

Tierärztliche Hochschule Hannover

**Vergleich der Herzkreislaufwirkungen und analgetischen
Eigenschaften des Opioidanalgetikums Fentanyl mit dem
hochselektiven α_2 -Sympathomimetikum Dexmedetomidin
als Dauertropfinfusion bei Katzen in Allgemeinanästhesie**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Grades einer

Doktorin der Veterinärmedizin

- Doctor medicinae veterinariae -

(Dr. med. vet.)

vorgelegt von

Gerda Krahnert geb. Hentschel

Dresden

Hannover 2009

Wissenschaftliche Betreuung:

Prof. Dr. med. vet. S. Kästner, Klinik für Kleintiere

1. Gutachter: Prof. Dr. med. vet. S. Kästner

2. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. rer. nat. M. Gernert

Tag der mündlichen Prüfung: 17.11.2009

gefördert durch die Pfizer GmbH Deutschland, Abteilung Animal Health

in Teilen veröffentlicht auf dem 10th World Congress of Veterinary Anaesthesia, Glasgow (Großbritannien), September 2009 (Comparison of fentanyl CRI (constant rate infusion) with dexmedetomidine CRI in cats under general anaesthesia – cardiorespiratory and anaesthetic-sparing effects)

„Ein Hund sitzt neben Dir, während Du arbeitest - eine Katze sitzt *auf* Deiner Arbeit.“

Pam Brown

INHALTSVERZEICHNIS

1.	Einleitung	9
2.	Literaturübersicht	11
	2.1. Balancierte Analgesie	11
	2.2. Isoflurananästhesie	12
	2.3. Fentanyl	15
	2.4. Dexmedetomidin	18
	2.5. Prämedikation	21
	2.5.1. Midazolam	22
	2.5.2. Ketamin	24
	2.6. Regionalanästhesie	27
3.	Material und Methoden	28
	3.1. Patientengut	28
	3.2. Studienaufbau	28
	3.3. Vorbereitung der Patienten	29
	3.3.1. Voruntersuchungen	29
	3.3.2. Prämedikation	30
	3.3.3. Anästhesieeinleitung	30
	3.3.4. Aufrechterhaltung der Anästhesie	30
	3.4. Anästhesiemonitoring	31
	3.5. Postanästhetisches Management	33
	3.6. Laboruntersuchungen	33
	3.7. Statistische Auswertung	34
4.	Ergebnisse	36
	4.1. Demographie	36
	4.2. Prämedikation	37
	4.3. Präoperative Anästhesiephase	38
	4.4. Anästhesiephase mit chirurgischer Stimulation	38
	4.4.1. Kardiovaskuläre Parameter	39
	4.4.1.1. Herzfrequenz	39
	4.4.1.2. Systolischer Arterieller Druck	42
	4.4.2. Körpertemperatur	44
	4.4.3. Sauerstoffsättigung	45
	4.4.4. Endexpiratorische Isoflurankonzentration	45
	4.4.5. Respiratorische Parameter	47
	4.4.5.1. Atemfrequenz	47
	4.4.5.2. Expiratorisches Atemminutenvolumen	47
	4.4.5.3. Endexpiratorischer CO ₂ -Partialdruck	48

4.4.6.	Sauerstoffverbrauch	49
4.4.7.	Anästhesiedauer und Dauer des chirurgischen Eingriffs	51
4.5.	Postanästhetischer Zeitraum.....	52
4.6.	Auswertung der Laborparameter.....	53
4.6.1.	Blutbild	53
4.6.2.	Klinische Chemie.....	55
4.6.3.	Blutgase und Elektrolyte.....	55
5.	Diskussion	58
5.1.	Prämedikation.....	58
5.2.	Vitalparameter während der Anästhesie	59
5.2.1.	Kardiovaskuläre Parameter	59
5.2.1.1.	Herzfrequenz.....	59
5.2.1.2.	Blutdruck	61
5.2.2.	Körpertemperatur	62
5.2.3.	Sauerstoffsättigung.....	63
5.2.4.	Isofluranbedarf.....	63
5.2.5.	Respiratorische Parameter.....	65
5.2.6.	Sauerstoffverbrauch	68
5.3.	Laborparameter	68
5.3.1.	Blutbild	68
5.3.2.	Blutgase.....	69
5.3.3.	Elektrolyte	70
5.3.3.1.	Hyponatriämie	70
5.3.3.2.	Hyperkaliämie.....	70
5.3.4.	Klinische Chemie.....	71
5.3.4.1.	Laktat.....	71
5.3.4.2.	Glukose	72
5.3.4.3.	Gesamteiweiß	72
5.3.4.4.	Cortisol	72
6.	Zusammenfassung	74
7.	Summary	76
8.	Literaturverzeichnis.....	78
9.	Anhang	89
	Danksagung	90

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

In dieser Arbeit wurden neben den allgemein üblichen Abkürzungen folgende spezielle Kurzformen verwendet:

ALT	Alanin-Aminotransferase
DTI	Dauertropfinfusion
EtCO ₂	endexpiratorischer CO ₂ -Partialdruck
Felso	expiratorische Isofluran-Fraktion
GLDH	Glutamatdehydrogenase
HF	Herzfrequenz
KOF	Körperoberfläche
MAC	minimale alveoläre Konzentration
MCH	mittleres korpuskuläres Hämoglobin
MCHC	mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration
MCV	mittleres Erythrozytenvolumen
MPV	Mittleres Thrombozytenvolumen
MVe	expiratorisches Atemminutenvolumen
PaCO ₂	CO ₂ -Partialdruck
SAD	systolischer arterieller Druck
ZNS	zentrales Nervensystem

1. EINLEITUNG

Das Ziel, dem chirurgischen Patienten Schmerzen und eine Schmerzsensibilisierung in größtmöglichem Umfang zu ersparen, führt seit einigen Jahren auch in der Veterinärnarkose zur Anwendung multimodaler oder auch balancierter Analgesiemodelle, bei welchen Schmerzentstehung, -weiterleitung und -verarbeitung an verschiedenen Angriffspunkten des Nervensystems gleichzeitig modifiziert werden. Der Einsatz unterschiedlicher Wirkstoffklassen auf mehreren Ebenen beugt einer Sensibilisierung der Nervenbahnen und der Entwicklung einer Hyperalgesie vor. Beispiel hierfür ist eine Kombination von Inhalationsanästhetika mit intravenösen Analgetika und lokal-anästhetischen Methoden.

Das vollsynthetische Opioid Fentanyl findet als Dauertropfinfusion (DTI) während einer Allgemeinanästhesie Anwendung zur Verbesserung der Analgesie und damit zur Einsparung von Anästhetika. Hierbei besteht die Problematik einer starken Atemdepression bei den Patienten, weshalb in der Regel kontrollierte Beatmung notwendig ist. Die dafür benötigte Ausstattung bedeutet in der Praxis einen hohen technischen und finanziellen Aufwand. Zudem unterliegen Opioide betäubungsmittelrechtlichen Vorschriften, sodass die Anwendung von Fentanyl einen administrativen und zeitlichen Mehraufwand bedeutet.

Dexmedetomidin, ein hochselektiver α_2 -Agonist mit kaum atemdepressiver Wirkung, eignet sich aufgrund seiner hohen analgetischen und sedativen Potenz auch zur perioperativen Schmerzbehandlung und ist in Deutschland für Hund und Katze zugelassen. Die Anwendung als intraoperative DTI wurde bei der Katze bisher nicht untersucht.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die analgetischen Eigenschaften und Herz-Kreislauf-Wirkungen beider Medikamente zu vergleichen und ihr Anästhetikasparendes Potential zu ermitteln. Dabei wurde besonderer Wert auf die Anwendbarkeit bei klinischen Patienten gelegt, weshalb die Untersuchungen an Tieren durchgeführt wurden, die verschiedenen orthopädischen Eingriffen unterzogen werden mussten.

Grundsätzlich ist im Sinne einer balancierten Anästhesie bei hochgradig schmerzhaften Eingriffen immer eine Regionalanästhesie indiziert. In der Praxis kann ihre Anwendung jedoch nicht generell vorausgesetzt werden, daher wurden die Untersuchungen sowohl mit als auch ohne Applikation eines Lokalanästhetikums durchgeführt.

2. LITERATURÜBERSICHT

2.1. Balancierte Analgesie

Die bewusste Wahrnehmung nozizeptiver Reize - Schmerz - entsteht durch das Zusammenspiel zentraler und peripherer Mechanismen auf unterschiedlichen Ebenen des Nervensystems.

Am peripheren Schmerzrezeptor, dem Nozizeptor, erfolgt die Übersetzung der physischen Energie eines noxischen Stimulus in elektrische Aktivität. Dem Vorgang der Transduktion folgt die Weitergabe der Nervenimpulse entlang des peripheren und zentralen Nervensystems über afferente sensorische Fasern. Diese Transmission kann durch absteigende hemmende Systeme verändert werden. Darunter versteht man endogene Substanzen wie Opioide, Serotonin und Noradrenalin, welche durch Hemmung der Reizverarbeitung im Dorsalhorn des Rückenmarks die Nozizeption modifizieren. Zur Erfahrung von Schmerzen gehört nicht zuletzt die bewusste Wahrnehmung des Stimulus im Großhirn. Thalamocorticale, retikuläre und limbische Funktionen produzieren schließlich die bewusste subjektive und emotionale Empfindung des Schmerzes (THURMON et al. 1996a, 1999).

Die Schmerzempfindung nicht nur auf einer, sondern zeitgleich auf mehreren dieser Ebenen zu verhindern, bezeichnet das Konzept der balancierten oder multimodalen Analgesie (THURMON et al. 1996a, 1999). Hierfür kombiniert man nicht nur verschiedene pharmakologische Klassen von Analgetika, sondern oft auch unterschiedliche Applikationsarten. So kann zum Beispiel eine Inhalationsanästhesie von einem intravenösen Analgetikum und einem regional verabreichten Lokalanästhetikum begleitet werden (Abb. 2.1.1).

Die balancierte Analgesie bietet verschiedene Vorteile. Ihr präemptiver Einsatz beugt chirurgisch bedingter peripherer Rezeptorsensibilisierung und neuroplastischen Änderungen im Rückenmark vor, welche infolge eines massiven nozizeptiven Inputs entstehen und zu Hyperalgesie und Muskelspasmen führen können. Zudem ist es möglich, durch Verabreichung von Analgetika vor Eintritt des Schmerzreizes die mit einem Anstieg von Stresshormonen verbundene endokrine Antwort auf Verletzung und Entzün-

derung abzuschwächen. Außerdem wird durch einen positiven Einfluss auf Gewebshheilung, Immunantwort und Patientenmobilität die Rekonvaleszenzphase verkürzt (THURMON et al. 1996a, 1999).

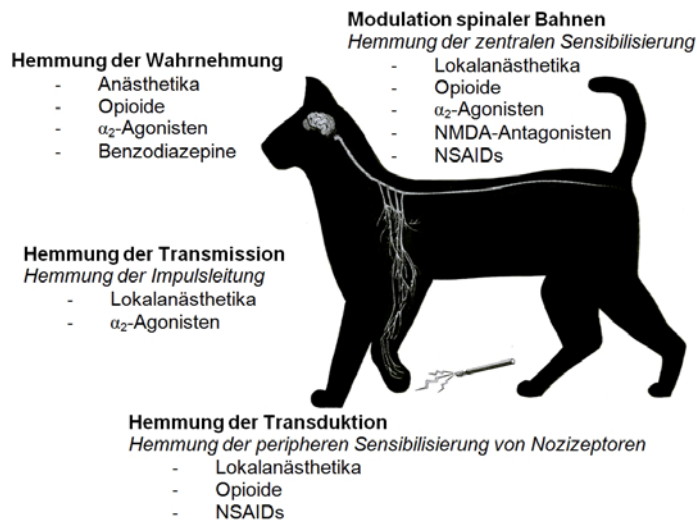


Abb. 2.1.1 Nozizeption – therapeutische Intervention (THURMON et al. 1999). Eine Vielzahl von Medikamenten kann bei der Hemmung der Nozizeption zum Einsatz kommen, um mit den Vorgängen der Transduktion, Transmission, Modulation und/oder der Wahrnehmung zu interferieren. Multimodale Analgesie kann am besten durch präemptive Administration einer Kombination von verschiedenen Wirkstoffklassen erreicht werden, welche die Nozizeption an zwei oder mehr Stellen hemmen und somit sowohl der zentralen als auch der peripheren Sensibilisierung vorbeugen können.

Eine präemptive Analgesie vor Eintreten des noxischen Stimulus, z.B. im Vorfeld eines chirurgischen Eingriffs, schützt das Rückenmark vor einer Überladung mit afferenten nozizeptiven Impulsen, welche die zu Hypersensitivität führenden neuroplastischen Änderungen induzieren. Das Konzept der balancierten Anästhesie wird heute als wirksamste Technik zur Kontrolle postoperativer Schmerzen angesehen (THURMON et al. 1996a, 1999).

2.2. Isoflurananästhesie

Isofluran ist derzeit das bei Katzen am häufigsten zum Einsatz kommende Inhalationsanästhetikum. Die Vorteile einer Inhalationsanästhesie liegen im sehr schnellen Wirkungseintritt und der kurzen Erholungsphase, was sie zu gut steuerbaren Anästhetika macht (CROMWELL et al. 1971; EGER 1981). Zudem werden sie nur in ge-

ringem Maße metabolisiert, der Großteil wird über die Lunge eliminiert und es kommt nicht zur Kumulation (VAN DYKE 1973).

Die Wirkungsstärke von Inhalationsanästhetika wird in der Minimalen Alveolären Konzentration (MAC) angegeben. Diese bezeichnet diejenige Konzentration des Gases in der Expirationsluft, bei der 50 % der Patienten auf einen supramaximalen Stimulus nicht mehr mit Abwehrbewegungen reagieren (QUASHA et al. 1980). Die MAC führt also zu einer leichten Anästhesie, die für die Hälfte der Patienten nicht adäquat ist. Für eine Unterdrückung der positiven Reaktion auf den Stimulus bei 95 % der Patienten ist die 1,2 bis 1,4fache MAC notwendig, das entspricht 20 bis 40 % höheren Konzentrationen (STEFFEY 1999).

In veterinärmedizinischen Studien wird zur Ermittlung der MAC ein elektrischer oder mechanischer Stimulus benutzt, z.B. eine Klemme, die am Schwanzansatz arretiert wird (LASTER et al. 1993). Als Reaktion wird eine deutliche gerichtete Muskelbewegung gewertet, meist von Kopf oder Gliedmaßen, nicht jedoch Husten, Schlucken oder Kauen (QUASHA et al. 1980). Die MAC wird für Isofluran bei der Katze mit 1,63 Vol% angegeben (STEFFEY u. HOWLAND 1977).

Isofluran verhindert in dieser Konzentration nicht den Anstieg von Herzfrequenz, Blutdruck und Atemparametern, welcher als autonome Reaktion auf chirurgische Stimulation erfolgt. Zur Unterdrückung der autonomen Kreislaufreaktionen sind Konzentrationen der 1,5 bis 2-fachen MAC notwendig (ROIZEN et al. 1981). Die MAC ist in erster Linie ein pharmakologisches Konzept, kann jedoch in klinischen Studien als Richtwert dienen.

Weiterhin können viele Faktoren die MAC beeinflussen. Dazu gehören Alter, zirkadiane Rhythmen, Körpertemperatur, Trächtigkeit, verschiedene Laborparameter und zentral dämpfende Medikamente, während die inter- und intraspezifischen Unterschiede relativ gering sind (QUASHA et al. 1980).

Die Wirkung der Inhalationsanästhetika beruht auf einer generalisierten Depression des ZNS, die elektrische Aktivität der Großhirnrinde wird mit zunehmender Konzentration desynchronisiert, wodurch es zum Bewusstseinsverlust kommt (STEFFEY 1999).

Am Herzen kommt es zu einer Hemmung der Myokardkontraktilität und damit zur Reduzierung des Schlagvolumens. Unter Isofluran bleibt in Relation zu anderen Inhalationsanästhetika der Herzauswurf besser erhalten (STEFFEY 1994). Die Herzfrequenz wird in der Regel nicht beeinflusst, Blutdruck und peripherer Widerstand sinken. Durch die Vasodilatation kommt es zu einer vermehrten Durchblutung von Haut und Muskulatur (STEVENS et al. 1971).

Isofluran führt zu einer Atemdepression, die bei der Katze in Form einer relativ konstanten Atemfrequenz mit gleichzeitig reduziertem Atemzugvolumen auftritt. Der CO_2 -Partialdruck (PaCO_2) steigt, da im ZNS die Antwort auf Hyperkapnie und Hypoxie unterdrückt wird (STEFFEY u. HOWLAND 1977). Er kann aber durch Stimulation der Atmung bei chirurgischer Manipulation im Rahmen bleiben. Ein Anstieg des PaCO_2 auf über 50 bis 100 mmHg wirkt einerseits direkt depressiv auf das Myokard und dilatierend auf periphere Gefäße, andererseits stimuliert er den Kreislauf indirekt über den Sympathikus. Letzteres überwiegt in der Regel die depressiven Effekte, daher geht der steigende PaCO_2 mit einem Anstieg von Herzauswurf und Blutdruck einher. Zum Atemstillstand kommt es bei Katzen mit Konzentrationen der 2,4-fachen MAC (STEFFEY 1994).

In der Leber können Inhalationsanästhetika durch reduzierten Blutfluss und verringerte Sauerstofffreisetzung zu Hepatozytenschäden führen, Isofluran werden hier jedoch keine bis nur minimale Effekte zugeschrieben (ELLIOTT u. STRUNIN 1993).

Alle Inhalationsanästhetika reduzieren den renalen Blutfluss und die glomeruläre Filtrationsrate (STEFFEY 1994), weshalb während der Anästhesie eine ausreichende Flüssigkeitssubstitution erfolgen sollte. Die Fluorid-Substituenten der Inhalationsanästhetika werden zu Trifluoressigsäure abgebaut, die zu schweren Nierenintoxikationen führen kann. Da Isofluran jedoch nur zu einem Anteil von 0,25 % metabolisiert wird, ist das Risiko einer Fluorid-induzierten Nephrotoxizität gering (HIKASA et al. 1996).

2.3. Fentanyl

Fentanyl ist ein vollsynthetisches Opioid mit einer über 100fachen Potenz von Morphin, des natürlich vorkommenden Prototyps. Wie die meisten klinisch genutzten Opioide wirkt Fentanyl agonistisch am μ -Opioid-Rezeptor und zusätzlich minimal am κ -Rezeptor und imitiert die Effekte endogener Opioide im ZNS und peripher im entzündeten Gewebe. Volle μ -Agonisten wie Morphin und Fentanyl zeigen eine gut steuerbare Aktivität und hohe analgetische Potenz und gelten damit als die zuverlässigsten Analgetika (WATERMAN-PEARSON 1999).

Der μ -Rezeptor lässt sich zwei Subtypen zuordnen, wobei der μ_1 -Subtyp verantwortlich ist für supraspinale Analgesie, Prolaktin-Freisetzung, Senkung des Acetylcholin-Abbaus und einen kataleptischen Zustand, während der μ_2 -Subtyp beteiligt ist an Atemdepression, Senkung des Dopamin-Abbaus und verzögerter gastrointestinaler Passage (PASTERNAK u. WOOD 1986).

Zur Analgesie führt Fentanyl über drei verschiedene Mechanismen. Zum ersten hemmt es die Reizübertragung im Dorsalhorn des Rückenmarks, desweiteren findet eine Inhibition somatosensorischer Afferenzen auf supraspinaler Ebene statt und zusätzlich werden deszendierende inhibitorische Bahnen aktiviert (PERT 1982).

Zu den Hauptwirkungen der Opioide zählen Schmerzausschaltung und Sedation, bei Anwendung klinischer Dosen kommt es nicht zum Bewusstseinsverlust oder zu gestörter Propriozeption. In höheren Dosierungen treten bei Katzen auch Euphorie und Aufregung mit gesteigerter motorischer Aktivität auf, bereits ab einem intravenösen Bolus von $10 \mu\text{g kg}^{-1}$ finden sich dafür leichte Anzeichen wie vermehrtes Schnurren, Reiben und Treteln mit den Vorderpfoten (DHASMANA et al. 1972; MULLIN et al. 1973; ROBERTSON et al. 2005). Die Kombination mit einem Tranquillizer kann dem entgegenwirken.

Durch Stimulation medullärer vagaler Kerne verlangsamt Fentanyl dosisabhängig die Herzfrequenz. In klinischen Dosierungen sind die Auswirkungen auf Herzauswurf und Blutdruck gering. Nach einer intravenösen Dosis von $10 \mu\text{g kg}^{-1}$ kann es bei Katzen jedoch zu einem Blutdruckabfall kommen (DASKALOPOULOS et al. 1975). Dieser

wird hauptsächlich in der Medulla oblongata vermittelt und tritt nicht allein als Reaktion auf die Bradykardie auf.

