination.
Am J Vet Res 47, 1577-1582
- SHORT, C. E. (1998):
Fundamentals of pain perception in animals.
Appl Anim Behav Sci 59, 125-133
- SKARDA, R. T. (1996):
Local and regional anesthesia in ruminants and swine.
Vet Clin North Am Food Anim Pract 12, 579-626
- SKARDA, R. T. u. W. W. MUIR, 3RD (1996):
Analgesic, hemodynamic, and respiratory effects of caudal epidurally administered
xylazine hydrochloride solution in mares.
Am J Vet Res 57, 193-200

SMITH, J. D., S. W. ALLEN, J. E. QUANDT u. R. L. TACKETT (1996):
Indicators of postoperative pain in cats and correlation with clinical criteria.
Am J Vet Res 57, 1674-1678

SOBTI, V. K. u. B. PRASAD (1988):
Physiological effects of halothane anaesthesia under spontaneous breathing in
calves.
Acta Vet Hung 36, 81-86

SPÖRRI, H. (1944):
Einfluß der Tuberkulose auf das Elektrokardiogramm.
Arch wiss prakt Tierheilk 79, 1

SPRUNG, C. L. (1983):
The Pulmonary Artery Catheter: Methodology and Clinical applications
Universal Park Press, Baltimore, USA, S. 21-140

STAFFORD, K. J. u. D. J. MELLOR (2005):
Dehorning and disbudding distress and its alleviation in calves.
Vet J 169, 337-349

STAFFORD, K. J., D. J. MELLOR, S. E. TODD, R. A. BRUCE u. R. N. WARD (2002):
Effects of local anaesthesia or local anaesthesia plus a non-steroidal anti-
inflammatory drug on the acute cortisol response of calves to five different methods
of castration.
Res Vet Sci 73, 61-70

STAFFORD, K. J., D. J. MELLOR, S. E. TODD, R. N. WARD u. C. M. MCMEEKAN
(2003):
The effect of different combinations of lignocaine, ketoprofen, xylazine and tolazoline
on the acute cortisol response to dehorning in calves.
N Z Vet J 51, 219-226

STEENHOLDT, C. u. J. HERNANDEZ (2004):
Risk factors for umbilical hernia in Holstein heifers during the first two months after
birth.
J Am Vet Med Assoc 224, 1487-1490

STEFFEY, E. P. u. D. HOWLAND, JR. (1979):
Halothane anesthesia in calves.
Am J Vet Res 40, 372-376

STEINER, A. u. A. VON ROTZ (2003):
[The most important local anesthesia in cattle: a review].
Schweiz Arch Tierheilkd 145, 262-271

STILWELL, G., M. S. LIMA u. D. M. BROOM (2008):
Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on long-term pain in calves castrated by use of an external clamping technique following epidural anesthesia.
Am J Vet Res 69, 744-750

STÖBER, M. (1990):
Allgemeine Untersuchung.
In: Dirksen, G., H.-D. Gründer u. M. Stöber (Hrsg.): Gustav Rosenberger. Die klinische Untersuchung des Rindes
3. Auflage, Verlag Parey, Berlin und Hamburg, S. 120-138

STOTT, G. H. (1981):
What is animal stress and how it is measured.
J Anim Sci 52, 150-153

STUBHAUG, A. (1997a):
A new method to evaluate central sensitization to pain following surgery. Effect of ketamine.
Acta Anaesthesiol Scand Suppl 110, 154-155

STUBHAUG, A., H. BREIVIK, P. K. EIDE, M. KREUNEN u. A. FOSS (1997b):
Mapping of punctuate hyperalgesia around a surgical incision demonstrates that ketamine is a powerful suppressor of central sensitization to pain following surgery.
Acta Anaesthesiol Scand 41, 1124-1132

SUTHERLAND, M. A., D. J. MELLOR, K. J. STAFFORD, N. G. GREGORY, R. A. BRUCE u. R. N. WARD (2002):
Cortisol responses to dehorning of calves given a 5-h local anaesthetic regimen plus phenylbutazone, ketoprofen, or adrenocorticotropic hormone prior to dehorning.
Res Vet Sci 73, 115-123

SYLVESTER, S. P., D. J. MELLOR, K. J. STAFFORD, R. A. BRUCE u. R. N. WARD (1998):
Acute cortisol responses of calves to scoop dehorning using local anaesthesia and/or cautery of the wound.
Aust Vet J 76, 118-122

SYLVESTER, S. P., K. J. STAFFORD, D. J. MELLOR, R. A. BRUCE u. R. N. WARD (2004):
Behavioural responses of calves to amputation dehorning with and without local anaesthesia.
Aust Vet J 82, 697-700