Als klinisch bedeutsame Nebenwirkung gilt die Atemdepression, die besonders bei Kombination von Fentanyl mit anderen atemdepressiven Medikamenten wie Isofluran in Erscheinung tritt. Auch bereits bestehende Kreislaufdepression oder Bewusstlosigkeit prädisponieren die Patienten für respiratorische Effekte. Die Wirkungen auf die Atmung sind dosisabhängig und treten in Form von reduziertem Atemvolumen, Bradyпноe und Apnoe auf. Zudem werden Änderungen des Inspirationsflusses im Sinne einer Abflachung der Flow-Kurve beobachtet (FERGUSON u. DRUMMOND 2006). Insgesamt führt dies zu einem steigenden PaCO_2 , da zeitgleich im Atemzentrum die CO_2 -Schwelle erhöht wird. Die verlängerte Inspirationszeit kann zwar zu einem Anstieg des Atemzugvolumens führen, das Atemminutenvolumen fällt jedoch, da die Atemfrequenz deutlich abnimmt. Bedeutend für diese Mechanismen sind respiratorische Neuronen im Prä-Bötzinger-Komplex und in rostralen Anteilen der Pons. Die respiratorischen Wirkungen treten bei Tieren mit und ohne Anästhesie auf und haben ihren Höhepunkt 5 bis 15 min nach intravenöser Injektion. Sie können über mehrere Stunden andauern. Besonders bei wiederholter Applikation führt die Akkumulation zur Verstärkung der Atemdepression. Eine Dosis von $23 \mu\text{g kg}^{-1}$ führt bei Katzen in Anästhesie zum Atemstillstand, während bei wachen Katzen $32 \mu\text{g kg}^{-1}$ Apnoe auslösen (LALLEY 2003).

Opioide können zu Speicheln, Übelkeit, Vomitus und Hypermotilität des Gastrointestinaltraktes führen, zudem kommt es zur Stimulation und Konstipation der Darmsphinkteren. Am Auge führt Fentanyl zur Stimulation des Nucleus oculomotorius, durch sympathische Stimulation tritt bei der Katze im Gegensatz zum Hund Mydriasis auf (WATERMAN-PEARSON 1999).

Aufgrund der basischen Eigenschaften von Fentanyl ändert ein steigender pH-Wert im Plasma das Gleichgewicht zugunsten des nichtionisierten Teils. Dies steigert die Fentanyl-Fraktion, welche durch die Blut-Hirn-Schranke diffundieren kann, und die unspezifische Bindung im Hirngewebe. Bei respiratorischer Azidose diffundiert im Gegensatz dazu ein geringerer Anteil durch die Blut-Hirn-Schranke (AINSLIE et al. 1979).

Bedeutsam ist der schnelle Wirkungseintritt von Fentanyl. Innerhalb von 5 min nach intravenöser Applikation entfaltet sich der maximale analgetische Effekt. Durch seine hohe Lipophilie verteilt sich Fentanyl schnell zwischen Plasma und zerebrospinaler Flüssigkeit. Besonders die Konzentration hier bestimmt die Intensität der Atemdepression. Die maximale analgetische Wirkung hält bei der Katze bis zu 30 min an (ROBERTSON et al. 2005). Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei der Katze nach intravenöser Applikation bei 2,35 h, das Verteilungsvolumen wird mit $2,56 \text{ L kg}^{-1}$ angegeben, die systemische Clearance liegt bei $1,19 \text{ l kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ (LEE 2000). Aufgrund der schnellen Elimination von Fentanyl werden der intravenösen Bolusapplikation andere Formulierungen vorgezogen. So haben sich Dauertropfinfusionen oder auch die transdermale Verabreichung mit einem Fentanyl-Pflaster etabliert. Hierbei ist zu beachten, dass bei länger andauernden Infusionen die Eliminationsdauer steigt, da die kontextsensitive Halbwertszeit von Fentanyl, also die Zeit bis zur Halbierung der Plasmakonzentration nach Beendigung der Infusion, hoch ist (HUGHES et al. 1992; KAPILA et al. 1995).

Opioide finden Einsatz als Prämedikation vor Einleitung der Anästhesie, als intraoperative Analgesie und auch postoperativ, wenn andere Analgetika keine ausreichende Wirkung zeigen. Für die Verwendung als Präanästhetikum wird Fentanyl mit Tranquilizern oder Sedativa kombiniert und kann so auch als intramuskuläre Injektion verabreicht werden (LOVE 1970).

Intraoperativ angewendet, trägt Fentanyl als Teil einer balancierten Analgesie dazu bei, die Dosierung begleitender Anästhetika zu reduzieren. Beispielsweise kann mit $11 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ Fentanyl bei der Katze eine Senkung des Isofluranbedarfs um 18 % erreicht werden (YACKEY et al. 2004). Voraussetzung hierfür ist eine ausreichende Überwachung und gegebenenfalls Unterstützung der Atemtätigkeit sowie das Monitoring hämodynamischer Parameter.

Eine Applikation als Dauertropfinfusion bietet den Vorteil, dass stabilere Plasmakonzentrationen erreicht werden und so das Risiko einer Über- oder Unterdosierung gesenkt wird. Zudem wird das Auftreten kardiovaskulärer, metabolischer und endokriner Änderungen minimiert (CORREA et al. 2007).

2.4. Dexmedetomidin

Dexmedetomidin ist das rechtsdrehende Stereoisomer des α_2 -Sympathomimetikums Medetomidin. Die pharmakologischen Hauptwirkungen des Moleküls Medetomidin, Sedation, Analgesie und Muskelrelaxation, werden dem Dexmedetomidin zugeschrieben. Für Levomedetomidin wird eine minimale α_1 - und α_2 -Aktivität angenommen. Levomedetomidin hat keine sedativen Eigenschaften, sondern führt in hohen Dosen zu antisedativen Effekten, die durch Aktivierung von α_1 -Rezeptoren vermittelt werden (KUUSELA et al. 2001).

Medetomidin zeichnet sich gegenüber anderen α_2 -Agonisten durch eine besonders hohe α_2 -Selektivität aus. Während die Affinität von Xylazin für α_2 -Rezeptoren etwa 169 mal höher ist als die für α_1 -Rezeptoren, beträgt das α_2 -zu- α_1 -Rezeptorselektivitätsverhältnis bei Medetomidin 1620:1 (VIRTANEN et al. 1988). Die α_1 -vermittelten Wirkungen treten erst in sehr hohen Dosen in Erscheinung, wobei es zur Aufhebung der sedativen Wirkung kommt, die Tiere werden unruhig, Wachsamkeit und motorische Aktivität erhöhen sich (ANSAH et al. 2000).

Die sedativen und analgetischen Wirkungen von Medetomidin werden über zentrale α_2 -Rezeptoren vermittelt. Eine hohe Dichte an präsynaptischen α_2 -Rezeptoren befindet sich im Locus coeruleus im oberen Hirnstamm (Formatio reticularis). Dieser Kern ist die größte noradrenerge Zellgruppe im Gehirn und Regulationszentrum für Wachheit, Schlaf und Aufmerksamkeit sowie für Orientierung, Lernen und Gedächtnis. Auch Stress, Nozizeption, autonome und endokrine Funktionen werden hier gesteuert. Die Spontanaktivität des Locus coeruleus wird durch Medetomidin gedämpft und die Freisetzung und der Turnover von Noradrenalin aus den zentralen Synapsen gehemmt. Dadurch kommt es zur Sedation, Analgesie, Muskelrelaxation, Anxiolyse und zum Abfall von Blutdruck und Herzfrequenz. Weitere mögliche Wirkungsorte der hypnotischen Effekte von α_2 -Agonisten sind der Nucleus tractus reticularis, Nc. tractus solitarius u.a. (CORREASALES et al. 1992).

Eine weitere Komponente der analgetischen Wirkung ist die Aktivierung von α_2 -Rezeptoren im Dorsalhorn des Rückenmarks. Die Muskelrelaxation wird ebenfalls im

Rückenmark durch Hemmung der interneuronalen Übertragungen vermittelt (TIMMERMANS et al. 1984).

Als wichtigste periphere Lokalisation gelten die postsynaptischen α_2 -Rezeptoren der Gefäße, deren Besetzung durch Medetomidin zu einer Vasokonstriktion führt und damit zum Blutdruckanstieg. Die Hypertension hat dann eine Vagus-vermittelte Reflex-Bradykardie zur Folge (CULLEN 1996).

Herz und Kreislauf werden durch Medetomidin wesentlich beeinflusst, wobei die kardiovaskulären Nebenwirkungen nach Verabreichung von Dexmedetomidin im Vergleich zum Razemat kürzer anhalten und in abgeschwächter Form auftreten. Zunächst kommt es infolge der peripheren Aktivierung von α_2 -Rezeptoren zur Vasokonstriktion, was einen Blutdruckanstieg und reflektorischen Herzfrequenzabfall zur Folge hat. Im weiteren Verlauf dominiert der zentrale Effekt, die Unterdrückung des Sympathikus durch Aktivierung der α_2 -Rezeptoren im Locus coeruleus, was in einem länger anhaltenden Blutdruckabfall resultiert. Zudem kann es zu Sinusarrhythmien und AV-Blöcken 1. und 2. Grades kommen (SINCLAIR 2003). Insgesamt liegt ein reduziertes Herzminutenvolumen vor. Bisher konnte keine direkte Wirkung von Medetomidin auf das Myokard nachgewiesen werden.

Aufgrund der markanten Bradykardie und dem damit verbundenen Abfall des Herzminutenvolumens wird Medetomidin oft mit Anticholinergika kombiniert, dies kann jedoch umgekehrt zu Tachykardie und schwerer Hypertension mit gesteigerter Herzarbeit führen (ALIBHAI et al. 1996). Der Einsatz von Anticholinergika ist daher auf die Behandlung lebensbedrohlicher Hypotension zu beschränken, ihm ist gegebenenfalls die Verabreichung von α_2 -Antagonisten vorzuziehen (PYPENDOP u. VERSTEGEN 1998).

Ebenso wie die Herzkreislaufwirkungen sind auch die Effekte auf respiratorische Parameter dosisabhängig. Niedrige intravenöse Dosierungen von bis zu $3 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ gewährleisten beim Hund Werte von Sauerstoffsättigung und PaCO_2 im physiologischen Bereich (GOMEZ-VILLAMANDOS et al. 2008; G. Y. LIN et al. 2008; UILENREEF et al. 2008).

Aufgrund der Aktivierung zentraler α_2 -Rezeptoren in der Chemorezeptortriggerzone führt Medetomidin bei Hund und Katze zu Erbrechen, wobei dies seltener vorkommt

als nach Applikation von Xylazin (VERSTEGEN et al. 1991). Bei der intravenösen Verabreichung von Medetomidin tritt Vomitus weniger häufig auf als nach intramuskulärer oder subkutaner Injektion (HALL et al. 2001).

Endogene Katecholamine, die bei Stress, Angst, Aufregung oder Schmerzen ausgeschüttet werden, können mit Medetomidin interferieren, es kommt zu einer ungenügenden Sedation, wobei die kardiovaskulären Nebenwirkungen dennoch eintreten. Die Applikation in einer ruhigen Umgebung kann diesem vorbeugen. Desweiteren sind die Tiere auch in tiefer Sedation durch äußere Stimuli weckbar und können deutliche Abwehrbewegungen zeigen (SINCLAIR 2003).

Aufgrund der Inhibition noradrenerger Rezeptoren im Hypothalamus kommt es zu einem Abfall der Körpertemperatur, welcher jedoch durch die Vasokonstriktion peripherer Gefäße abgebremsst werden kann (SINCLAIR 2003).

Durch Stimulation von α_{2B} -Rezeptoren in den β -Zellen des Pankreas wird durch Medetomidin die Insulinsynthese gehemmt, was zu Erhöhungen des Blutglukosespiegels, Glukosurie und Polyurie führt (KANDA u. HIKASA 2008). Zum anderen kommt es infolge Aktivierung von α_2 -Rezeptoren im Nucleus paraventricularis des Hypothalamus zu einer verminderten Freisetzung von Vasopressin (ADH), was zusätzlich die Urinproduktion steigert (GELLAI u. EDWARDS 1988).

Wirkungsdauer und Sedationstiefe sind dosisabhängig. Ab einer gewissen Dosierung führt jedoch eine weitere Dosiserhöhung nicht zu einer Vertiefung der Sedation, sondern nur zu einer verlängerten Wirkungsdauer und zusätzlich zu einer Verstärkung der kardiovaskulären Nebenwirkungen. Zudem halten die analgetischen Effekte viel kürzer an als die sedative Wirkung. In einer Studie wurde für die Dauer der Sedation bei der Katze nach im. Applikation von 80 bis $110 \mu\text{g kg}^{-1}$ Medetomidin ein Zeitraum von über 2 Stunden angegeben, für die Analgesie hingegen nur eine Dauer von 20 bis 40 Minuten (VAHAHAHE 1989).

Medetomidin wird nach subkutaner und intramuskulärer Injektion schnell resorbiert. Der Wirkungseintritt erfolgt nach intramuskulärer Injektion nach 5 Minuten, nach intravenöser Gabe bereits nach 1 Minute. Nach intravenöser Applikation zeigen die Tiere im Vergleich zu intramuskulärer Injektion eine stärkere Sedation, diese hält jedoch weniger lang an. Außerdem führt die intravenöse Gabe zu einem deutlicheren Anstieg

des Blutdrucks und vermehrter Bradykardie als die intramuskuläre Injektion (SINCLAIR 2003).

Aufgrund der hohen Selektivität von Dexmedetomidin sind nur sehr geringe Dosierungen nötig. Bei kleineren Tieren werden im Verhältnis zum Körpergewicht größere Mengen benötigt, da bei einer Dosierung nach Körpergewicht keine lineare Dosis-Wirkungsbeziehung vorliegt. Deshalb wird empfohlen, die Dosierung in Bezug auf die Körperoberfläche zu berechnen (HALL et al. 2001). Da die pharmakologischen Hauptwirkungen des Razemats durch das d-Isomer vermittelt werden, entspricht die Dosis von Dexmedetomidin etwa der Hälfte der benötigten Dosis Medetomidin (ANSAH et al. 1998).

Das Verhalten des Blutdrucks ist dosisabhängig. Bei geringen Dosierungen zeigen sich deutlich die zentralen Effekte, der Blutdruck bleibt stabil oder sinkt ab. In höheren Dosierungen kommt es zu einer ausgeprägten peripheren Wirkung mit Vasokonstriktion und Hypertension (PYPENDOP u. VERSTEGEN 1998; MURRELL u. HELLEBREKERS 2005).

Dass die analgetischen und hypnotischen Eigenschaften von Medetomidin dazu beitragen, in Kombination mit Inhalationsanästhetika deren Dosis zu reduzieren, wurde bereits bei Mensch und Hund nachgewiesen. So konnte beispielsweise der Isofluranbedarf bei einer Dosierung von $3 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ Dexmedetomidin um bis zu 59 % gesenkt werden (PASCOE et al. 2006).

2.5. Prämedikation

Eine Prämedikation im Vorfeld der Anästhesie bietet verschiedene Vorteile. Das Festhalten und die Manipulation stellen insbesondere für Katzen einen großen Stressfaktor dar. Sie sind wenig duldsam und durch Zwangsmaßnahmen nur schlecht ruhigzustellen. Der Nutzen einer Prämedikation liegt in der Reduktion von Angst und Stress bei der Einleitung und kann so helfen, durch den erleichterten Umgang mit dem Tier die Verletzungsgefahr bei Personal und Patient zu minimieren. Neben dem Schutz von Tier und Tierarzt ermöglicht es der Einsatz einer Prämedikation auch, den Bedarf an kreislaufdepressiven Anästhetika zu reduzieren und, da der Stress für den Patienten

geringer ist, die Gefahr von Arrhythmien zu minimieren (THURMON et al. 1996b; LUKASIK 1999).

Die Prämedikation wird üblicherweise 15 bis 20 min vor Einleitung der Anästhesie appliziert. Dies geschieht zum einen, um dem Patienten eine ausreichende Zeitspanne zur Beruhigung zu geben. Andererseits muss der Wirkstoff zunächst resorbiert werden, da die Medikamente bei Katzen in der Regel intramuskulär verabreicht werden, weil das Legen eines venösen Zugangs eventuell erst nach Sedation möglich ist.

2.5.1. Midazolam

Midazolam ist ein Benzodiazepin und findet in der Anästhesie häufig Einsatz als Prämedikation, zum Beispiel in Kombination mit Dissoziativanästhetika wie Ketamin.

Zu seinen Hauptwirkungen zählen Anxiolyse, Sedation und Muskelrelaxation sowie antikonvulsive Eigenschaften (GEMPERLE u. KAPP 1983).

Benzodiazepine agieren an einer spezifischen Bindungsstelle des GABA_A-Rezeptors und verstärken so die Wirkung des inhibitorischen Neurotransmitters γ -Aminobuttersäure, kurz GABA (SIEGHART 1992). Die sedativen Effekte werden vermittelt durch Unterdrückung des limbischen Systems, Thalamus und Hypothalamus und die daraus resultierende verminderte sympathische Aktivität. Die Reduktion polysynaptischer Reflexaktivität führt zur Muskelrelaxation.

Bei Katzen können Benzodiazepine bei alleiniger Gabe zu Erregungserscheinungen, Desorientierung und paradoxer Aggressionssteigerung führen. Diese wurden vor allem bei sehr schneller intravenöser Applikation beschrieben, treten jedoch auch nach intramuskulärer Applikation auf. Bei sehr hohen Dosen werden die Tiere ataktisch und liegen aufgrund des Verlusts der Stehfähigkeit in Seitenlage (ILKIW et al. 1996).

Midazolam hat minimale kardiorespiratorische Wirkungen, welche nicht länger als 10 Minuten andauern. Atemdepression tritt erst nach hohen Dosen auf und äußert sich in abnehmender Atemfrequenz und geringerem Zugvolumen. Bei intravenöser Applikation kommt es zu geringradiger Hypotonie und, erfolgt die Injektion zu schnell, auch zu Bradykardie (DASILVA et al. 1986).

Midazolam unterscheidet sich von anderen Benzodiazepinen wie Diazepam durch seine gute Gewebeerträglichkeit, da es wasserlöslich ist und keine organischen Lösungsvermittler benötigt werden (GERECKE 1983). Die intramuskuläre Applikation ist nicht schmerzhaft und führt zu rascher und nahezu vollständiger Resorption, die Bioverfügbarkeit liegt hier bei 87% (GEMPERLE u. KAPP 1983). Maximale Plasmakonzentrationen werden nach ca. 30 min erreicht. Die Injektionslösung hat einen pH-Wert von 3,5. Bei einem pH-Wert von über 4,0 ändert sich die chemische Konfiguration von Midazolam und es wird fettlöslich. Hierdurch werden im Hirngewebe rasch hohe Konzentrationen erreicht und es erfolgt ein schneller Wirkungseintritt.

Desweiteren hat Midazolam im Vergleich zu Diazepam eine kürzere Wirkungsdauer. Die Eliminationshalbwertszeit liegt beim Menschen bei 1,2 bis 2,3 Stunden, bei der Katze liegen bisher keine entsprechenden Angaben vor. Durch die klarer definierten Effekte und die vorhersehbare Dauer seiner Wirkung lässt sich Midazolam besser steuern (GEMPERLE u. KAPP 1983).

Benzodiazepine werden durch Demethylierung und Hydroxylierung zu aktiven Metaboliten verstoffwechselt (ZIEGLER et al. 1983). Da die hydroxylierten Metaboliten von Midazolam schnell abgebaut und ausgeschieden werden, sind die Gefahr von Kumulation und Interaktionen mit anderen Anästhetika geringer.

In der Veterinärmedizin finden Benzodiazepine Einsatz zur Anästhesieprämedikation, als Anxiolytikum vor Untersuchung oder Transport, als Antiemetika und Antikonvulsiva sowie zur Sedation, um die Patienten vom Wundenlecken oder Verbandkauen abzuhalten (LUKASIK 1999).

Zur Prämedikation vor operativen Eingriffen hilft Midazolam, die Wirkungen der Analgetika und Anästhetika zu verstärken. Die Einleitungsphase wird erleichtert, Erbrechen tritt seltener auf und die Menge beteiligter Anästhetika kann reduziert werden. Bei Kombination mit Opioiden werden superadditive bis synergistische Effekte für die analgetischen Eigenschaften des Opioids beschrieben. Wird Midazolam gemeinsam mit Ketamin verwendet (sog. Ataranalgesie), kompensiert es die psychomimetischen Effekte des Dissoziativanästhetikums (GEMPERLE u. KAPP 1983). Zudem verbessert Midazolam die Aufwachphase und vermindert postoperative Ruhelosigkeit (Strampeln,

Vokalisation), wenn der Patient ausreichend analgetisch abgedeckt ist (LUKASIK 1999).

2.5.2. Ketamin

Ketamin, ein Phencyclidinderivat, ist ein Vertreter der Dissoziativanästhetika. Charakterisierend für den Zustand der dissoziativen Anästhesie ist ein Stadium tiefer somatischer Analgesie kombiniert mit schwacher Bewusstlosigkeit, der Patient scheint dissoziiert von seiner Umwelt. Dies wird hervorgerufen durch Unterbrechung der aufsteigenden Übertragung von unbewussten zu bewussten Teilen des Gehirns und tritt auf bei der Verwendung von Ketamin als Monoanästhetikum (MARTYN 1987; ADAMS u. WERNER 1997).

Primärer Wirkungsort von Ketamin ist das thalamoneocorticale Projektionssystem. Neuronale Funktionen der neocorticothalamischen Achse und des zentralen Nucleus des Thalamus werden selektiv unterdrückt. Hingegen werden Teile des limbischen Systems, einschließlich des Hippocampus, stimuliert (LANNING u. HARMEL 1975).

Zu den analgetischen Mechanismen von Ketamin gehören u.a. antagonistische Wirkungen am NMDA-Rezeptor, Interaktion mit Opiatrezeptoren im ZNS und Einflüsse auf die zentrale und periphere cholinerge Übertragung durch Wechselwirkung mit muskarinergen und nikotinergen Acetylcholin-Rezeptoren (ADAMS u. WERNER 1997).

Auf das Herz-Kreislauf-System hat Ketamin im Gegensatz zu anderen Anästhetika stimulierende Effekte. Die zentrale Freisetzung von Katecholaminen bewirkt durch die gesteigerte Sympathikus-Aktivität einen Anstieg von Herzfrequenz, Blutdruck und Herzauswurf (MARTYN 1987). Die Plasmakonzentrationen von Adrenalin und Noradrenalin steigen beim Menschen nach intravenöser Applikation innerhalb von 2 Minuten an und kehren nach 15 Minuten zurück zu Normalwerten (BARAKA et al. 1973). Obwohl der hypertensive Effekt meist dominiert, kann es bei Katecholamin-erschöpften Patienten oder nach intravenöser Applikation sehr hoher Dosen zum vorübergehenden Blutdruckabfall kommen, da in diesen Fällen kurzzeitig die direkte Myokard-suppressive Wirkung des Ketamin zu Tage tritt (STOELTING 1991).

Der Effekt von Ketamin auf den Respirationstrakt ist dosisabhängig. Bei höheren Dosen kann es initial zu einer leichten Atemdepression mit periodischem Luftanhalten kommen. Dieses wird als apneuistisches Atemmuster bezeichnet (CHILD et al. 1972; HASKINS et al. 1975). Ursache ist eine Unterbrechung der Kontrolle höherer Zentren, was zunächst zur Hyperventilation führt. Dadurch fällt der PaCO_2 und der Atemreiz bleibt aus. Nach einer Apnoephase steigt der PaCO_2 wieder an und die Atmung setzt wieder ein. Durch den hohen Herzauswurf wird die Gewebeoxygenierung jedoch nicht beeinträchtigt. Zudem wird durch Ketamin im Gegensatz zu anderen Anästhetika die ventilatorische Antwort auf eine Hypoxie nicht unterdrückt. Die Atemdepression wird durch Kombination mit weiteren Anästhetika verstärkt, deshalb sollten diese vorsichtig dosiert werden. Bei Katzen wurde ein vorübergehender Abfall des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes beschrieben, welcher einhergehen kann mit verminderter oder erhöhter Atemfrequenz (HASKINS et al. 1975). Nach Überdosierung von Ketamin kommt es bei der Katze zum Atemstillstand (CHILD et al. 1972; CORTES u. HOLM 2008).

Ketamin führt zu einem gesteigerten Muskeltonus, welcher sich durch ungerichtete Spontanbewegungen äußert, jedoch auch in tonisch-klonischen Krämpfen gipfeln kann (CHILD et al. 1972).

Die Schutzreflexe werden durch Ketamin kaum beeinflusst. Dies ist bei der Einschätzung der Anästhesietiefe und der Dosierung weiterer Anästhetika, z.B. Inhalationsanästhetika wie Isofluran, zu beachten. Laryngeal-, Pharyngeal- und Lidreflex bleiben erhalten, scheinen aber abgeschwächt. Somit ist eine Intubation meist möglich (WRIGHT 1982).

Die Aufwachphase nach einer Ketaminanästhesie wird mitunter begleitet von Exzitationen. Durch Lärm, helles Licht und Manipulation der Patienten können zum Teil krampfartige Anfälle ausgelöst werden. Beim Menschen wurden nach alleiniger Anwendung von Ketamin Halluzinationen und unangenehme Traumerlebnisse beschrieben (LANNING u. HARMEL 1975). Als Ursache wird die Unterdrückung des Colliculus inferior und Nucleus geniculatus medialis vermutet, was zu gestörter Wahrnehmung auditorischer und visueller Stimuli führt. Katzen zeigen Ataxie, gesteigerte motorische

Aktivität, Hyperreflexie, Berührungssensitivität und Meidungsverhalten unsichtbarer Objekte. Diese Symptome verschwinden nach einigen Stunden (WRIGHT 1982).

Die Injektionslösung enthält Ketamin-Hydrochlorid mit einem pH-Wert von 3,3 bis 5,5. Sie kann intramuskulär, intravenös, subkutan, intraperitoneal und oral verabreicht werden. Die intramuskuläre Applikation führt zur Gewebereizung und ist schmerzhaft. Nach parenteraler Gabe erfolgt ein schneller Wirkungseintritt. Besonders die intravenöse Applikation führt zu einer schnellen Passage durch die Blut-Hirn-Schranke. Durch sein geringes Molekulargewicht und die hohe Lipidlöslichkeit von Ketamin tritt der maximale Effekt innerhalb einer Minute ein (WRIGHT 1982). Recht schnell erfolgt eine Umverteilung vom Gehirn in andere Gewebe, weshalb die Wirkungsdauer nach einem Bolus relativ kurz ist. Nach 2 mg kg^{-1} Ketamin intravenös dauert die Bewusstlosigkeit eineinhalb bis zehn Minuten an. Nach intramuskulärer Applikation von Dosen zwischen 11 und 44 mg kg^{-1} dauert es 1 bis 8 Minuten bis zum Verlust des Aufrichtreflexes und die Anästhesie hält 30 bis 45 Minuten an (H.C. LIN 1996).

Ketamin zeichnet sich durch eine hohe Clearance aus, sie liegt bei der Katze zwischen 20 und $40 \text{ ml kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ (FLECKNELL 1994). Während Ketamin beim Hund schnell durch hepatische Mikrosomen zu seinem Hauptmetaboliten Norketamin verstoffwechselt und mit diesem über Galle und Niere ausgeschieden wird, findet bei der Katze nur eine sehr geringe Verstoffwechslung in der Leber statt (H.C. LIN 1996). Bei ihr werden ca. 20 % unverändert über die Nieren ausgeschieden. Norketamin hat hypnotische Eigenschaften mit einer Potenz von $1/5$ und eine längere Halbwertszeit als Ketamin, was als Erklärung für das gelegentliche Auftreten einer verzögerten Erholungsphase nach Verabreichung sehr hoher Dosen oder wiederholter Applikation vermutet wird (REID u. NOLAN 1999). Bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen kommt es bei Nachdosierung oder nach Applikation hoher Dosen zur verzögerten Verstoffwechslung und Ausscheidung und damit zu einer verlängerten Erholungsphase. Wird Patienten mit Leber- oder Nierenerkrankungen eine einmalige intravenöse Dosis verabreicht, ist ein vorzeitiges Erwachen möglich, da Ketamin bei der Katze recht schnell aus dem Blut umverteilt wird (HANNA et al. 1988).

Aufgrund der für chirurgische Eingriffe nicht tolerierbaren Spontanbewegungen und der unruhigen Erholungsphase empfiehlt sich Ketamin nicht als Monoanästhetikum,

sondern sollte mit Sedativa oder Tranquilizern kombiniert werden. Die Anwendung von Ketamin mit α_2 -Agonisten wie Medetomidin bietet gute Muskelrelaxation und tiefe Analgesie mit chirurgischer Toleranz, zudem werden die Kreislauf-depressiven Effekte des α_2 -Agonisten durch die kardiovaskuläre Stimulation des Ketamin zum Teil ausgeglichen. In Kombination mit Benzodiazepinen, z.B. Midazolam, verläuft die Aufwachphase wesentlich ruhiger (REID u. NOLAN 1999).

2.6. Regionalanästhesie

Die Regionalanästhesie kommt als Bestandteil der balancierten Analgesie zum Einsatz, um die periphere Sensibilisierung von Nozizeptoren, die zentrale Sensibilisierung auf spinaler Ebene bzw. die Weiterleitung des Schmerzimpulses zu inhibieren. Sie trägt dazu bei, den Bedarf an Inhalationsanästhetika und postoperativen Analgetika sowie die Gefahr einer Hypersensibilisierung zu reduzieren.

Zu den verwendeten Medikamenten zählen u.a. Lokalanästhetika, Opiode, α_2 -Agonisten und Dissoziativanästhetika. Lokalanästhetika verhindern durch Interferenz mit spannungsabhängigen Natriumkanälen die Weiterleitung des Aktionspotentials entlang der Nervenaxone.

Lokalanästhetika werden direkt am Bestimmungsort appliziert, Absorption und Distribution mit dem Kreislaufsystem sind nicht notwendig, sondern sogar unerwünscht. Je schneller ein Lokalanästhetikum absorbiert wird, desto kürzer ist seine Wirkungsdauer. Wenn versehentlich eine systemische Applikation erfolgt, kann es zu schweren toxischen Nebenwirkungen auf ZNS und Herz kommen, welche mit Krämpfen und hochgradiger myokardialer Depression einhergehen.

Ein Vertreter der in der Veterinärmedizin eingesetzten Lokalanästhetika ist das Mepivacain. Es gehört zu den Lokalanästhetika von Amid-Typ, welche über Mikrosomen in der Leber verstoffwechselt und ausgeschieden werden. Der Wirkungseintritt erfolgt nach 15 bis 30 Minuten, die Effekte halten etwa 2 bis 2,5 Stunden an. Mepivacain führt zum Verlust der Sensibilität und auch - je nach Dosis - zum Verlust der motorischen Fähigkeiten. Es kann sowohl zur Epiduralanästhesie als auch zur Anästhesie des Plexus brachialis eingesetzt werden.

3. MATERIAL UND METHODEN

3.1. Patientengut

Für die Untersuchungen wurden 30 Katzen aus dem Patientengut der Klinik für Kleintiere der Tierärztlichen Hochschule Hannover verwendet, welche aufgrund verschiedener orthopädischer Eingriffe (Versorgung von Frakturen, Bänderrupturen, Amputationen etc.) eine Anästhesie von mindestens 30minütiger Dauer benötigten.

Nicht in die Studie aufgenommen wurden Katzen mit Vorerkrankungen wie Diabetes mellitus, Hypovolämie, Schock, Urämie (Harnstoff $> 65 \text{ mg dl}^{-1}$, Creatinin $> 1,2 \text{ mg dl}^{-1}$), Schädel-/Thoraxtrauma oder dekompensierter Herzinsuffizienz.

Mindestens 10 Stunden vor der Anästhesie wurde den Patienten das Futter entzogen, sie behielten jedoch freien Zugang zu Trinkwasser.

3.2. Studienaufbau

Die Studie wurde als prospektive randomisierte klinische Studie durchgeführt. Es wurden vier verschiedene Anästhesieprotokolle verwendet (Tab. 3.2.1), wobei die Patienten per Losverfahren jeweils einer der vier Gruppen zugeordnet wurden.

Die Tiere der Gruppen FM und FO erhielten zur Prämedikation Fentanyl, Ketamin und Midazolam intramuskulär und zur Aufrechterhaltung der Anästhesie Isofluran und eine Fentanyl-DTI. Die Tiere der Gruppen DM und DO erhielten zur Prämedikation Dexmedetomidin, Ketamin und Midazolam intramuskulär und zur Aufrechterhaltung der Anästhesie Isofluran und eine Dexmedetomidin-DTI. Zusätzlich erhielten die Tiere der Gruppen FM und DM bei Eingriffen an der Vordergliedmaße eine Regionalanästhesie des Plexus brachialis oder bei Eingriffen an Hintergliedmaße oder Becken eine Epiduralanästhesie.

Auf jeweils 10 Tiere wurde das Protokoll der Gruppen FM (Fentanyl mit Regionalanästhesie) und DM (Dexmedetomidin mit Regionalanästhesie) angewendet und auf je-

weils 5 Tiere das Protokoll der Gruppen FO (Fentanyl ohne Regionalanästhesie) und DO (Dexmedetomidin ohne Regionalanästhesie).

Die Dosierungen von Fentanyl und Dexmedetomidin wurden auf die Körperoberfläche der Patienten bezogen. Dabei wurde eine durchschnittliche Katze mit 4 kg Körpergewicht als Standard herangezogen, die zur Prämedikation eine Dosierung von $5 \mu\text{g kg}^{-1}$ Fentanyl bzw. $2,5 \mu\text{g kg}^{-1}$ Dexmedetomidin und zum Anästhesieerhalt $10 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ Fentanyl bzw. $2 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ Dexmedetomidin erhalten sollte. Die Körperoberfläche wurde nach der Formel

$$\text{KOF} = 0,1 \times (\text{Körpergewicht [g]}^{2/3})$$

berechnet (PRICE u. FRAZIER 1998).

Tab. 3.2.1 Anästhesieprotokolle der einzelnen Gruppen. FM = Fentanyl mit Regionalanästhesie, FO = Fentanyl ohne Regionalanästhesie, DM = Dexmedetomidin mit Regionalanästhesie, DO = Dexmedetomidin ohne Regionalanästhesie

	Einleitung	Erhalt	Regionalanästhesie
Gruppe FM	Fentanyl $20 \mu\text{g } 0,25 \text{ m}^{-2} \text{ KOF}$ Ketamin 7 mg kg^{-1} Midazolam $0,3 \text{ mg kg}^{-1}$	Fentanyl $40 \mu\text{g } 0,25 \text{ m}^{-2} \text{ KOF h}^{-1}$ Isofluran	Mepivacain 4 mg kg^{-1}
Gruppe FO	Fentanyl $20 \mu\text{g } 0,25 \text{ m}^{-2} \text{ KOF}$ Ketamin 7 mg kg^{-1} Midazolam $0,3 \text{ mg kg}^{-1}$	Fentanyl $40 \mu\text{g } 0,25 \text{ m}^{-2} \text{ KOF h}^{-1}$ Isofluran	keine
Gruppe DM	Dexmedetomidin $10 \mu\text{g } 0,25 \text{ m}^{-2} \text{ KOF}$ Ketamin 7 mg kg^{-1} Midazolam $0,3 \text{ mg kg}^{-1}$	Dexmedetomidin $8 \mu\text{g } 0,25 \text{ m}^{-2} \text{ KOF h}^{-1}$ Isofluran	Mepivacain 4 mg kg^{-1}
Gruppe DO	Dexmedetomidin $10 \mu\text{g } 0,25 \text{ m}^{-2} \text{ KOF}$ Ketamin 7 mg kg^{-1} Midazolam $0,3 \text{ mg kg}^{-1}$	Dexmedetomidin $8 \mu\text{g } 0,25 \text{ m}^{-2} \text{ KOF h}^{-1}$ Isofluran	keine

3.3. Vorbereitung der Patienten

3.3.1. Voruntersuchungen

Vor Einleitung der Anästhesie wurden die Patienten klinisch untersucht, um Vorerkrankungen wie Diabetes mellitus, Schock, dekompensierte Herzinsuffizienz oder Schädel-/Thoraxtraumata auszuschließen.

Es wurde ein Venenverweilkatheter in eine periphere Vene verbracht, wobei eine Blutentnahme erfolgte, um Blutbild, Basiswerte der klinischen Chemie, Blutgase und Elektrolyte zu bestimmen (t_1). Waren hier Veränderungen wie Hypovolämie oder Urämie

(Harnstoff $> 65 \text{ mg dl}^{-1}$, Creatinin $> 1,2 \text{ mg dl}^{-1}$) sichtbar, wurden die Katzen ebenfalls von der Studie ausgeschlossen.

Zwischen der Blutentnahme und der Prämedikation lag ein Mindestzeitraum von 15 Minuten, um den Tieren die Möglichkeit zu geben, sich zu beruhigen.

3.3.2. Prämedikation

Zur Prämedikation erhielten die Tiere die zugeloste Testsubstanz als intramuskuläre Injektion in die Schultermuskulatur. In allen Gruppen wurden die drei Injektionslösungen jeweils vorher in einer Spritze gemischt und dann mit einer 25G-Kanüle in den M. triceps brachii appliziert.

Nach der Injektion wurden die Katzen zurück in ihre Käfige gesetzt und es wurde auf eine ruhige Umgebung geachtet.

3.3.3. Anästhesieeinleitung

Nach Verlust des Aufrichtreflexes wurde versucht, die Tiere endotracheal zu intubieren. War der Kiefortonus noch zu stark oder der Schluckreflex bei Zug an der Zunge noch erhalten, wurde eine Minute abgewartet und die Intubation erneut versucht. War nach zwanzig Minuten noch keine Intubation möglich, wurde Propofol langsam i.v. verabreicht, bis Schluck- und Hustenreflex ausfielen. Vor Einführung des Tubus in die Trachea wurde der Kehlkopf mit einem Sprühstoß Lidocain-Pumpspray lokal anästhesiert.

3.3.4. Aufrechterhaltung der Anästhesie

Nach Intubation wurden die Tiere an ein Narkosekreissystem angeschlossen und Sauerstoff (1 L min^{-1}) und Isofluran (Anflutungsphase 2,0 Vol%) zugeführt. Atmeten die Tiere nicht spontan, wurden sie manuell beatmet.

Zeitgleich mit Beginn der Inhalationsanästhesie wurde die DTI mit der jeweiligen Testsubstanz begonnen. Dazu wurden jeweils 100 µg Fentanyl (entspr. 2 ml Fentanyl-Janssen) in 20 ml NaCl oder 100 µg Dexmedetomidin (entspr. 0,1 ml Dexdomitor) in 50 ml NaCl gelöst, um für alle Gruppen jeweils die gleiche Infusionsgeschwindigkeit zu erreichen.

Zusätzlich erhielten die Tiere der Gruppen FM und DM bei Eingriffen an der Vordergliedmaße eine Regionalanästhesie des Plexus brachialis oder bei Eingriffen an Hintergliedmaße oder Becken eine Epiduralanästhesie. Beides erfolgte mit 4 mg kg⁻¹ Mepivacain.

3.4. Anästhesiemonitoring

Während der Vorbereitung der Tiere für den chirurgischen Eingriff wurden Pulsfrequenz, Sauerstoffsättigung und Atmung durch Kapnographie und Plethysmographie überwacht.

Für die Blutdruckmessung wurde an einer Vordergliedmaße der Bereich über der A. palmaris digitalis geschoren, eine Blutdruckmanschette (5 x 20 cm) am Antebrachium angebracht und die Doppler-Ultraschallsonde im Bereich des lautesten Pulsgeräusches fixiert.

Nach Präparation des OP-Bereiches (Rasur, Waschen, Desinfektion), Durchführung der Regionalanästhesie und Lagerung der Patienten wurden diese in den Operationsraum verbracht.

Es wurde ein Anästhesiemonitor angeschlossen, der über einen Laptop alle eingehenden Daten aufzeichnete. EKG und Körpertemperatur wurden mit einer Oesophagussonde, Pulsfrequenz und Sauerstoffsättigung mittels Plethysmographie an der Zunge überwacht. Die Messung der Atemgase erfolgte im Seitenstromverfahren mit Probenentnahme am γ-Stück, wobei für den Sauerstoffgehalt ein paramagnetisches Messprinzip genutzt wurde und CO₂- und Isoflurangehalt mittels Infrarotspektroskopie bestimmt wurden. Der Blutdruck wurde mittels Doppler-Ultraschallmethode mithilfe der oben beschriebenen Technik gemessen.

Der Sauerstoffverbrauch wurde im Anschluss an die Anästhesie mit Hilfe der Formel

$$VO_2 = MV_{\text{exp}} \times \left(((FiO_2 - FeO_2) - (EtCO_2) \times FiO_2) / (1 - FiO_2) \right)$$

berechnet, wobei MV_{exp} = expiratorisches Atemminutenvolumen [ml min^{-1}], FiO_2 bzw. FeO_2 = in- bzw. expiratorische Sauerstofffraktion [%] und $EtCO_2$ = endexpiratorischer $PaCO_2$ [mmHg].

Um die Körpertemperatur weitestgehend stabil zu halten, wurden die Tiere auf ein Wärmekissen gebettet. Soweit dies aus operationstechnischer Sicht möglich war, wurden die Tiere zusätzlich mit einer Heißluftdecke abgedeckt.

Während des chirurgischen Eingriffes erhielten die Tiere zusätzlich eine Vollelektrolytlösung mit einer solchen Infusionsrate, dass zusammen mit der Fentanyl- bzw. Dexmedetomidin-DTI ein Gesamtvolumen von $10 \text{ ml kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ erreicht wurde.

Die Anästhesietiefe wurde anhand des Lidreflexes, des Kiefertonus und der Herzfrequenz beurteilt (Tab. 3.4.1). Blutdruck, Herzfrequenz, Lidreflex und Kiefertonus wurden alle 10 min. protokolliert und beurteilt. Wurde die Anästhesie als zu flach eingestuft, wurde die expiratorische Isofluran-Konzentration um 0,2 Vol% erhöht. Wurde die Anästhesie als zu tief beurteilt, wurde die expiratorische Isofluran-Konzentration um 0,2 Vol% gesenkt. Wurde die Anästhesietiefe als adäquat beurteilt, wurde die Isofluran-Einstellung nicht verändert.