- TADDIO, A., J. KATZ, A. L. ILERSICH u. G. KOREN (1997):
Effect of neonatal circumcision on pain response during subsequent routine vaccination.
Lancet 349, 599-603
- TADMOR, A., S. MARCUS u. E. ETING (1979):
The use of ketamine hydrochloride for endotracheal intubation in cattle.
Aust Vet J 55, 537-538
- TASCHKE, A. C. u. D. W. FÖLSCH (1997):
[Ethological, physiological and histological aspects of pain and stress in cattle when being dehorned].
Tierärztl Prax 25, 19-27
- TAYLOR, P. M. (1989):
Equine stress responses to anaesthesia.
Br J Anaesth 63, 702-709
- THÜER, S., S. MELLEMA, M. G. DOHERR, B. WECHSLER, K. NUSS u. A. STEINER (2007):
Effect of local anaesthesia on short- and long-term pain induced by two bloodless castration methods in calves.
Vet J 173, 333-342
- THUN, R., E. EGGENBERGER, K. ZEROBIN, W. F. REHM u. B. LUDWIG (1989):
Carprofen in veterinary medicine. II. Inhibitory effect on the release of PGF₂ alpha in the early postpartum cow.
Schweiz Arch Tierheilkd 131, 205-212
- TING, S. T., B. EARLEY, J. M. HUGHES u. M. A. CROWE (2003):
Effect of ketoprofen, lidocaine local anesthesia, and combined xylazine and lidocaine caudal epidural anesthesia during castration of beef cattle on stress responses, immunity, growth, and behavior.
J Anim Sci 81, 1281-1293
- TRABER, D. L., R. D. WILSON u. L. L. PRIANO (1971):
The effect of alpha-adrenergic blockade on the cardiopulmonary response to ketamine.
Anesth Analg 50, 737-742
- TRACHSEL, R. u. U. SCHATZMANN (1984):
Untersuchungen zur Wirkung von Xylazin (Rompun®) beim Rind.
Prakt Tierarzt 10, 826-834

- TRAEDER, W. (1998):
Carprofen (Rimadyl). Ein neues Antiphlogistikum beim Hund.
Kleintiermed 1, 23-29
- TRENT, A. M. u. D. F. SMITH (1984):
Surgical management of umbilical masses with associated umbilical cord remnant
infections in calves.
J Am Vet Med Assoc 185, 1531-1534
- TRIM, C. M. (1981):
Sedation and General Anesthesia in Ruminants.
California Vet 4, 29-35
- TVERSKOY, M., Y. OZ, A. ISAKSON, J. FINGER, E. L. BRADLEY, JR. u. I. KISSIN
(1994):
Preemptive effect of fentanyl and ketamine on postoperative pain and wound
hyperalgesia.
Anesth Analg 78, 205-209
- TWEED, W. A., M. MINUCK u. D. MYMIN (1972):
Circulatory responses to ketamine anesthesia.
Anesthesiology 37, 613-619
- VALVERDE, A. u. C. I. GUNKEL (2005):
Pain management in horses and farm animals.
J Vet Emerg and Criti Care 15, 295-307
- VASSEUR, P. B., A. L. JOHNSON, S. C. BUDSBERG, J. D. LINCOLN, J. P.
TOOMBS, J. G. WHITEHAIR u. E. L. LENTZ (1995):
Randomized, controlled trial of the efficacy of carprofen, a nonsteroidal anti-
inflammatory drug, in the treatment of osteoarthritis in dogs.
J Am Vet Med Assoc 206, 807-811
- VIRTALA, A. M., G. D. MECHOR, Y. T. GROHN u. H. N. ERB (1996):
Morbidity from nonrespiratory diseases and mortality in dairy heifers during the first
three months of life.
J Am Vet Med Assoc 208, 2043-2046
- VON MICKWITZ, G. (1983):
Schmerz und Schmerzreaktionen beim Tier.
Prakt Tierarzt 1, 26-36
- WAGNER, A. E., W. W. MUIR, 3RD u. B. J. GROSPITCH (1990):
Cardiopulmonary effects of position in conscious cattle.
Am J Vet Res 51, 7-10

WATERMAN-PEARSON, A. E. (1997):

Peri-operative analgesia.

6th Int. Congr. Veterinary Anaesth., Thessaloniki 1997, Proc., S. 13-20

WATERMAN-PEARSON, A. E. (1999):

Analgesia.

In: Seymour, C. u. R. Gleed (Hrsg.): Manual of Small Animal Anaesthesia and Analgesia

British Small Animal Veterinary Association, UK, S. 59-70

WATERMAN, A. E. (1981):

Preliminary observations on the use of a combination of xylazine and ketamine hydrochloride in calves.