Die Aufzeichnung der Daten begann zum Zeitpunkt der Ankunft im Operationsraum und wurde am Ende des chirurgischen Eingriffes (d.h. unmittelbar nach Setzen des letzten Hautheftes) beendet.

kein Lidreflex ggr. Kiefertonus Herzfrequenz zw. 80 und 160 min^{-1} Herzfrequenz innerhalb von 10 min . Variation $\leq 25\%$	}	Anästhesie optimal	→	endexpiratorische Isofluran- konzentration belassen
Lidreflex hgr. Kiefertonus Herzfrequenz $> 160 \text{ min}^{-1}$ Herzfrequenzanstieg $> 25\%$ innerhalb von 10 min .		Anästhesie zu flach	→	endexpiratorische Isofluran- konzentration um $0,2 \text{ Vol}\%$ erhöht
kein Lidreflex kein Kiefertonus Herzfrequenz $< 80 \text{ min}^{-1}$ bzw. Herzfrequenzabfall $> 25\%$ innerhalb von 10 min .		Anästhesie zu tief	→	endexpiratorische Isofluran- konzentration um $0,2 \text{ Vol}\%$ gesenkt

Abb. 3.4.1 Beurteilung des Isofluranbedarfs anhand der Anästhesietiefe.

3.5. Postanästhetisches Management

Nach Beendigung des chirurgischen Eingriffs wurden Inhalationsanästhetikum und Analgetika-Infusion abgestellt. Mit Eintreten des Schluckreflexes wurden die Tiere extubiert. Unmittelbar danach wurde erneut Blut durch Punktion einer peripheren Vene entnommen (Zeitpunkt t_2).

Während der Aufwachphase wurden die Tiere beobachtet und die Körpertemperatur überwacht. Bis zum Erreichen einer Körpertemperatur von 38,0 °C wurde ein Wärmekissen unter die Tiere gebettet und eine Rotlichtlampe in einer Entfernung von 1,0 m angebracht.

Es wurde der Zeitpunkt notiert, zu welchem die Tiere erstmals wieder fähig waren, selbstständig in Brustlage zu verbleiben. Zusätzlich wurde vermerkt, wenn die Tiere Unruhe, Exzitationen oder Lautäußerungen zeigten.

24 Stunden nach Zeitpunkt t_2 (nach Extubation) wurde letztmalig Blut durch Punktion einer peripheren Vene entnommen (Zeitpunkt t_3).

3.6. Laboruntersuchungen

Die Parameter des Blutbildes sowie Blutgase und Elektrolyte wurden jeweils unmittelbar nach der Blutentnahme gemessen. Die Bestimmung des Blutbildes erfolgte aus EDTA-Vollblut. Blutgase und Elektrolyte wurden aus Lithium-Heparin-Vollblut bestimmt.

Für die Werte der klinischen Chemie wurde Natrium-Fluorid-Vollblut (Laktat und Glukose) bzw. Lithium-Heparin-Vollblut (Gesamteinweiß, ALT, GLDH) für 2 min bei 10000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert, das Plasma abpipettiert und bei -30 °C gelagert. Die Untersuchung erfolgte innerhalb von 12 Monaten nach Blutentnahme. Dabei wurden alle Proben in einem Durchlauf untersucht, um die Inter-Essay-Variabilität zu minimieren.

Die Bestimmung der Kortisolkonzentrationen erfolgte durch Immunoassay aus Serum, das zuvor für maximal 12 Monate bei -70 °C gelagert worden war.

3.7. Statistische Auswertung

Im Rahmen der statistischen Auswertung wurden 5 Vergleiche durchgeführt. Zum einen wurden die Gruppen FM und DM, die eine Regionalanästhesie erhalten hatten, sowie die Gruppen FO und DO, die keine Regionalanästhesie erhalten hatten, miteinander verglichen. Desweiteren wurden alle Patienten, die eine Fentanyl-DTI erhalten hatten, mit allen Patienten, die eine Dexmedetomidin-DTI erhalten hatten, verglichen. Hierfür wurden die 10 Tiere der Gruppe FM und die 5 Tiere der Gruppe FO gemeinsam zu einer Gruppe F zusammengefasst, sowie die 10 Tiere der Gruppe DM und die 5 Tiere der Gruppe DO zur Gruppe D vereint. Schließlich wurden zur Untersuchung des Einflusses der Regionalanästhesie jeweils die Gruppe FM mit der Gruppe FO und die Gruppe DM mit der Gruppe DO verglichen (Abb. 3.7.1).

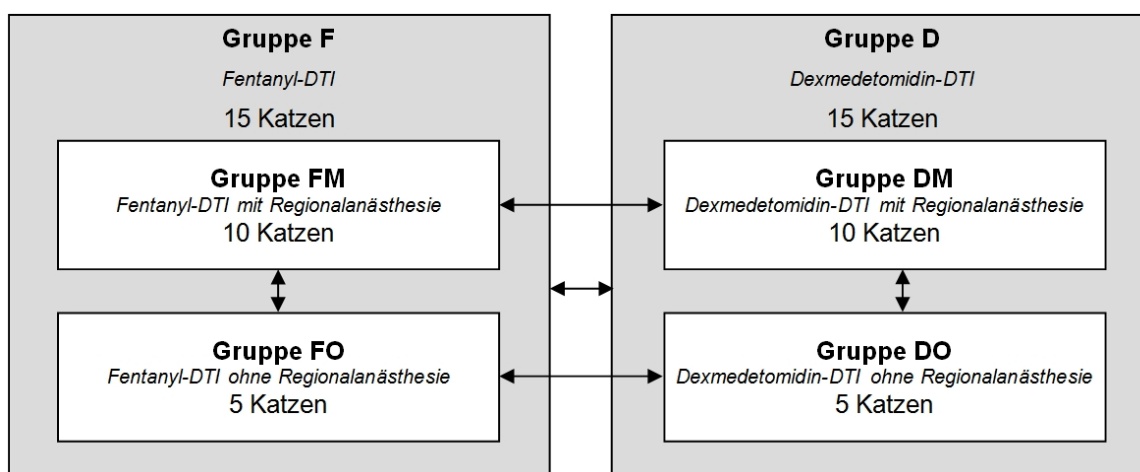


Abb. 3.7.1 Schematische Übersicht der statistischen Vergleiche zwischen den und innerhalb der Gruppen.

Alter und Körpergewicht der Patienten wurden auf ihre Normalverteilung hin untersucht (Kolmogorov-Smirnov) und mittels Student'schem t-Test oder Mann-Whitney-Test verglichen.

Die zeitlichen Parameter (Zeitraum zwischen Injektion und Intubation, Zeitraum zwischen Start der DTI und OP-Beginn bzw. OP-Ende, Zeitraum zwischen Regionalanästhesie und OP-Beginn bzw. OP-Ende, Zeitraum zwischen In- und Extubation, Zeitraum zwischen Anästhesieende und Extubation, Zeitraum zwischen Anästhesieende und Brustlage) wurden ebenfalls auf Normalverteilung (Kolmogorov-Smirnov) untersucht

und mit dem Student'schen t-Test oder dem Mann-Whitney-Test einander gegenübergestellt.

Für die Auswertung der Vitalparameter während des OP-Zeitraums wurde anhand der Daten der PC-Aufzeichnung alle 5 Minuten ein Mittelwert gebildet. Der erste Messzeitpunkt, T0, entsprach dem 5-Minuten-Zeitraum unmittelbar vor OP-Beginn (Hautinzision) und wurde als Basalwert herangezogen. Alle folgenden Zeitabschnittsmittelwerte wurden entsprechend als T5, T10, T15 usw. benannt, und für die Parameter Herzfrequenz, Körpertemperatur, Sauerstoffsättigung, endexpiratorischer CO₂-Partialdruck, Sauerstoffverbrauch, Atemfrequenz, expiratorische Isoflurankonzentration und expiratorisches Atemminutenvolumen bestimmt.

Die Auswertung der Blutdruckmessung wurde anhand der in 10minütigem Abstand gewonnenen Messwerte durchgeführt. Dazu wurde jeweils der Mittelwert aus 3 Wiederholungsmessungen errechnet. Hierbei erfolgte ebenfalls eine Bezeichnung als T0, T10, T20 usw. mit T0 = Messwert unmittelbar vor OP-Beginn.

Herzfrequenz, Blutdruck, Körpertemperatur, Sauerstoffsättigung, endexpiratorischer CO₂-Partialdruck, Sauerstoffverbrauch, Atemfrequenz, expiratorische Isoflurankonzentration und expiratorisches Atemminutenvolumen wurden auf Normalverteilung getestet. Die weitere Auswertung erfolgte mittels multifaktorieller Varianzanalyse für wiederholte Messungen. Zudem wurden die einzelnen Messzeitpunkte mit dem Dunnett's Test verglichen. Um den Isofluranbedarf der Gruppen zu vergleichen, wurde die minütlich gemessene expiratorische Isoflurankonzentration jedes Patienten über den gesamten OP-Zeitraum gemittelt und mit dem Student'schen t-Test analysiert.

Die Laborparameter wurden auf Normalverteilung (Kolmogorov-Smirnov) getestet und anschließend einer multifaktoriellen Varianzanalyse für wiederholte Messungen unterzogen. Die einzelnen Messzeitpunkte wurden mit dem Dunnett's Test verglichen.

Für die multifaktoriellen Varianzanalysen, die Dunnett's Tests und die Kolmogorov-Smirnov-Tests der Vital- und Laborparameter wurde die Statistik-Software SAS Version 9.0 benutzt. Die t-Tests, die Mann-Whitney-Tests und die Kolmogorov-Smirnov-Tests zum Vergleich von Alter, Körpergewicht und zeitlichen Parametern erfolgten mit dem Programm GraphPadPrism Version 5.02.

Alle Veränderungen wurden als signifikant betrachtet, wenn $p < 0,05$ galt.

4. ERGEBNISSE

4.1. Demographie

Die Patienten dieser Studie waren zwischen 3,7 und 112,8 Monaten alt und wogen zwischen 1,7 und 7,4 kg. Es waren beide Geschlechter in kastriertem und intaktem Zustand vertreten (Tab. 4.1.1).

Tab. 4.1.1 Alter, Körpergewicht und Geschlechterverteilung. Mittelwert \pm Standardabweichung (Alter und Körpergewicht) bzw. Anzahl (Geschlecht), FM = Fentanyl mit Regionalanästhesie, FO = Fentanyl ohne Regionalanästhesie, DM = Dexmedetomidin mit Regionalanästhesie, DO = Dexmedetomidin ohne Regionalanästhesie, F = Gruppe FM + FO), D = Gruppe DM + DO

	Gruppe FM	Gruppe FO	Gruppe DM	Gruppe DO	Gruppe F	Gruppe D
Alter [Monate]	29,22 \pm 36,18	40,07 \pm 33,94	42,92 \pm 33,31	39,76 \pm 43,50	32,84 \pm 34,62	41,87 \pm 35,44
Körpergewicht [kg]	3,51 \pm 0,97	4,38 \pm 1,18	4,05 \pm 1,70	4,16 \pm 1,53	3,80 \pm 1,09	4,09 \pm 1,59
Geschlecht						
weiblich intakt	2	-	-	1	2	1
weiblich kastriert	3	3	3	2	6	5
männlich intakt	2	1	1	1	4	2
männlich kastriert	3	1	6	1	4	7

In den Gruppen fanden sich unterschiedliche Katzenrassen, im Vordergrund stand die Europäische Hauskatze mit insgesamt 23 Vertretern (Tab. 4.1.2). Bezüglich Alter und Körpergewicht gab es zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

Tab. 4.1.2 Rassenverteilung. Anzahl, FM = Fentanyl mit Regionalanästhesie, FO = Fentanyl ohne Regionalanästhesie, DM = Dexmedetomidin mit Regionalanästhesie, DO = Dexmedetomidin ohne Regionalanästhesie

	Gruppe FM	Gruppe FO	Gruppe DM	Gruppe DO
Europäische Hauskatze	9	2	8	4
Perserkatze	1	-	-	-
Russisch Blau	-	1	-	-
Norwegische Waldkatze	-	1	-	-
Kanaani	-	1	-	-
Main Coon	-	-	1	1
Somali	-	-	1	-

Die orthopädischen Eingriffe betrafen in 3 Fällen die Vorder- und in 27 Fällen die Hintergliedmaße. Ursachen waren Traumata verschiedener Art, u.a. Stürze aus großer Höhe und Autounfälle. Als Folge handelte es sich in den meisten Fällen um Frakturen, die mittels intramedullärer Osteosynthese operativ versorgt werden mussten. In Tab.

4.1.3 findet sich eine Auflistung der einzelnen chirurgischen Eingriffe mit Angabe der jeweiligen Lokalisation und der absoluten Häufigkeit.

Tab. 4.1.3 Übersicht der chirurgischen Eingriffe. FM = Fentanyl mit Regionalanästhesie, FO = Fentanyl ohne Regionalanästhesie, DM = Dexmedetomidin mit Regionalanästhesie, DO = Dexmedetomidin ohne Regionalanästhesie

	Gruppe FM	Gruppe FO	Gruppe DM	Gruppe DO
Femurfraktur – intramedulläre Fixation (Bohrdraht, Plattenosteosynthese, Fixateur externe)	5	1	2	2
Patellaluxation – Transposition der Tuberositas tibiae, Sulcusvertiefung	1	1		
Metakarpalserienfraktur – intramedulläre Fixation	1			
Femurkopfhalsresektion	1			1
Tibiafraktur – Plattenosteosynthese	1			
Amputation Vordergliedmaße	1			
Amputation Phalanx distalis/media/proximalis Vgldm./Hgldm.		1/-	1/1	
Beckenfraktur – Plattenosteosynthese		1		
Kreuzbandriss – Menishektomie, Cleaning up		1		
Tarsalgelenk – innere Fixation (Plattenosteosynthese, Fixateur externe)			1	1
Radius-Ulna-Fraktur – Plattenosteosynthese			1	
Amputation Hintergliedmaße			2	
Implantatentfernung Femur			1	1
Kniegelenksluxation – Fixateur externe			1	

4.2. Prämedikation

Die Sedationsphase verlief bei allen Tieren ruhig und problemlos. Innerhalb von 20 min befanden sich alle Katzen in Seitenlage, reagierten nicht mehr auf Ansprechen und zeigten keine Abwehrbewegungen bei Manipulation.

Im Anschluss an die intramuskuläre Injektion lag der Anteil der Tiere, die nach Ablauf der Wartezeit von 20 min noch immer Schluckreflex zeigten und nicht intubationsfähig waren, in Gruppe F mit 80 % statistisch signifikant höher als in Gruppe D mit 20 %.

Die 12 Tiere in Gruppe F, die erst nach zusätzlicher Gabe von Propofol intubiert werden konnten, benötigten $1,76 \pm 0,95 \text{ mg kg}^{-1}$ Propofol. Bei den übrigen 3 Tieren in Gruppe F fiel der Schluckreflex nach $13,0 \pm 6,55 \text{ min}$ aus.

Die 3 Tiere in Gruppe D, die erst nach zusätzlicher Prämedikation intubiert werden konnten, benötigten $1,87 \pm 0,58 \text{ mg kg}^{-1}$ Propofol. Bei den übrigen 12 Tieren in Gruppe D fiel der Schluckreflex nach $11,7 \pm 5,13 \text{ min}$ aus.

Keines der Tiere zeigte während des Zeitraumes zwischen intramuskulärer Injektion und Intubation Vomitus, Hypersalivation, Apnoe oder Erregungserscheinungen.

4.3. Präoperative Anästhesiephase

Der chirurgische Eingriff begann in Gruppe F $55,3 \pm 15,0$ min und in Gruppe D $61,4 \pm 12,4$ min nach dem Start der DTI bzw. Inhalationsanästhesie. Die Regionalanästhesie erfolgte im Mittel $28,8 \pm 10,1$ min (Gruppe FM) bzw. $30,9 \pm 8,3$ min (Gruppe DM) vor OP-Beginn. Hinsichtlich dieser Zeiträume fanden sich keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede.

4.4. Anästhesiephase mit chirurgischer Stimulation

Während des OP-Zeitraums zeigte kein Patient einen positiven Palpebralreflex. Der Kiefertonus war bei allen Patienten geringgradig bis nicht vorhanden. Bewegungsreaktionen, Laryngeal- oder Pharyngealreflexe wurden bei keinem Tier beobachtet.

Aufgrund der Varianzen der Anästhesiedauer war nicht für alle Messzeitpunkte die gleiche Anzahl an Patienten auswertbar (Tab. 4.4.1). Die Vitalparameter wurden bis zu jenem Messzeitpunkt als auswertbar beurteilt, bei welchem Werte von mindestens 3 Tieren pro Gruppe vorlagen. Dieser lag bei Messzeitpunkt T70.

Für die Parameter Atemfrequenz, endexpiratorischer CO_2 -Partialdruck und Atemminutenvolumen wurde jeweils der Zeitraum ausgewertet, in dem die Tiere Spontanatmung zeigten.

Tab. 4.4.1 Anzahl der auswertbaren Tiere zu den einzelnen Messzeitpunkten der Vitalparameter. FM = Fentanyl mit Regionalanästhesie, FO = Fentanyl ohne Regionalanästhesie, DM = Dexmedetomidin mit Regionalanästhesie, DO = Dexmedetomidin ohne Regionalanästhesie

	Gruppe FM	Gruppe DM	Gruppe FO	Gruppe DO
T0 bis T35	n = 10	n = 10	n = 5	n = 5
T40	n = 7	n = 8	n = 5	n = 5
T45 bis T50	n = 5	n = 7	n = 5	n = 5
T55 bis T60	n = 5	n = 7	n = 5	n = 3
T65 bis T70	n = 4	n = 6	n = 5	n = 3

4.4.1. Kardiovaskuläre Parameter

4.4.1.1. Herzfrequenz

In Tab. 4.4.1.1 und Abb. 4.4.1.1 A bis E ist der zeitliche Verlauf der Herzfrequenz für alle Gruppen vergleichend dargestellt. Bei allen Gruppen zeigte sich an mindestens einem Messzeitpunkt während des chirurgischen Eingriffs ein signifikanter Anstieg der Herzfrequenz. Dieser war bei den Tieren mit Fentanyl-DTI größer als bei den Tieren mit Dexmedetomidin-DTI. Zudem war der Anstieg der Herzfrequenz bei Tieren ohne zusätzliche Regionalanästhesie stärker ausgeprägt als bei Patienten mit Regionalanästhesie.

Eine Katze aus Gruppe FM zeigte trotz einer expiratorischen Isoflurankonzentration von 2,3 Vol% eine Herzfrequenz von 192 min^{-1} und einen Blutdruck von 150 mmHg . Daraufhin wurde die Geschwindigkeit der Fentanyl-DTI zunächst um die Hälfte, schließlich auf das Doppelte erhöht, was zu einer Normalisierung von Herzfrequenz und Blutdruck führte.

Tab. 4.4.1.1 Zeitlicher Verlauf der Herzfrequenz im Gruppenvergleich. Angaben in Herzschläge min^{-1} als Mittelwert \pm Standardabweichung, FM = Fentanyl mit Regionalanästhesie, FO = Fentanyl ohne Regionalanästhesie, DM = Dexmedetomidin mit Regionalanästhesie, DO = Dexmedetomidin ohne Regionalanästhesie, sign. Unterschied zum Zeitpunkt T0 gekennzeichnet durch *, sign. Unterschied zwischen Gruppen gekennzeichnet durch gleiche Buchstaben

	T0	T5	T10	T15	T20	T25	T30	T35	T40	T45	T50	T55	T60	T65	T70
Gruppe FM	109 ± 20	109 ± 20	116 ± 25	^a 125 ± 25	^{a*} 127 ± 25	^{a*} 128 ± 28	^a 120 ± 29	120 ± 30	122 ± 31	133 ± 29	133 ± 32	131 ± 22	130 ± 19	^a 136 ± 9	^a 131 ± 16
Gruppe FO	114 ± 18	118 ± 28	132 ± 35	^{a*} 157 ± 21	^{ab*} 161 ± 6	^{ab*} 165 ± 12	^{ab*} 155 ± 11	*150 ± 13	*147 ± 15	*147 ± 17	*146 ± 14	*147 ± 15	*148 ± 12	*147 ± 15	141 ± 23
Gruppe F	110 ± 19	112 ± 22	121 ± 28	*135 ± 28	^{c*} 139 ± 26	^{c*} 140 ± 30	*132 ± 29	*130 ± 29	*132 ± 28	*140 ± 23	*140 ± 24	^{a*} 139 ± 19	*139 ± 18	^{b*} 142 ± 13	*137 ± 20
Gruppe DM	112 ± 13	111 ± 13	^a 112 ± 16	^b 114 ± 15	114 ± 18	115 ± 17	116 ± 18	^a 116 ± 15	^a 115 ± 16	^a 112 ± 15	^a 113 ± 15	112 ± 13	^a 111 ± 12	^a 109 ± 12	^a 109 ± 12
Gruppe DO	124 ± 17	126 ± 20	^a 133 ± 20	^b 135 ± 20	^b 132 ± 15	^b 132 ± 15	^b 133 ± 13	^a 134 ± 12	^a 135 ± 12	^{a*} 136 ± 13	^{a*} 136 ± 14	*132 ± 17	^{a*} 133 ± 18	*136 ± 24	*134 ± 24
Gruppe D	116 ± 15	116 ± 17	119 ± 19	121 ± 19	^c 120 ± 19	^c 121 ± 18	122 ± 18	*122 ± 16	122 ± 17	122 ± 18	122 ± 18	^a 118 ± 17	117 ± 17	^{b*} 118 ± 20	118 ± 20

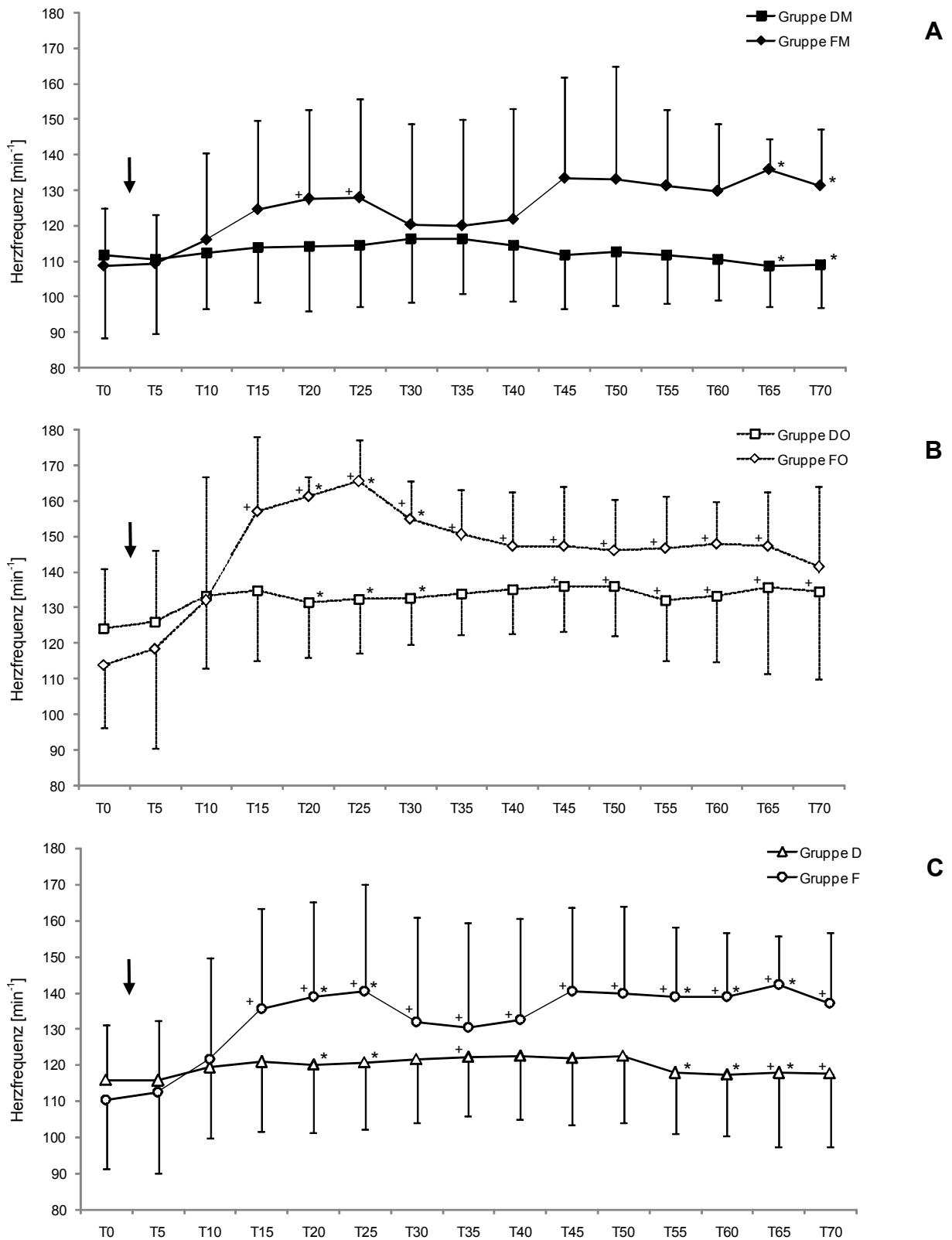


Abb. 4.4.1.1 Zeitlicher Verlauf der Herzfrequenz im Gruppenvergleich. FM = Fentanyl mit Regionalanästhesie, DM = Dexmedetomidin mit Regionalanästhesie, FO = Fentanyl ohne Regionalanästhesie, DO = Dexmedetomidin ohne Regionalanästhesie, F = Fentanyl, D = Dexmedetomidin, sign. Unterschied zum Zeitpunkt T0 gekennzeichnet durch +, sign. Unterschied zwischen Gruppen gekennzeichnet durch *, OP-Beginn gekennzeichnet durch ↓

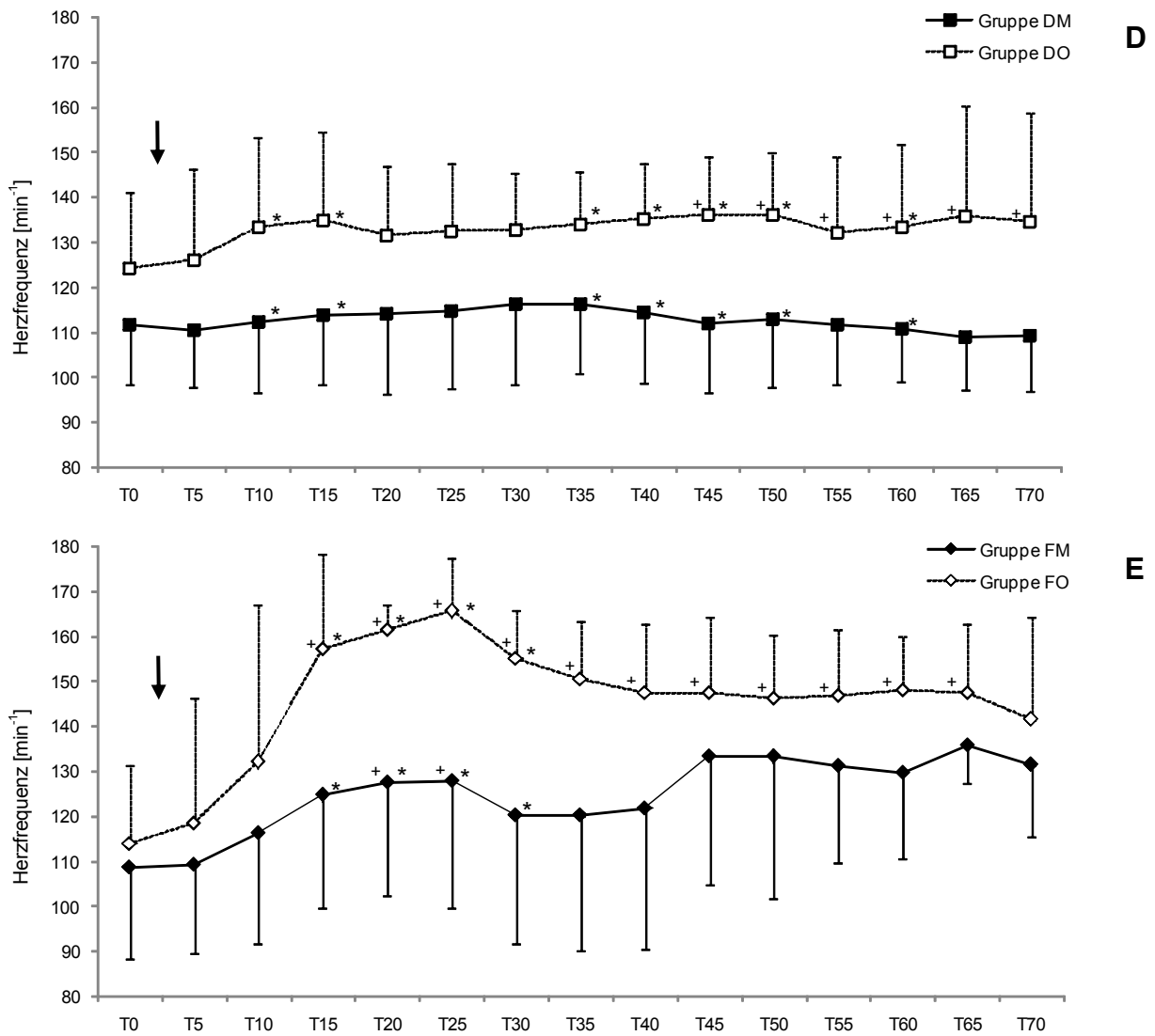


Abb. 4.4.1.1 Zeitlicher Verlauf der Herzfrequenz im Gruppenvergleich. FM = Fentanyl mit Regionalanästhesie, DM = Dexmedetomidin mit Regionalanästhesie, FO = Fentanyl ohne Regionalanästhesie, DO = Dexmedetomidin ohne Regionalanästhesie, sign. Unterschied zum Zeitpunkt T0 gekennzeichnet durch +, sign. Unterschied zwischen Gruppen gekennzeichnet durch *, OP-Beginn gekennzeichnet durch ↓

4.4.1.2. Systolischer Arterieller Druck

In Tab. 4.4.1.2 und Abb. 4.4.1.2 A bis E ist der zeitliche Verlauf des systolischen Blutdrucks für alle Gruppen vergleichend dargestellt. In keiner Gruppe wurde eine signifikante Änderung des SAD während des chirurgischen Eingriffs beobachtet. Patienten mit Fentanyl-DTI zeigten einen zum Teil signifikant höheren systolischen Blutdruck als Katzen mit Dexmedetomidin-DTI.

Tab. 4.4.1.2 Zeitlicher Verlauf des Systolischen Blutdrucks im Gruppenvergleich. Angaben in mmHg als Mittelwert \pm Standardabweichung, FM = Fentanyl mit Regionalanästhesie, FO = Fentanyl ohne Regionalanästhesie, DM = Dexmedetomidin mit Regionalanästhesie, DO = Dexmedetomidin ohne Regionalanästhesie, sign. Unterschied zum Zeitpunkt T0 gekennzeichnet durch *, sign. Unterschied zwischen Gruppen gekennzeichnet durch gleiche Buchstaben

	T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60	T70
Gruppe FM	86 \pm 07	90 \pm 13	97 \pm 19	^a 98 \pm 16	98 \pm 19	104 \pm 27	98 \pm 17	94 \pm 08
Gruppe FO	95 \pm 24	88 \pm 30	100 \pm 21	^b 108 \pm 11	^a 98 \pm 14	94 \pm 22	98 \pm 16	98 \pm 16
Gruppe F	89 \pm 15	89 \pm 18	^a 98 \pm 19	^c 101 \pm 15	^b 98 \pm 17	99 \pm 24	^a 98 \pm 16	^a 96 \pm 13
Gruppe DM	80 \pm 17	81 \pm 15	82 \pm 16	^a 81 \pm 13	81 \pm 14	77 \pm 14	78 \pm 14	80 \pm 14
Gruppe DO	81 \pm 07	83 \pm 12	80 \pm 15	^b 80 \pm 08	^a 80 \pm 06	83 \pm 10	80 \pm 05	81 \pm 05
Gruppe D	80 \pm 14	82 \pm 14	^a 81 \pm 15	^c 80 \pm 12	^b 81 \pm 12	80 \pm 12	^a 79 \pm 11	^a 80 \pm 12

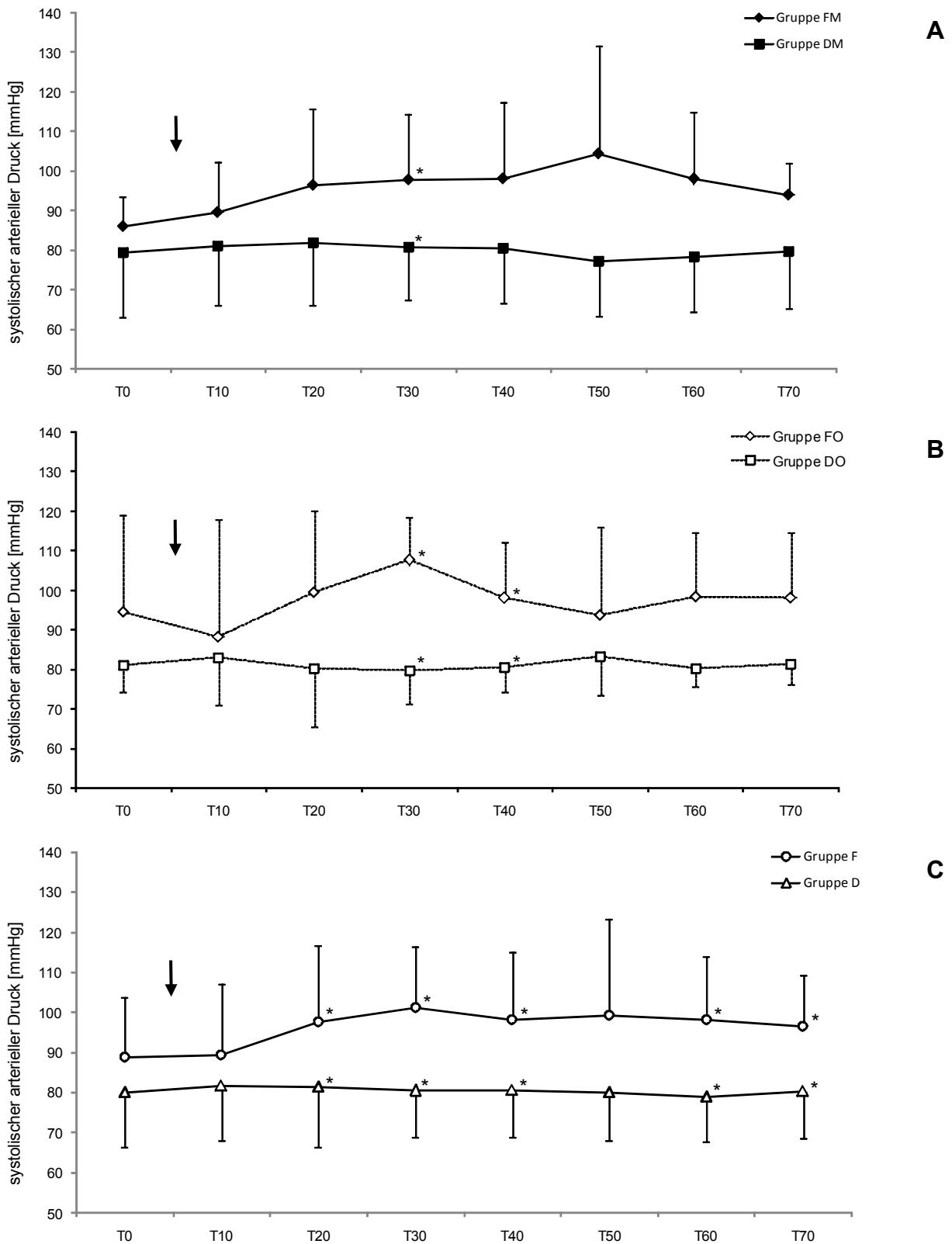


Abb. 4.4.1.2 Zeitlicher Verlauf des systolischen Blutdrucks im Gruppenvergleich. FM = Fentanyl mit Regionalanästhesie, DM = Dexmedetomidin mit Regionalanästhesie, FO = Fentanyl ohne Regionalanästhesie, DO = Dexmedetomidin ohne Regionalanästhesie, F = Fentanyl, D = Dexmedetomidin, sign. Unterschied zum Zeitpunkt T0 gekennzeichnet durch +, sign. Unterschied zwischen Gruppen gekennzeichnet durch *, OP-Beginn gekennzeichnet durch ↓

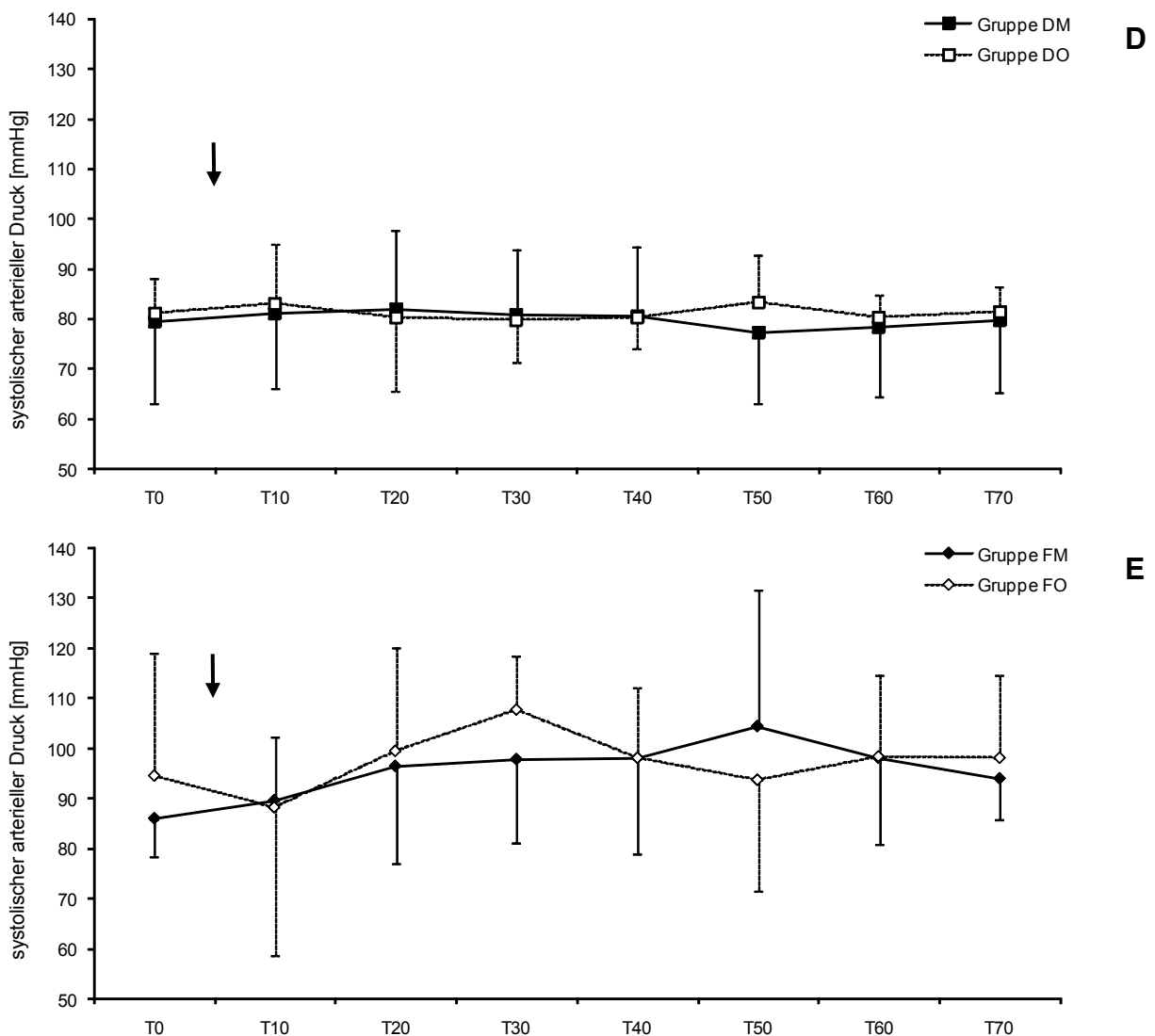


Abb. 4.4.1.2 Zeitlicher Verlauf des SAD im Gruppenvergleich. FM = Fentanyl mit Regionalanästhesie, DM = Dexmedetomidin mit Regionalanästhesie, FO = Fentanyl ohne Regionalanästhesie, DO = Dexmedetomidin ohne Regionalanästhesie, sign. Unterschied zum Zeitpunkt T0 gekennzeichnet durch +, sign. Unterschied zwischen Gruppen gekennzeichnet durch *, OP-Beginn gekennzeichnet durch ↓

4.4.2. Körpertemperatur

In Tab. 4.4.1.3 ist der zeitliche Verlauf der Körpertemperatur für alle Gruppen vergleichend dargestellt. In keiner Gruppe trat während des OP-Zeitraums eine signifikante Änderung der Körpertemperatur auf. Patienten mit Fentanyl-DTI zeigten im Vergleich zu Patienten mit Dexmedetomidin-DTI eine teilweise signifikant niedrigere Körpertemperatur.