Vet Rec 109, 464-467

WATTS, S. A., K. W. CLARKE, L. HAWKESHEAD, M. NORTH u. H. HATFIELD (2000):

A Survey of Bovine Practitioners Attitudes to Pain and Analgesia in Cattle.

CATTLE PRACT 8, 361-362

WEARY, D. M., L. NIEL, F. C. FLOWER u. D. FRASER (2006):

Identifying and preventing pain in animals.

App Anim Behav Sci 100, 64-76

WELSH, E. M., G. GETTINBY u. A. M. NOLAN (1993):

Comparison of a visual analogue scale and a numerical rating scale for assessment of lameness, using sheep as a model.

Am J Vet Res 54, 976-983

WHAY, H. R. u. J. N. HUXLEY (2005):

Pain Relief in Cattle: A Practitioners Perspektive.

CATTLE PRACT 13, 81-85

WHAY, H. R., A. E. WATERMAN, A. J. WEBSTER u. J. K. O'BRIEN (1998):

The influence of lesion type on the duration of hyperalgesia associated with hindlimb lameness in dairy cattle.

Vet J 156, 23-29

WHITE, P. F. u. W. A. BOYLE (1989):

Relationship between hemodynamic and electroencephalographic changes during general anesthesia.

Anesth Analg 68, 177-181

WHITE, P. F., W. L. WAY u. A. J. TREVOR (1982):

Ketamine--its pharmacology and therapeutic uses.

Anesthesiology 56, 119-136

- WILSON, D. V., L. SUSLAK u. L. R. SOMA (1988):
Effects of frequency and airway pressure on gas exchange during interrupted high-frequency, positive-pressure ventilation in ponies.
Am J Vet Res 49, 1263-1269
- WOHLT, J. E., M. E. ALLYN, P. K. ZAJAC u. L. S. KATZ (1994):
Cortisol increases in plasma of Holstein heifer calves from handling and method of electrical dehorning.
J Dairy Sci 77, 3725-3729
- WOOLF, C. J. u. M. S. CHONG (1993):
Preemptive analgesia--treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization.
Anesth Analg 77, 362-379
- WRIGHT, M. (1982):
Pharmacologic effects of ketamine and its use in veterinary medicine.
J Am Vet Med Assoc 180, 1462-1471
- ZIMMERMANN, M. (1983):
Physiologische Mechanismen von Schmerz und Schmerztherapie.
Der praktische Tierarzt 64, 10-25
- ZIMMERMANN, M. (1991):
[Pain in the fetus: neurobiological, psychophysiological and behavioral aspects.].
Schmerz 5, 122-130
- ZOBELL, D. R., L. A. GOONEWARDENE u. K. ZIEGLER (1993):
Evaluation of the bloodless castration procedure for feedlot bulls.
Can J Anim Sci 73, 967
- ZULAUF, M., A. GUTZWILLER, A. STEINER u. G. HIRSBRUNNER (2003):
The effect of a pain medication in bloodless castration of male calves on the concentrated feed intake, weight gain and serum cortisol level.
Schweiz Arch Tierheilkd 145, 283-290

9. TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: NEFA- und Glukosekonzentrationen ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) der Carprofen- ($n = 12$) und Kontrollgruppe (NaCl; $n = 12$) vor und nach einer Nabeloperation ... 46

Tabelle 2: Kardiorespiratorische Parameter ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) der Carprofen- (C) und Kontrollgruppe (K) vor, während und nach einer Nabeloperation 49

Tabelle 3: Multiple pain and discomfort scale zur Schmerzerkennung und -beurteilung vor oder nach einer Nabeloperation beim Kalb (basierend auf FRENCH et al. 2000; OTTO 2008) 63

Tabelle 4: Definitionen des Verhaltens der Kälbern dieser Studie (basierend auf MOLONY u. KENT 1997; TASCHKE u. FÖLSCH 1997; FAULKNER u. WEARY 2000; HUDSON et al. 2008) 64

Tabelle 5: Gewichtszunahmen, Vollmilch- und Energieaufnahmen ($\bar{x} \pm$ mittlere Standardabweichung, \bar{s}) der Carprofen- (C; $n = 12$) und Kontrollgruppe (K; $n = 11$) in der Woche vor sowie in einem Zeitraum von 7 und 10 Tagen nach einer Nabeloperation 66

Tabelle 6: Verhalten ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) der Carprofen- ($n = 12$) und Kontrollkälber (NaCl; $n = 11$) während der 24stündigen Videoaufzeichnung vor und nach einer Nabeloperation 68

Tabelle 7: Verhalten ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) der Carprofen- ($n = 12$) und Kontrollkälber (NaCl; $n = 11$) während der täglichen 30minütigen Beobachtung in der Woche vor sowie an Tag 1, 2, 3 und in einem Zeitraum von 7 Tagen nach einer Nabeloperation 69