Tab. 4.4.1.3 Zeitlicher Verlauf der Körpertemperatur im Gruppenvergleich. Angaben in °C als Mittelwert ± Standardabweichung, FM = Fentanyl mit Regionalanästhesie, FO = Fentanyl ohne Regionalanästhesie, DM = Dexmedetomidin mit Regionalanästhesie, DO = Dexmedetomidin ohne Regionalanästhesie, sign. Unterschied zum Zeitpunkt T0 gekennzeichnet durch *, sign. Unterschied zwischen Gruppen gekennzeichnet durch gleiche Buchstaben

	T0	T5	T10	T15	T20	T25	T30	T35	T40	T45	T50	T55	T60	T65	T70
Gruppe FM	36,52 ±0,90	36,46 ±0,87	36,42 ±0,84	36,36 ±0,81	36,29 ±0,80	36,24 ±0,79	36,21 ±0,77	36,20 ±0,78	36,03 ±0,82	36,10 ±0,84	36,10 ±0,85	36,10 ±0,84	36,05 ±0,84	35,82 ±0,76	36,52 ±0,90
Gruppe FO	^a 36,12 ±1,09	^a 36,03 ±1,18	^a 35,93 ±1,19	^a 35,81 ±1,07	^a 35,79 ±1,02	^a 35,78 ±1,04	^a 35,80 ±1,02	^a 35,81 ±1,01	^a 35,80 ±1,02	^a 35,78 ±1,01	^a 35,75 ±1,05	35,73 ±1,04	35,69 ±0,99	^a 35,67 ±0,95	^a 36,12 ±1,09
Gruppe F	^b 36,39 ±0,95	^b 36,31 ±0,97	^b 36,25 ±0,96	^b 36,17 ±0,91	^b 36,12 ±0,88	^b 36,09 ±0,87	^{b*} 36,07 ±0,85	^{b*} 36,07 ±0,85	^{b*} 35,93 ±0,87	^{b*} 35,94 ±0,89	^{b*} 35,92 ±0,92	^{b*} 35,91 ±0,91	^{b*} 35,87 ±0,89	^{b*} 35,73 ±0,82	^{b*} 36,39 ±0,95
Gruppe DM	36,90 ±0,99	36,86 ±0,97	36,81 ±0,95	36,77 ±0,92	36,74 ±0,90	36,76 ±0,89	36,77 ±0,87	36,81 ±0,85	36,74 ±0,75	36,88 ±0,68	36,89 ±0,70	36,90 ±0,72	36,92 ±0,74	36,84 ±0,78	36,90 ±0,99
Gruppe DO	^a 37,55 ±0,71	^a 37,50 ±0,73	^a 37,46 ±0,72	^a 37,42 ±0,72	^a 37,43 ±0,69	^a 37,43 ±0,69	^a 37,45 ±0,70	^a 37,46 ±0,73	^a 37,47 ±0,73	^a 37,47 ±0,79	^a 37,50 ±0,81	37,46 ±1,00	37,46 ±1,02	^a 37,47 ±1,03	^a 37,55 ±0,71
Gruppe D	^b 37,12 ±0,93	^b 37,07 ±0,92	^b 37,03 ±0,91	^b 36,99 ±0,89	^b 36,97 ±0,88	^b 36,98 ±0,86	^b 37,00 ±0,86	^b 37,02 ±0,85	^b 37,02 ±0,80	^b 37,12 ±0,75	^b 37,14 ±0,78	^b 37,07 ±0,80	^b 37,08 ±0,81	^b 37,05 ±0,86	^b 37,12 ±0,93

4.4.3. Sauerstoffsättigung

In Tab. 4.4.3.1 ist der zeitliche Verlauf der Sauerstoffsättigung für alle Gruppen vergleichend dargestellt. Die Patienten mit Dexmedetomidin-DTI zeigten einen teilweise signifikanten Abfall der Sauerstoffsättigung und zu verschiedenen Messzeitpunkten eine signifikant niedrigere Sauerstoffsättigung als Patienten mit Fentanyl-DTI. Jedoch bewegte sich die Sauerstoffsättigung in allen Gruppen zu allen Zeitpunkten im Normalbereich.

Tab. 4.4.3.1 Zeitlicher Verlauf der Sauerstoffsättigung im Gruppenvergleich. Angaben in % als Mittelwert ± Standardabweichung, FM = Fentanyl mit Regionalanästhesie, FO = Fentanyl ohne Regionalanästhesie, DM = Dexmedetomidin mit Regionalanästhesie, DO = Dexmedetomidin ohne Regionalanästhesie, sign. Unterschied zum Zeitpunkt T0 gekennzeichnet durch *, sign. Unterschied zwischen Gruppen gekennzeichnet durch gleiche Buchstaben

	T0	T5	T10	T15	T20	T25	T30	T35	T40	T45	T50	T55	T60	T65	T70
Gruppe FM	96±2	96±2	97±2	96±2	96±2	97±2	97±2	97±2	^a 97±2	96±1	96±1	96±2	96±2	^a 98±1	^a 97±1
Gruppe FO	98±1	98±2	98±2	97±2	98±1	96±2	97±2	98±2	97±2	98±1	98±2	98±1	98±1	98±1	98±1
Gruppe F	97±2	97±2	97±2	96±2	97±2	96±2	97±2	^a 97±2	^b 97±2	^a 97±2	^a 97±2	^a 97±2	^a 97±1	^b 98±1	^b 98±1
Gruppe DM	97±2	97±2	96±3	96±3	97±2	96±2	96±2	96±2	^{a*} 95±1	95±1	95±1	[*] 95±1	95±1	^a 95±1	^{a,c} 95±1
Gruppe DO	96±2	97±2	97±1	97±2	96±2	96±1	96±2	95±2	95±2	96±2	96±2	95±2	95±2	95±2	^c 97±1
Gruppe D	97±2	97±2	96±2	96±2	96±2	96±2	96±2	^a 96±2	^{b*} 95±2	^a 95±2	^a 95±1	^{a*} 95±1	^{a*} 95±1	^{b*} 95±1	^b 95±1

4.4.4. Endexpiratorische Isoflurankonzentration

In Tab. 4.4.4.1 ist der zeitliche Verlauf der endexpiratorischen Isoflurankonzentration für alle Gruppen vergleichend dargestellt. In allen Gruppen stieg die Isoflurankonzentration

tration nach OP-Beginn signifikant an. In Gruppen mit Dexmedetomidin-DTI zeigte sich bei Tieren, die zuvor keine Regionalanästhesie erhalten hatten, ein signifikant höherer Isofluranbedarf als bei Tieren mit Regionalanästhesie. In Gruppen mit Fentanyl-DTI wurde ein signifikanter Anstieg der Isoflurankonzentration bei Ausbleiben der Regionalanästhesie nicht beobachtet.

Bei Vergleich des mittleren Isofluranbedarfs über den gesamten OP-Zeitraum ergaben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede (Abb. 4.4.4.2).

Tab. 4.4.4.1 Zeitlicher Verlauf der expiratorischen Isoflurankonzentration im Gruppenvergleich. Angaben in Vol% als Mittelwert \pm Standardabweichung, FM = Fentanyl mit Regionalanästhesie, FO = Fentanyl ohne Regionalanästhesie, DM = Dexmedetomidin mit Regionalanästhesie, DO = Dexmedetomidin ohne Regionalanästhesie, sign. Unterschied zum Zeitpunkt T0 gekennzeichnet durch *, sign. Unterschied zwischen Gruppen gekennzeichnet durch gleiche Buchstaben

	T0	T5	T10	T15	T20	T25	T30	T35	T40	T45	T50	T55	T60	T65	T70
Gruppe FM	1,07 $\pm 0,31$	1,13 $\pm 0,23$	1,15 $\pm 0,19$	1,19 $\pm 0,29$	*1,29 $\pm 0,32$	*1,29 $\pm 0,26$	*1,30 $\pm 0,21$	1,28 $\pm 0,28$	1,23 $\pm 0,38$	*1,33 $\pm 0,43$	*1,35 $\pm 0,48$	*1,36 $\pm 0,56$	*1,44 $\pm 0,48$	*1,58 ^a $\pm 0,30$	*1,55 ^a $\pm 0,27$
Gruppe FO	^a 0,96 $\pm 0,20$	1,09 $\pm 0,21$	^a 1,16 $\pm 0,19$	*1,34 $\pm 0,29$	*1,43 $\pm 0,25$	*1,55 $\pm 0,23$	*1,50 $\pm 0,17$	*1,49 $\pm 0,18$	*1,51 $\pm 0,23$	*1,49 $\pm 0,23$	*1,48 $\pm 0,25$	*1,50 $\pm 0,30$	*1,50 $\pm 0,28$	*1,54 $\pm 0,30$	*1,57 $\pm 0,34$
Gruppe F	1,03 $\pm 0,27$	1,12 $\pm 0,22$	1,15 $\pm 0,18$	*1,24 $\pm 0,29$	*1,33 $\pm 0,30$	*1,38 $\pm 0,27$	*1,36 $\pm 0,22$	*1,35 $\pm 0,27$	*1,35 $\pm 0,35$	*1,41 $\pm 0,34$	*1,42 $\pm 0,37$	*1,43 $\pm 0,43$	*1,47 $\pm 0,37$	*1,56 $\pm 0,28$	*1,56 $\pm 0,29$
Gruppe DM	1,09 $\pm 0,23$	1,13 $\pm 0,25$	^b 1,15 $\pm 0,26$	^a 1,16 $\pm 0,24$	^a 1,18 $\pm 0,22$	^{a*} 1,19 $\pm 0,21$	^{a*} 1,20 $\pm 0,17$	^{a*} 1,20 $\pm 0,17$	^a 1,20 $\pm 0,19$	^a 1,18 $\pm 0,18$	^a 1,18 $\pm 0,17$	1,19 $\pm 0,17$	1,18 $\pm 0,18$	^a 1,18 $\pm 0,20$	^a 1,17 $\pm 0,21$
Gruppe DO	^a 1,28 $\pm 0,20$	1,36 $\pm 0,17$	^{a,b} 1,48 $\pm 0,21$	^{a*} 1,68 $\pm 0,36$	^{a*} 1,71 $\pm 0,34$	^{a*} 1,70 $\pm 0,31$	^{a*} 1,68 $\pm 0,32$	^{a*} 1,68 $\pm 0,36$	^{a*} 1,69 $\pm 0,37$	^{a*} 1,67 $\pm 0,36$	^{a*} 1,69 $\pm 0,38$	*1,49 $\pm 0,33$	*1,51 $\pm 0,34$	*1,50 $\pm 0,35$	*1,52 $\pm 0,38$
Gruppe D	1,16 $\pm 0,23$	1,20 $\pm 0,25$	1,26 $\pm 0,28$	*1,33 $\pm 0,37$	*1,35 $\pm 0,36$	*1,36 $\pm 0,34$	*1,36 $\pm 0,32$	*1,36 $\pm 0,33$	*1,39 $\pm 0,36$	*1,39 $\pm 0,36$	*1,39 $\pm 0,37$	*1,28 $\pm 0,25$	*1,28 $\pm 0,27$	*1,29 $\pm 0,29$	*1,29 $\pm 0,31$

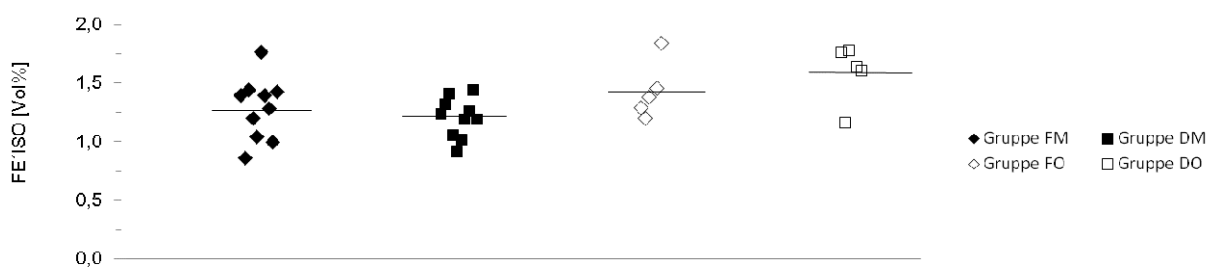


Abb. 4.4.4.2 Isofluranbedarf der Einzeltiere. FE'ISO = endexpiratorische Isoflurankonzentration, Angaben in Vol% als Mittelwerte, FM = Fentanyl mit Regionalanästhesie, FO = Fentanyl ohne Regionalanästhesie, DM = Dexmedetomidin mit Regionalanästhesie, DO = Dexmedetomidin ohne Regionalanästhesie

4.4.5. Respiratorische Parameter

4.4.5.1. Atemfrequenz

In den Gruppen mit Dexmedetomidin-DTI atmeten alle Tiere spontan. Die Patienten der Gruppe F mussten in 6 Fällen aufgrund fehlender oder unzureichender Spontanatmung ($\text{EtCO}_2 > 70 \text{ mmHg}$) beatmet werden, 2 dieser Tiere wurden während des gesamten chirurgischen Eingriffs beatmet.

In Tab. 4.4.5.1 ist der zeitliche Verlauf der Atemfrequenz für alle Gruppen vergleichend dargestellt. Tiere, die beatmet wurden, sind nicht berücksichtigt. In allen Gruppen kam es nach OP-Beginn zu einem Anstieg der Atemfrequenz, der nur in Gruppe FO statistisch nicht signifikant war. Die Patienten mit Fentanyl-DTI zeigten zeitweise eine signifikant niedrigere Atemfrequenz als Patienten mit Dexmedetomidin-DTI.

Tab. 4.4.5.1 Zeitlicher Verlauf der Atemfrequenz im Gruppenvergleich, Angaben in min^{-1} als Mittelwert \pm Standardabweichung, FM = Fentanyl mit Regionalanästhesie, FO = Fentanyl ohne Regionalanästhesie, DM = Dexmedetomidin mit Regionalanästhesie, DO = Dexmedetomidin ohne Regionalanästhesie, sign. Unterschied zum Zeitpunkt T0 gekennzeichnet durch *, sign. Unterschied zwischen Gruppen gekennzeichnet durch gleiche Buchstaben

	T0	T5	T10	T15	T20	T25	T30	T35	T40	T45	T50	T55	T60	T65	T70	
Gruppe FM	^a 5±4	5±5	^a 5±5	^{a*} 7±4	*7±5	^{a,b} 7±4	^a 6±4	^a 7±4	7±5	7±5	8±5	5±4	5±4	4±5	5±7	
Gruppe FO	8±3	9±6	9±4	^a 12±2	11±4	^b 12±4	10±3	9±3	^a 9±4	^a 8±4	^a 8±3	9±3	8±3	8±4	8±5	
Gruppe F	^b 6±4	7±5	^b 7±5	*9±5	^{a*} 9±5	^c 9±5	^b 8±4	^b 8±4	^b 8±4	^b 8±4	^b 8±4	8±4	^a 7±4	7±5	^a 7±5	
Gruppe DM	^a 10±5	11±5	^a 11±5	12±6	12±6	^{a*} 13±6	^{a*} 14±7	^{a*} 14±8	*14±8	*14±9	*14±10	*14±9	*14±9	*14±10	*14±10	
Gruppe DO	12±8	14±10	17±11	*22±16	*20±13	19±10	19±10	20±10	^{a*} 21±10	^a 20±9	^a 20±8	15±7	*16±7	*17±8	*18±8	
Gruppe D	^b 11±6	12±7	^b 13±8	*15±11	^{a*} 15±9	^c 15±8	^{b*} 16±8	^{b*} 16±9	^{b*} 16±9	^{b*} 16±9	^{b*} 16±9	^{b*} 17±9	*14±8	^{a*} 15±8	*15±9	^{a*} 16±9

4.4.5.2. Expiratorisches Atemminutenvolumen

In Tab. 4.4.5.2 ist der zeitliche Verlauf des expiratorischen Atemminutenvolumens für alle Gruppen vergleichend dargestellt. Tiere, die beatmet wurden, sind nicht berücksichtigt. Das Minutenvolumen war zu allen Zeitpunkten in Gruppen mit Fentanyl-DTI niedriger als mit Dexmedetomidin-DTI, dieser Unterschied war zum Teil signifikant. Ein Anstieg des Atemminutenvolumens nach Beginn des chirurgischen Eingriffs war in allen Gruppen zu beobachten, jedoch nicht in allen Gruppen signifikant.

Tab. 4.4.5.2 Zeitlicher Verlauf des expiratorischen Atemminutenvolumens im Gruppenvergleich. Angaben in $l\ kg^{-1}\ min^{-1}$ als Mittelwert \pm Standardabweichung, FM = Fentanyl mit Regionalanästhesie, FO = Fentanyl ohne Regionalanästhesie, DM = Dexmedetomidin mit Regionalanästhesie, DO = Dexmedetomidin ohne Regionalanästhesie, sign. Unterschied zum Zeitpunkt T0 gekennzeichnet durch *, sign. Unterschied zwischen Gruppen gekennzeichnet durch gleiche Buchstaben

	T0	T5	T10	T15	T20	T25	T30	T35	T40	T45	T50	T55	T60	T65	T70
Gruppe FM	0,07 $\pm 0,03$	0,09 $\pm 0,04$	*0,09 $\pm 0,04$	*0,11 $\pm 0,04$	*0,11 $\pm 0,05$	0,08 $\pm 0,03$	0,08 $\pm 0,03$	0,09 $\pm 0,03$	0,09 $\pm 0,04$	0,09 $\pm 0,04$	0,09 $\pm 0,04$	0,08 $\pm 0,06$	0,08 $\pm 0,06$	0,08 $\pm 0,06$	0,08 $\pm 0,07$
Gruppe FO	0,08 $\pm 0,03$	0,09 $\pm 0,07$	0,10 $\pm 0,06$	0,12 $\pm 0,04$	0,11 $\pm 0,06$	0,12 $\pm 0,05$	0,09 $\pm 0,03$	0,08 $\pm 0,04$	0,07 $\pm 0,04$	0,08 $\pm 0,04$	0,07 $\pm 0,03$	0,08 $\pm 0,03$	0,07 $\pm 0,03$	0,07 $\pm 0,03$	0,07 $\pm 0,03$
Gruppe F	0,07 $\pm 0,03$	0,09 $\pm 0,05$	0,10 $\pm 0,05$	*0,12 $\pm 0,04$	*0,11 $\pm 0,05$	0,10 $\pm 0,04$	^a 0,08 $\pm 0,03$	^a 0,08 $\pm 0,03$	0,08 $\pm 0,04$	0,08 $\pm 0,04$	0,08 $\pm 0,03$	0,08 $\pm 0,03$	0,08 $\pm 0,03$	0,08 $\pm 0,04$	0,07 $\pm 0,04$
Gruppe DM	0,10 $\pm 0,04$	0,11 $\pm 0,03$	0,11 $\pm 0,04$	0,11 $\pm 0,04$	0,12 $\pm 0,05$	0,12 $\pm 0,05$	*0,12 $\pm 0,05$	*0,12 $\pm 0,05$	*0,11 $\pm 0,05$	*0,11 $\pm 0,05$	*0,12 $\pm 0,06$	*0,12 $\pm 0,06$	*0,12 $\pm 0,06$	*0,12 $\pm 0,06$	*0,12 $\pm 0,06$
Gruppe DO	0,13 $\pm 0,12$	0,17 $\pm 0,20$	0,17 $\pm 0,15$	0,17 $\pm 0,14$	0,15 $\pm 0,12$	0,15 $\pm 0,11$	0,16 $\pm 0,12$	0,16 $\pm 0,12$	0,16 $\pm 0,12$	0,16 $\pm 0,10$	0,15 $\pm 0,10$	0,10 $\pm 0,01$	*0,10 $\pm 0,01$	*0,10 $\pm 0,01$	*0,10 $\pm 0,02$
Gruppe D	0,11 $\pm 0,07$	0,13 $\pm 0,12$	0,13 $\pm 0,09$	0,13 $\pm 0,09$	0,13 $\pm 0,08$	0,13 $\pm 0,07$	^a *0,13 $\pm 0,07$	^a *0,13 $\pm 0,08$	*0,13 $\pm 0,08$	*0,13 $\pm 0,08$	*0,13 $\pm 0,08$	*0,11 $\pm 0,05$	*0,11 $\pm 0,05$	*0,11 $\pm 0,05$	*0,11 $\pm 0,05$

4.4.5.3. Endexpiratorischer CO_2 -Partialdruck

In Tab. 4.4.5.3 ist der zeitliche Verlauf des endexpiratorischen CO_2 -Partialdrucks für alle Gruppen vergleichend dargestellt. Tiere, die beatmet wurden, sind nicht berücksichtigt. In keiner Gruppe wurde nach OP-Beginn eine signifikante Änderung der CO_2 -Konzentration festgestellt. Die Patienten mit Fentanyl-DTI zeigten durchweg einen höheren $EtCO_2$ als Patienten mit Dexmedetomidin-DTI, dieser Unterschied war jedoch ohne statistische Signifikanz. Bei Patienten mit Fentanyl-DTI war der CO_2 -Partialdruck bei Ausbleiben einer Regionalanästhesie signifikant niedriger als bei Patienten, die zuvor eine Regionalanästhesie erhalten hatten.

Tab. 4.4.5.3 Zeitlicher Verlauf des expiratorischen CO_2 -Partialdrucks im Gruppenvergleich. Angaben in mmHg als Mittelwert \pm Standardabweichung, FM = Fentanyl mit Regionalanästhesie, FO = Fentanyl ohne Regionalanästhesie, DM = Dexmedetomidin mit Regionalanästhesie, DO = Dexmedetomidin ohne Regionalanästhesie, sign. Unterschied zum Zeitpunkt T0 gekennzeichnet durch *, sign. Unterschied zwischen Gruppen gekennzeichnet durch gleiche Buchstaben

	T0	T5	T10	T15	T20	T25	T30	T35	T40	T45	T50	T55	T60	T65	T70
Gruppe FM	^a 57 \pm 8	55 \pm 8	55 \pm 10	^a 54 \pm 9	53 \pm 8	54 \pm 7	^a 56 \pm 5	56 \pm 7	56 \pm 4	58 \pm 2	59 \pm 3	55 \pm 5	53 \pm 4	51 \pm 8	56 \pm 5
Gruppe FO	^a 47 \pm 3	47 \pm 8	45 \pm 9	^a 42 \pm 5	43 \pm 6	43 \pm 5	46 \pm 7	49 \pm 7	50 \pm 7	51 \pm 7	52 \pm 7	52 \pm 8	53 \pm 7	53 \pm 7	52 \pm 5
Gruppe F	52 \pm 8	51 \pm 9	51 \pm 11	49 \pm 9	49 \pm 9	49 \pm 8	^a 52 \pm 7	53 \pm 7	53 \pm 6	54 \pm 7	55 \pm 7	53 \pm 7	53 \pm 6	52 \pm 6	53 \pm 5
Gruppe DM	48 \pm 9	49 \pm 10	48 \pm 9	48 \pm 9	48 \pm 10	47 \pm 10	47 \pm 10	47 \pm 10	49 \pm 12	48 \pm 12	48 \pm 12	48 \pm 12	48 \pm 12	50 \pm 12	49 \pm 11
Gruppe DO	47 \pm 8	46 \pm 11	45 \pm 13	43 \pm 15	45 \pm 12	46 \pm 11	46 \pm 12	46 \pm 11	46 \pm 11	46 \pm 11	46 \pm 11	49 \pm 12	48 \pm 12	49 \pm 11	48 \pm 10
Gruppe D	48 \pm 8	48 \pm 10	47 \pm 10	46 \pm 11	47 \pm 11	47 \pm 10	47 \pm 10	47 \pm 10	48 \pm 11	47 \pm 11	47 \pm 11	48 \pm 11	48 \pm 11	49 \pm 11	49 \pm 10

4.4.6. Sauerstoffverbrauch

In Tab. 4.4.6.1 und Abb. 4.4.6.2 A bis E ist der zeitliche Verlauf des Sauerstoffverbrauchs für alle Gruppen vergleichend dargestellt. In den Gruppen mit Dexmedetomidin-DTI kam es eine halbe Stunde nach OP-Beginn zu einem signifikanten Anstieg des Sauerstoffverbrauchs. In Gruppe F zeigte sich zu einem Messzeitpunkt (T15) ein signifikanter Anstieg des Sauerstoffverbrauchs.

Tab. 4.4.6.1 Zeitlicher Verlauf des Sauerstoffverbrauchs im Gruppenvergleich. Angaben in ml min^{-1} als Mittelwert \pm Standardabweichung, FM = Fentanyl mit Regionalanästhesie, FO = Fentanyl ohne Regionalanästhesie, DM = Dexmedetomidin mit Regionalanästhesie, DO = Dexmedetomidin ohne Regionalanästhesie, sign. Unterschied zum Zeitpunkt T0 gekennzeichnet durch *, sign. Unterschied zwischen Gruppen gekennzeichnet durch gleiche Buchstaben

	T0	T5	T10	T15	T20	T25	T30	T35	T40	T45	T50	T55	T60	T65	T70
Gruppe FM	15,19 $\pm 8,30$	17,14 $\pm 7,02$	16,29 $\pm 5,76$	*21,14 $\pm 8,65$	17,61 $\pm 4,96$	17,27 $\pm 7,92$	15,64 $\pm 6,30$	15,28 $\pm 5,46$	15,56 $\pm 5,72$	15,42 $\pm 6,03$	15,82 $\pm 5,09$	17,13 $\pm 7,55$	19,70 $\pm 8,29$	15,02 $\pm 6,36$	^a 12,64 $\pm 4,79$
Gruppe FO	14,81 $\pm 5,71$	16,48 $\pm 8,67$	16,86 $\pm 6,77$	21,26 $\pm 2,23$	18,86 $\pm 4,13$	19,73 $\pm 2,11$	16,59 $\pm 3,52$	15,55 $\pm 4,78$	14,92 $\pm 4,74$	15,65 ^a $\pm 5,28$	15,22 ^a $\pm 4,50$	15,85 $\pm 4,56$	15,51 $\pm 2,82$	15,59 $\pm 4,06$	14,04 $\pm 2,69$
Gruppe F	15,05 $\pm 7,24$	16,86 $\pm 7,37$	16,50 $\pm 5,88$	*21,18 $\pm 7,03$	18,10 $\pm 4,52$	18,09 $\pm 6,56$	^a 15,95 $\pm 5,41$	^a 15,37 $\pm 5,07$	^a 15,29 $\pm 5,11$	^b 15,53 $\pm 5,35$	^b 15,52 $\pm 4,54$	^a 16,42 $\pm 5,68$	17,61 $\pm 6,24$	^a 15,34 $\pm 4,85$	^b 13,42 $\pm 3,58$
Gruppe DM	17,93 $\pm 5,01$	18,59 $\pm 4,11$	18,23 $\pm 5,20$	18,84 $\pm 5,20$	19,44 $\pm 5,48$	19,14 $\pm 4,90$	*20,11 $\pm 5,90$	*20,16 $\pm 5,83$	*20,57 $\pm 6,42$	*22,35 $\pm 6,18$	*22,60 $\pm 6,65$	*22,51 $\pm 6,38$	*23,04 $\pm 6,20$	*22,01 $\pm 6,82$	^a *22,99 $\pm 6,84$
Gruppe DO	19,50 $\pm 5,14$	20,76 $\pm 7,04$	21,89 $\pm 8,67$	21,62 $\pm 8,36$	21,89 $\pm 7,60$	22,59 $\pm 7,62$	23,22 $\pm 7,04$	23,65 $\pm 6,76$	*24,23 $\pm 7,83$	^a *24,57 $\pm 5,69$	^a *23,75 $\pm 5,46$	*21,02 $\pm 5,90$	*21,10 $\pm 6,16$	*22,10 $\pm 6,92$	*22,45 $\pm 7,93$
Gruppe D	18,45 $\pm 4,93$	19,36 $\pm 5,18$	19,45 $\pm 6,48$	19,77 $\pm 6,26$	*20,26 $\pm 6,10$	*20,29 $\pm 5,90$	^a *21,15 $\pm 6,23$	^a *21,32 $\pm 6,15$	^a *21,98 $\pm 6,92$	^b *23,28 $\pm 5,82$	^b *23,08 $\pm 5,94$	^a *22,06 $\pm 5,95$	*22,46 $\pm 5,91$	^a *22,04 $\pm 6,40$	^b *22,81 $\pm 6,71$

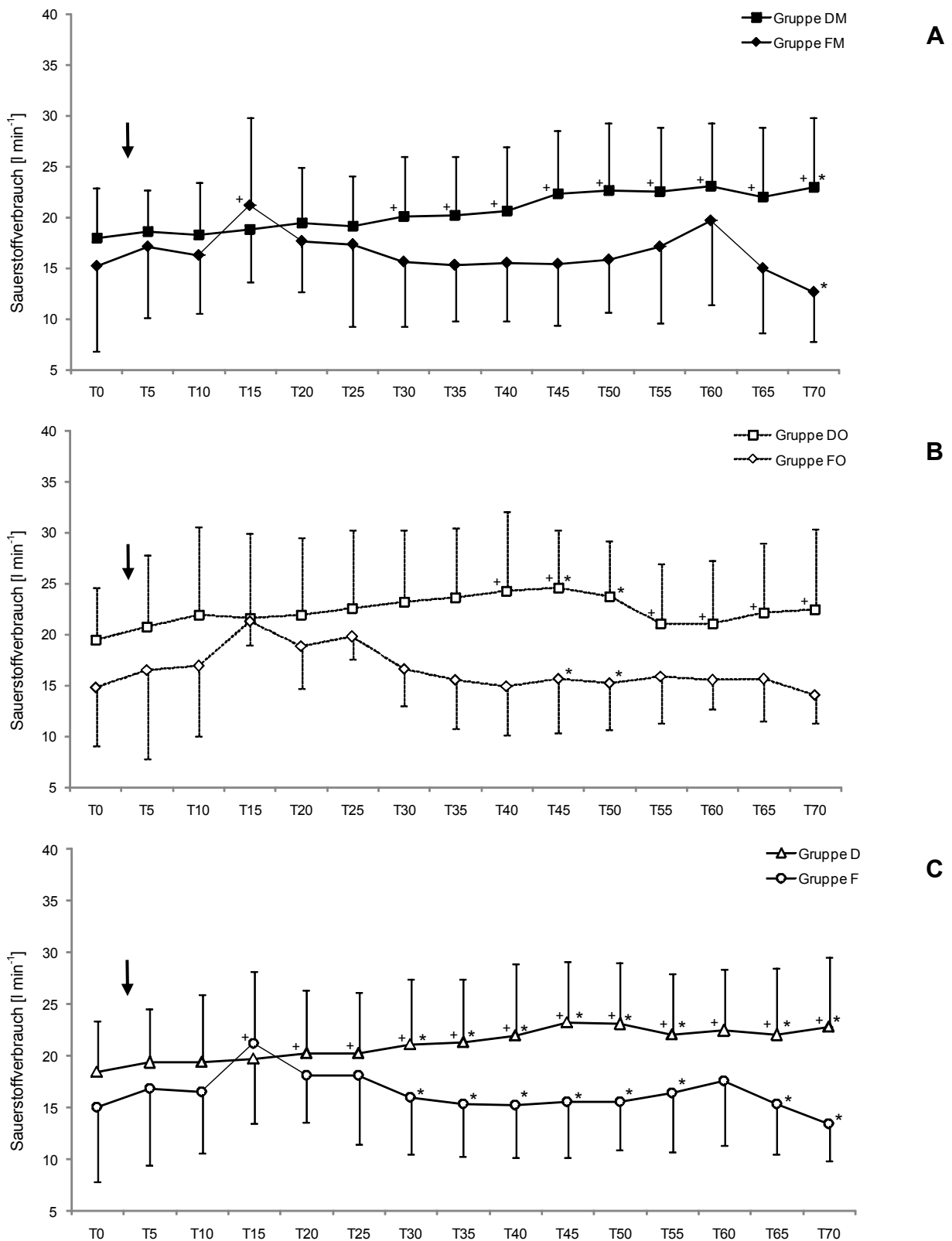


Abb. 4.4.6.2 Zeitlicher Verlauf des Sauerstoffverbrauchs im Gruppenvergleich. FM = Fentanyl mit Regionalanästhesie, DM = Dexmedetomidin mit Regionalanästhesie, FO = Fentanyl ohne Regionalanästhesie, DO = Dexmedetomidin ohne Regionalanästhesie, F = Fentanyl, D = Dexmedetomidin, sign. Unterschied zum Zeitpunkt T0 gekennzeichnet durch +, sign. Unterschied zwischen Gruppen gekennzeichnet durch *, OP-Beginn gekennzeichnet durch ↓

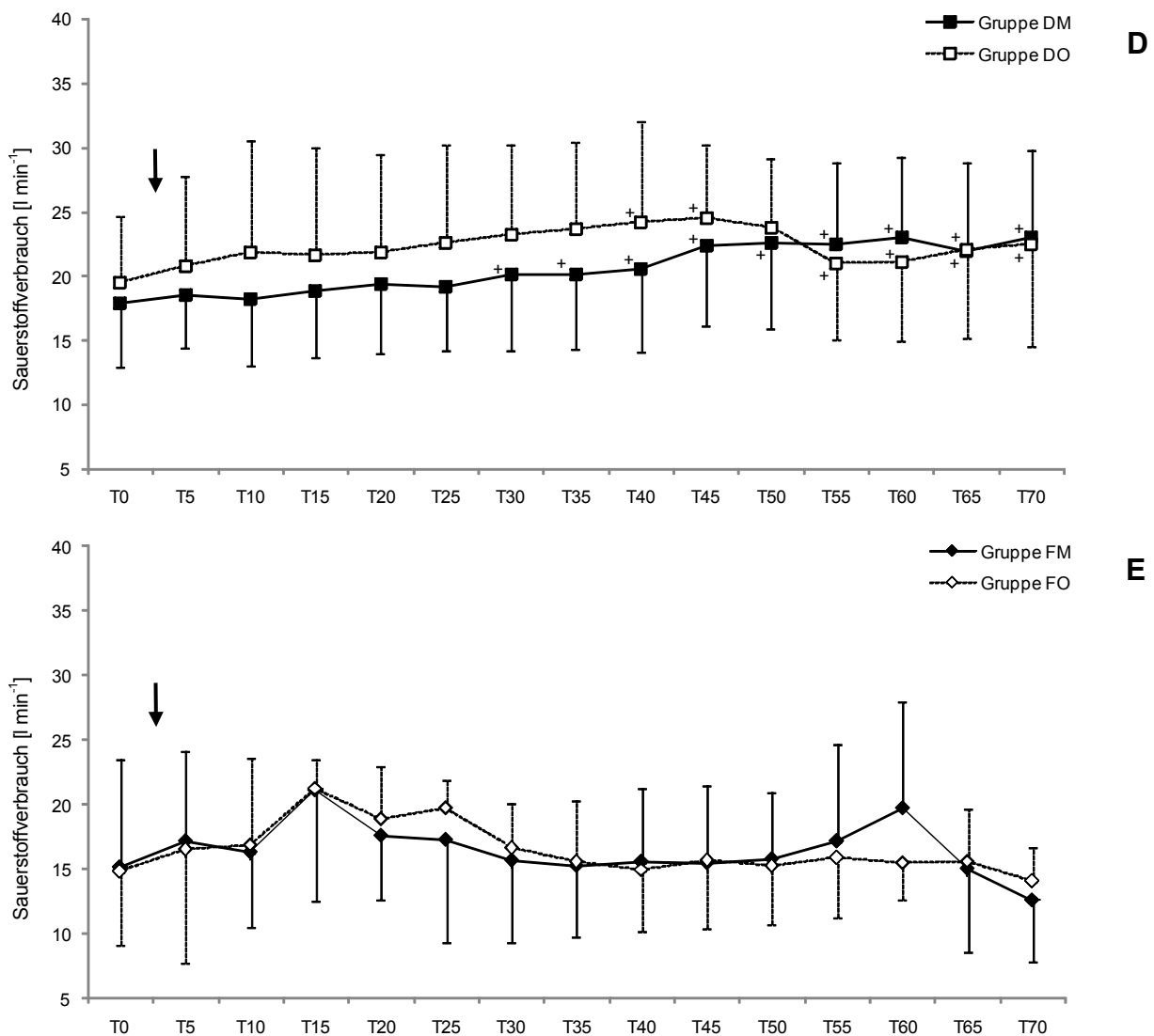


Abb. 4.4.6.2 Zeitlicher Verlauf des Sauerstoffverbrauchs im Gruppenvergleich. FM = Fentanyl mit Regionalanästhesie, DM = Dexmedetomidin mit Regionalanästhesie, FO = Fentanyl ohne Regionalanästhesie, DO = Dexmedetomidin ohne Regionalanästhesie, sign. Unterschied zum Zeitpunkt T0 gekennzeichnet durch +, sign. Unterschied zwischen Gruppen gekennzeichnet durch *, OP-Beginn gekennzeichnet durch ↓

4.4.7. Anästhesiedauer und Dauer des chirurgischen Eingriffs

Die Gesamtanästhesiedauer (Zeitspanne zwischen Intubation und Ende der Inhalationsanästhesie) lag in Gruppe F bei $135,5 \pm 36,3$ min und in Gruppe D bei $152,0 \pm 35,6$ min.

Der chirurgische Eingriff dauerte in Gruppe F $60,3 \pm 37,1$ min und in Gruppe D $58,4 \pm 26,0$ min. Das letzte Hautheft wurde im Mittel $82,2 \pm 33,1$ min (Gruppe FM) bzw. $87,8 \pm 28,4$ min (Gruppe DM) nach der Regionalanästhesie gesetzt.

Hinsichtlich dieser zeitlichen Abstände wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden (Abb. 4.4.7.1).

Tab. 4.4.7.1 Zeitliche Abstände zwischen Intubation, Regionalanästhesie, Hautschnitt, letztem Hautheft und Anästhesieende. Mittelwert \pm Standardabweichung (FM = Fentanyl mit Regionalanästhesie, DM = Dexmedetomidin mit Regionalanästhesie, FO = Fentanyl ohne Regionalanästhesie, DO = Dexmedetomidin ohne Regionalanästhesie)

	Gruppe FM	Gruppe DM	Gruppe FO	Gruppe DO
Zeit zwischen Intubation und Hautschnitt [min]	54,6 \pm 15,2	61,9 \pm 9,5	56,6 \pm 16,4	60,4 \pm 18,4
Zeit zwischen Regionalanästhesie und Hautschnitt [min]	29,8 \pm 10,1	30,9 \pm 8,3	-	-
Zeit zwischen Regionalanästhesie und letztem Hautheft [min]	82,2 \pm 33,1	87,8 \pm 28,4	-	-
Zeit zwischen Hautschnitt und letztem Hautheft [min]	52,4 \pm 36,2	56,9 \pm 27,2	76,0 \pm 37,4	61,4 \pm 26,1
Zeit zwischen Intubation und Anästhesieende [min]	132,7 \pm 29,5	154,6 \pm 40,4	161,2 \pm 37,7	146,8 \pm 26,6

4.5. Postanästhetischer Zeitraum

Nach Beendigung der Inhalationsanästhesie dauerte es in Gruppe F $7,4 \pm 4,8$ min und in Gruppe D $8,3 \pm 6,3$ min bis zum Eintreten des Schluckreflexes. Eine Katze aus Gruppe DM war erst nach 40 min extubationsfähig. Sie wurde nicht in die Berechnung einbezogen. Es handelte sich um eine Main Coon mit Tarsalgelenksluxation, bei der ansonsten keine Auffälligkeiten hinsichtlich der Anästhesiequalität bzw. -dauer bestanden. Diese Katze befand sich 2 h nach Beendigung der Anästhesie in Brustlage. Dieser Zeitraum wurde ebenfalls nicht mit in die Berechnung einbezogen.

Die Tiere in Gruppe F waren $59,7 \pm 19,9$ min nach Anästhesieende wieder fähig, selbstständig in Brustlage zu bleiben, die Tiere in Gruppe D $70,6 \pm 24,8$ min nach Anästhesieende.

Mit einer Ausnahme verlief die Aufwachphase bei allen Tieren ruhig und ohne Komplikationen. Ein Tier aus Gruppe FO zeigte während der Erholungsphase hochgradige Exzitationen. Es lief im Kreis, gab Lautäußerungen von sich und war durch Ansprechen oder Körperkontakt nicht zu beruhigen. Daraufhin wurden $0,2 \text{ mg kg}^{-1}$ Diazepam i.v. verabreicht, was zur Besserung des Zustandes führte.

Ein Tier der Gruppe DM verstarb 10 Stunden nach Ende der Anästhesie. Die Aufwachphase war zunächst komplikationslos verlaufen, 7 Stunden nach Extubation zeigte der Patient einen massiven Temperaturabfall und erschwerte Atmung. Der pathologische Untersuchungsbericht ergab einen Thrombus im rechten Ventrikel des Her-

zens. Da in der Anästhesie keine außergewöhnlichen Vorkommnisse aufgefallen waren, wurden die Daten dieses Patienten in die Auswertung einbezogen.

4.6. Auswertung der Laborparameter

Da ein Tier aus Gruppe DM 10 Stunden nach Anästhesieende verstarb und keine Blutentnahme zum Zeitpunkt t_3 möglich war, gilt zu diesen Messzeitpunkt für die Laborparameter der Gruppe DM $n = 9$.

4.6.1. Blutbild

In Tab. 4.6.1 sind die Parameter des Differentialblutbildes für alle Gruppen vergleichend dargestellt. Zum Zeitpunkt t_1 war bei den Gruppen F und D ein signifikanter Abfall von Erythrozytengehalt, Hämoglobin und Hämatokrit zu beobachten, welcher bei Messzeitpunkt t_3 nicht mehr vorhanden war. Das MPV war in Gruppe FM zu allen Messzeitpunkten signifikant niedriger als in Gruppe DM.