Tabelle 8: Serumkortisol, Glukose und NEFA ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) der Carprofen- ($n = 12$) und Kontrollkälber (NaCl; $n = 11$) bis 6 Tage nach einer Nabeloperation 70

Tabelle 9: Herzfrequenz, Atemfrequenz und rektale Körpertemperatur ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) der Carprofen- ($n = 12$) und Kontrollkälber (NaCl; $n = 11$) in der Woche vor sowie bis 10 Tage nach einer Nabeloperation 71

Tabelle 10: Serumpepsinogengehalt, Erythrozytenzahl, Hämoglobin- und Hämatokritwert ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) der Carprofen- ($n = 12$) und Kontrollkälber (NaCl; $n = 11$) bis 6 Tage nach einer Nabeloperation 72

10. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Serumkortisol- und Serumlaktatkonzentrationen ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) der Carprofen- ($n = 12$) und Kontrollgruppe (NaCl; $n = 12$) vor, während und nach einer Nabeloperation 45

Abbildung 2: Herzindex (CI), Herzfrequenz (HR), Schlagindex (SI) und Sauerstoffextraktionsrate (ER; $\bar{x} \pm \text{SEM}$) von Kälbern unter Isofluran-Inhalationsnarkose und präoperativer Behandlung mit Carprofen ($n = 12$) oder Placebo (NaCl; $n = 12$) vor, während und nach einer Nabeloperation..... 47

Abbildung 3: Mittlerer arterieller (MAP; Carprofen: $n = 11$; NaCl: $n = 12$) und pulmonalarterieller Blutdruck (MPAP; Carprofen: $n = 9$; NaCl: $n = 9$) sowie systemischer (SVR; Carprofen: $n = 11$; NaCl: $n = 12$) und pulmonaler Gefäßwiderstand (PVR; Carprofen: $n = 9$; NaCl: $n = 9$; $\bar{x} \pm \text{SEM}$) von Kälbern unter Isofluran-Inhalationsnarkose und präoperativer Behandlung mit Carprofen oder Placebo (NaCl) vor, während und nach einer Nabeloperation 48

Abbildung 4: Schmerzzahlen des multiple pain and discomfort scale ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) der Carprofen- ($n = 12$) und Kontrollkälber (NaCl; $n = 11$) in der Woche vor sowie bis 10 Tage nach einer Nabeloperation 67

Abbildung 5: Mittels visuell analoger Skala (VAS) erhobener Schmerzgrad der Wunde ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) von Carprofen- ($n = 12$) und Kontrollkälber (NaCl; $n = 11$) in der Woche vor sowie bis 10 Tage nach einer Nabeloperation .. 70

Danksagung

Mein erster Dank gilt Herrn Professor Dr. J. Rehage für die Überlassung des Themas dieser interessanten Arbeit und für die freundliche Beratung und Unterstützung bei ihrer Fertigstellung.

Besonders danken möchte ich auch Herrn Dr. Henning Meyer für die hervorragende Betreuung und konstruktive Korrektur dieser Arbeit sowie für das stets motivierende „alles wird gut“.

Bei Frau Professorin Dr. S. Kästner bedanke ich mich für ihre jederzeit gewährte Hilfestellung, bei der Auswertung und Interpretation der Daten.

Für die statistische Beratung möchte ich mich bei Herrn Dr. M. Beyerbach, aus dem Institut für Biometrie, Epidemiologie und Informationsverarbeitung, bedanken.

Weiterhin möchte ich allen Mitarbeitern der Klinik für Rinder und speziell den Tierpflegern, dem Laborteam und meinen Mitdoktoranden, für die mir stets entgegengebrachte freundschaftliche Hilfsbereitschaft und die schöne Zeit, danksagen. In diesem Zusammenhang bedanke ich mich besonders bei Micha für die aufheiternden Enträtselungen jeglicher computertechnischer Probleme sowie bei Alois für den fürsorglichen Beistand am Abgabetag und die Organisation des Druckes.

Besonders herzlich danken möchte ich Anne-Kathrin List für die gute und hilfreiche Zusammenarbeit.

Der „Tanzgruppe Nelson“ danke ich für die treue Freundschaft: Il rien ne va sur les bons amis qui apportent l'un dans la RAGE.

Für ihren individuellen, liebenswerten Beitrag zu dieser Arbeit möchte ich mich ganz herzlich bei Stefanie, Inga, Malte, Sally, Dr. Kuthe, Frank und Meike bedanken.

Der größte Dank aber gebührt meiner Familie und ganz besonders meinen Eltern für ihre Liebe, ihre Unterstützung und ihr Vertrauen.