Tab. 4.6.1 Blutbild vor Anästhesie (t₁), nach Extubation (t₂) und 24 h nach Anästhesieende (t₃). Ergebnisse als Mittelwert ± Standardabweichung, FM = Fentanyl mit Regionalanästhesie, FO = Fentanyl ohne Regionalanästhesie, DM = Dexmedetomidin mit Regionalanästhesie, DO = Dexmedetomidin ohne Regionalanästhesie, sign. Unterschied zu t₁ gekennzeichnet durch *, sign. Unterschied zwischen Gruppen gekennzeichnet durch gleiche Buchstaben

	Leuko- zyten [$\cdot 10^3 \mu\text{l}^{-1}$]	Erythro- zyten [$10^6 \mu\text{l}^{-1}$]	Hämo- globin [g dl ⁻¹]	Häma- tokrit [%]	MCV [fl]	MCH [pg]	MCHC [g dl ⁻¹]	Thrombo- zyten [$10^3 \mu\text{l}^{-1}$]	MPV [fl]	Neutro- phile G. [%]	Lympho- zyten [%]
Gruppe FM											
t ₁	11,85 ±5,77	8,13 ±1,35	11,73 ±2,16	34,82 ±7,14	42,77 ±3,72	14,39 ±1,01	33,78 ±1,41	418,00 ±138,54	^a 11,24 ±1,09	69,40 ±14,58	25,54 ±14,91
t ₂	10,10 ±4,30	*6,44 ±1,51	*9,38 ±1,92	*28,05 ±6,20	43,76 ±4,30	14,68 ±1,49	33,53 ±1,02	384,20 ±169,47	^b 10,85 ±0,70	66,62 ±18,27	29,77 ±17,16
t ₃	15,71 ±10,80	7,04 ±1,27	10,31 ±1,61	29,35 ±4,94	43,33 ±3,98	14,73 ±1,30	34,08 ±1,18	382,10 ±158,22	^c 11,05 ±0,87	68,67 ±21,40	27,63 ±19,55
Gruppe FO											
t ₁	11,47 ±2,11	8,23 ±1,80	11,34 ±2,30	34,00 ±6,37	42,00 ±6,10	14,02 ±2,26	33,26 ±0,82	^a 449,40 ±86,79	13,44 ±2,95	59,85 ±6,16	28,60 ±10,15
t ₂	10,35 ±1,72	7,22 ±1,89	9,58 ±2,42	30,44 ±5,14	43,58 ±7,82	13,34 ±1,85	31,00 ±4,06	399,80 ±226,07	12,46 ±2,98	60,92 ±10,50	31,74 ±13,44
t ₃	13,50 ±4,59	8,29 ±1,80	11,40 ±1,80	34,62 ±5,53	42,64 ±6,73	14,12 ±2,43	33,10 ±1,02	380,00 ±69,72	13,14 ±3,22	68,78 ±18,49	23,70 ±16,12
Gruppe DM											
t ₁	13,33 ±5,95	7,92 ±1,80	11,16 ±2,52	33,51 ±7,97	42,35 ±2,47	14,12 ±1,05	^a 33,35 ±0,90	371,40 ±207,98	^a 14,33 ±2,81	62,54 ±14,08	30,02 ±13,03
t ₂	9,05 ±4,70	*5,79 ±1,65	*8,12 ±2,39	*24,03 ±7,11	41,60 ±2,50	14,04 ±0,99	33,69 ±1,18	385,90 ±178,44	^b 13,69 ±2,90	61,52 ±17,15	32,46 ±16,52
t ₃	13,81 ±8,95	7,85 ±1,76	11,14 ±2,58	33,27 ±7,68	42,21 ±2,48	14,22 ±1,17	33,60 ±1,18	444,11 ±209,89	^c 13,20 ±2,63	58,95 ±18,81	34,68 ±20,51
Gruppe DO											
t ₁	12,95 ±4,26	8,35 ±1,40	12,20 ±1,91	35,14 ±5,12	42,30 ±2,48	14,62 ±0,53	^a 34,60 ±1,15	^a 315,00 82,70	12,88 ±3,13	66,56 ±24,55	29,16 ±22,99
t ₂	8,65 ±3,61	7,36 ±1,84	10,48 ±2,52	30,56 ±6,82	41,76 ±2,14	14,26 ±0,27	34,20 ±1,64	341,20 ±66,35	12,44 ±1,47	56,06 ±20,77	39,70 ±18,80
t ₃	10,66 ±2,96	7,58 ±1,49	11,24 ±2,54	32,80 ±7,65	42,92 ±2,95	14,80 ±0,71	34,46 ±1,15	376,80 ±250,51	13,82 ±2,55	64,08 ±14,26	30,08 ±13,28
Gruppe F											
t ₁	11,72 ±4,77	8,16 ±1,45	11,60 ±2,13	34,55 ±6,67	42,51 ±4,44	14,27 ±1,47	33,61 ±1,24	428,47 ±121,35	11,97 ±2,10	66,67 ±13,26	26,41 ±13,41
t ₂	10,18 ±3,57	*6,70 ±1,62	*9,45 ±2,01	*28,85 ±5,80	43,70 ±5,42	14,23 ±1,68	32,69 ±2,63	389,40 ±182,00	^d 11,39 ±1,86	64,72 ±15,93	30,43 ±15,55
t ₃	14,97 ±9,06	7,46 ±1,52	10,67 ±1,67	31,11 ±5,57	43,10 ±4,82	14,53 ±1,69	33,76 ±1,19	381,40 ±132,22	11,75 ±2,12	68,71 ±19,67	26,23 ±17,86
Gruppe D											
t ₁	13,20 ±5,29	8,06 ±1,64	11,51 ±2,32	34,05 ±7,00	42,33 ±2,38	14,29 ±0,92	33,77 ±1,13	352,60 ±174,69	13,85 ±2,89	63,88 ±17,42	29,73 ±16,13
t ₂	8,92 ±4,24	*6,31 ±1,82	*8,91 ±2,61	*26,21 ±7,48	41,65 ±2,31	14,11 ±0,81	33,86 ±1,31	371,00 ±149,01	^d 13,27 ±2,53	59,70 ±17,87	34,87 ±17,00
t ₃	12,68 ±7,38	7,75 ±1,62	11,18 ±2,47	33,10 ±7,37	42,46 ±2,57	14,43 ±1,04	33,91 ±1,20	381,40 ±132,22	13,42 ±2,52	60,92 ±16,76	32,91 ±17,60

4.6.2. Klinische Chemie

In Tab. 4.6.2 sind die Parameter der klinischen Chemie für alle Gruppen vergleichend dargestellt. Zum Zeitpunkt t_2 wurde bei allen Tieren ein Abfall der Laktatkonzentration festgestellt, welcher mit Ausnahme der Gruppe FO in allen Gruppen signifikant war. Patienten, die eine Dexmedetomidin-DTI erhalten hatten, zeigten zum Messzeitpunkt t_2 einen signifikanten Anstieg der Glukosekonzentration im Plasma. Zum Messzeitpunkt t_3 wurden keine signifikanten Abweichungen der Laktat- und Glukosekonzentration im Vergleich zum präanästhetischen Wert beobachtet.

Bei den Leberenzymen wurde zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Änderung festgestellt.

In Gruppe FM zeigte sich 24 h nach Anästhesieende ein signifikant niedrigerer Harnstoffgehalt im Plasma als zum Zeitpunkt t_1 .

In Gruppe FO stieg die Cortisolkonzentration nach der Anästhesie signifikant an, normalisierte sich jedoch zum Zeitpunkt t_3 wieder.

Patienten mit Regionalanästhesie hatten zum Zeitpunkt t_2 einen signifikant niedrigeren Gesamteiweißgehalt als vor der Anästhesie.

4.6.3. Blutgase und Elektrolyte

In Tab. 4.6.3 sind die Blutgas- und Elektrolytwerte für alle Gruppen vergleichend dargestellt. In allen Gruppen war zum Zeitpunkt t_2 ein Abfall des pH-Werts und ein Anstieg des $p\text{CO}_2$ festzustellen. Diese Veränderungen waren in den Gruppen mit Regionalanästhesie signifikant und bei Patienten mit Fentanyl-DTI signifikant stärker ausgeprägt als mit Dexmedetomidin-DTI.

In allen Gruppen kam es zum Zeitpunkt t_2 zu einem Anstieg des Bikarbonatgehaltes (HCO_3^-), welcher in den Gruppen FM, DM und DO signifikant war.

Die Gruppe DM zeigte unmittelbar nach Extubation einen signifikanten Abfall der Natriumkonzentration sowie einen signifikanten Anstieg der Kaliumkonzentration. Beide Veränderungen hatten sich 24 Stunden später normalisiert.

Tab. 4.6.2 Werte der klinischen Chemie vor Anästhesie (t₁), nach Extubation (t₂) und 24 h nach Anästhesieende (t₃). Ergebnisse als Mittelwert ± Standardabweichung, FM = Fentanyl mit Regionalanästhesie, FO = Fentanyl ohne Regionalanästhesie, DM = Dexmedetomidin mit Regionalanästhesie, DO = Dexmedetomidin ohne Regionalanästhesie, sign. Unterschied zu t₁ gekennzeichnet durch *, sign. Unterschied zwischen Gruppen gekennzeichnet durch gleiche Buchstaben

	Laktat [mmol l ⁻¹]	Glukose [mmHg]	ALT [mmHg]	GLDH [mmol l ⁻¹]	Harnstoff [mmol l ⁻¹]	Creatinin [mmol l ⁻¹]	Gesamteiweiß [mmol l ⁻¹]	Cortisol [mmol l ⁻¹]
Gruppe FM								
t ₁	3,04 ±1,38	^a 135,90 ±36,48	39,80 ±31,23	1,62 ±0,92	40,10 ±8,41	0,91 ±0,41	6,83 ±0,93	133,56 ±89,74
t ₂	*0,82 ±0,32	^b 126,50 ±35,06	35,20 ±27,86	1,39 ±0,67	39,40 ±9,91	0,96 ±0,45	*5,80 ±0,89	156,30 ±54,27
t ₃	2,33 ±2,17	138,20 ±38,02	39,80 ±27,82	1,38 ±0,46	^{a, b} *30,50 ±5,13	0,81 ±0,25	6,51 ±0,61	124,82 ±70,10
Gruppe FO								
t ₁	2,76 ±1,05	^a 92,40 ±16,65	19,6 ±8,59	1,38 ±0,23	48,20 ±11,78	1,03 ±0,21	6,74 ±0,83	118,03 ±59,85
t ₂	1,07 ±0,89	^c 108,20 ±27,82	21,00 ±8,75	1,48 ±0,54	46,80 ±8,44	1,07 ±0,18	6,32 ±0,82	^{a, *} 219,84 ±79,36
t ₃	2,78 ±1,61	121,20 ±35,79	26,20 ±5,81	1,92 ±0,67	^b 41,40 ±8,71	0,90 ±0,34	6,69 ±0,90	135,58 ±46,01
Gruppe DM								
t ₁	2,3 ±0,97	127,70 ±46,48	32,10 ±33,06	1,52 ±0,69	44,20 ±11,90	1,03 ±0,34	6,92 ±0,77	127,27 ±83,72
t ₂	*1,1 ±0,31	^{b, *} 265,00 ±122,83	32,20 ±33,10	1,46 ±0,63	48,50 ±13,55	1,12 ±0,50	^{a, *} 5,75 ±0,62	128,21 ±138,85
t ₃	2,38 ±0,78	129,78 ±44,68	33,33 ±29,60	1,90 ±0,68	^a 42,98 ±10,91	1,12 ±0,46	6,67 ±0,76	89,64 ±84,92
Gruppe DO								
t ₁	2,53 ±1,59	105,60 ±25,23	55,18 ±77,93	1,22 ±0,68	48,00 ±7,48	1,01 ±0,31	7,72 ±1,29	77,42 ±37,93
t ₂	*0,93 ±0,31	^{c, *} 189,00 ±63,04	44,26 ±55,71	1,30 ±0,85	47,60 ±11,37	1,18 ±0,41	^a 6,76 ±0,68	^a 98,17 ±52,53
t ₃	1,94 ±0,46	138,40 ±36,77	53,68 ±67,94	1,34 ±0,68	39,60 ±11,57	0,94 ±0,20	7,54 ±0,71	114,88 ±95,74
Gruppe F								
t ₁	3,02 ±1,25	121,40 ±37,22	33,07 ±27,30	1,54 ±0,75	42,80 ±10,04	0,95 ±0,35	6,80 ±0,87	128,39 ±79,11
t ₂	*0,91 ±0,55	^d 120,40 ±33,03	30,47 ±23,85	1,42 ±0,62	41,87 ±9,83	1,00 ±0,38	*5,98 ±0,88	177,48 ±68,22
t ₃	2,48 ±1,96	132,53 ±36,93	35,37 ±23,47	1,56 ±0,58	*34,13 ±8,18	0,84 ±0,27	6,57 ±0,69	128,40 61,57
Gruppe D								
t ₁	2,38 ±1,15	120,33 ±41,07	39,79 ±50,65	1,42 ±0,68	45,47 ±10,51	1,02 ±0,32	7,18 ±1,01	110,65 ±74,22
t ₂	*1,05 ±0,31	^{d, *} 239,67 ±110,50	36,33 ±40,32	1,41 ±0,68	48,20 ±12,46	1,14 ±0,46	*6,09 ±0,79	118,20 ±115,75
t ₃	2,22 ±0,70	132,86 ±40,78	40,60 ±45,41	1,70 ±0,71	41,71 ±10,82	1,05 ±0,39	6,98 ±0,84	98,65 ±86,11

Tab. 4.6.3 Blutgas- und Elektrolytwerte vor Anästhesie (t₁), nach Extubation (t₂) und 24 h nach Anästhesieende (t₃). Ergebnisse als Mittelwert ± Standardabweichung, FM = Fentanyl mit Regionalanästhesie, FO = Fentanyl ohne Regionalanästhesie, DM = Dexmedetomidin mit Regionalanästhesie, DO = Dexmedetomidin ohne Regionalanästhesie, sign. Unterschied zu t₁ gekennzeichnet durch *, sign. Unterschied zwischen Gruppen gekennzeichnet durch gleiche Buchstaben

	pH-Wert	pCO ₂ [mmHg]	pO ₂ [mmHg]	HCO ₃ ⁻ [mmol l ⁻¹]	BE [mmol l ⁻¹]	Na ⁺ [mmol l ⁻¹]	K ⁺ [mmol l ⁻¹]	Ca ⁺⁺ [mmol l ⁻¹]
Gruppe FM								
t ₁	7,348 ±0,046	34,72 ±4,76	53,45 ±11,64	18,60 ±1,90	-6,23 ±2,19	148,02 ±1,61	4,11 ±0,61	1,19 ±0,05
t ₂	^{a,*} 7,243 ±0,039	^{a,*} 51,05 ±6,59	^a 61,12 ±16,35	[*] 21,44 ±1,75	-6,26 ±1,62	147,14 ±2,14	4,79 ±0,95	1,22 ±0,07
t ₃	7,341 ±0,040	36,78 ±4,29	45,55 ±14,14	19,39 ±1,61	-5,61 ±1,60	147,20 ±1,52	3,98 ±0,47	1,15 ±0,08
Gruppe FO								
t ₁	7,318 ±0,067	38,36 ±7,45	47,86 ±8,03	18,98 ±1,39	-6,62 ±1,47	149,64 ±1,96	4,04 ±0,64	^a 1,22 ±0,03
t ₂	7,255 ±0,031	[*] 47,72 ±4,33	61,06 ±20,47	20,66 ±1,20	^a -6,62 ±1,20	148,86 ±4,32	4,80 ±0,82	1,19 ±0,08
t ₃	7,355 ±0,064	34,86 ±3,48	46,58 ±12,22	19,00 ±1,48	-5,68 ±2,54	150,38 ±4,97	3,90 ±0,26	^b 1,19 ±0,07
Gruppe DM								
t ₁	7,348 ±0,040	35,26 ±4,69	46,99 ±12,62	18,81 ±1,46	-5,92 ±1,20	149,15 ±3,08	4,01 ±0,44	1,19 ±0,08
t ₂	^{a,*} 7,283 ±0,025	^{a,*} 44,30 ±3,45	^a 47,97 ±5,93	^{a,*} 20,47 ±1,35	^b -6,09 ±1,32	[*] 145,84 ±1,73	[*] 5,03 ±0,83	1,22 ±0,09
t ₃	7,338 ±0,044	36,73 ±2,52	41,24 ±7,98	19,36 ±1,83	-5,71 ±2,34	149,07 ±3,11	4,16 ±0,35	1,16 ±0,10
Gruppe DO								
t ₁	7,372 ±0,042	34,38 ±3,52	49,50 ±9,96	19,44 ±0,87	-4,88 ±1,26	148,92 ±2,90	3,88 ±0,40	^a 1,11 ±0,07
t ₂	7,305 ±0,044	[*] 45,78 ±6,70	47,66 ±12,20	^{a,*} 22,14 ±1,46	^{a,b} -4,30 ±1,16	145,84 ±1,62	5,38 ±1,59	1,15 ±0,08
t ₃	7,360 ±0,046	35,48 ±3,83	44,78 ±7,09	20,38 ±1,31	-4,22 ±2,19	146,32 ±2,11	3,81 ±0,10	^b 1,09 ±0,06
Gruppe F								
t ₁	7,338 ±0,053	35,93 ±5,79	51,59 ±10,63	18,73 ±1,71	-6,38 ±1,46	148,56 ±1,84	4,09 ±0,59	1,20 ±0,05
t ₂	^{b,*} 7,247 ±0,036	^{b,*} 49,94 ±5,99	^b 61,10 ±17,08	[*] 21,18 ±1,59	-5,63 ±1,87	^a 147,71 ±3,00	[*] 4,79 ±0,88	1,21 ±0,07
t ₃	7,346 ±0,048	36,14 ±4,02	45,89 ±13,10	19,26 ±1,52	148,56 ±1,84	148,26 ±3,31	3,95 ±0,40	1,16 ±0,08
Gruppe D								
t ₁	7,356 ±0,041	34,97 ±4,23	47,83 ±11,50	19,02 ±1,30	-5,57 ±1,28	149,07 ±2,92	3,97 ±0,42	1,17 ±0,08
t ₂	^{b,*} 7,290 ±0,033	^{b,*} 44,79 ±4,58	^b 47,87 ±8,07	[*] 21,03 ±1,56	-5,49 ±1,51	^{a,*} 145,84 ±1,64	[*] 5,15 ±1,09	1,20 ±0,09
t ₃	7,346 ±0,044	36,29 ±2,97	42,51 ±7,60	19,72 ±1,69	-5,18 ±2,32	148,09 ±3,03	4,05 ±0,34	1,13 ±0,09

5. DISKUSSION

5.1. Prämedikation

Für Katzen stellen Festhalten und Manipulation im Zuge der Anästhesieeinleitung einen großen Stressfaktor dar. Daher wird an eine Prämedikation der Anspruch gestellt, einerseits einfach applizierbar zu sein und zum anderen die Patienten soweit zu sedieren, dass das Legen eines venösen Zugangs für die Anästhesieeinleitung stressfrei möglich ist.

Die Sedationsphase verlief bei allen Tieren ruhig und problemlos, kein Tier reagierte nach der intramuskulären Prämedikation noch auf Ansprechen oder Manipulation. Es zeigte sich, dass bei 80 % der Patienten nach intramuskulärer Injektion von Dexmedetomidin in Kombination mit Ketamin und Midazolam innerhalb von 20 min der Schluckreflex ausfiel und somit eine Intubation ohne zusätzliche intravenöse Propofol-Einleitung möglich war. Dexmedetomidin reduziert die zur Intubation nötige Propofol-Dosis erheblich (MENDES et al. 2003). Nach intramuskulärer Applikation von Dosen zwischen 10 und 50 $\mu\text{g kg}^{-1}$ Medetomidin in Kombination mit 1 bis 3 mg kg^{-1} Ketamin und 0,3 mg kg^{-1} Midazolam sind 67 % der Katzen ohne zusätzliches Lokalanästhetikum intubationsfähig (EBNER et al. 2007). Lidocain-Spray wurde in der vorliegenden Studie verwendet, um die Gefahr von Larynxspasmen zu reduzieren. Es gehört zur Standardvorgehensweise der Klinik bei der Intubation von Katzen. Zudem wurde eine höhere Ketamin-Dosis verwendet, wodurch ein höherer Anteil der Tiere direkt intubationsfähig war.

In der vorliegenden Untersuchung wurde mit 10 μg 0,25 m^{-2} KOF bzw. ca. 2,5 $\mu\text{g kg}^{-1}$ eine sehr niedrige Dosis für Dexmedetomidin gewählt. Dies zeigt, dass eine sehr geringe, den Kreislauf wenig belastende Dosis Dexmedetomidin für die Anästhesieprämedikation ausreicht, wenn eine entsprechende Kombination mit Ketamin und Midazolam erfolgt.

Nach intramuskulärer Injektion von Fentanyl waren die Tiere nur selten unmittelbar intubationsfähig, in 80 % der Fälle war eine zusätzliche Propofol-Gabe nötig. Dies erforderte einen venösen Zugang, bevor die eigentliche Anästhesie eingeleitet werden

konnte. In dieser Untersuchung war der Venenkatheter bereits vor der Sedation im Zuge der Blutentnahme zum Zeitpunkt t_0 gelegt worden. Der Sedationsgrad nach der intramuskulären Injektion hätte jedoch auch in Gruppe F für das Einbringen eines Venenkatheters ausgereicht. Insofern ist auch die Kombination von Fentanyl, Ketamin und Midazolam zur intramuskulären Prämedikation geeignet.

Die Anwendung von Fentanyl als intramuskuläre Prämedikation ist nicht gängige Praxis, in der Literatur finden sich nur wenige Angaben. In einer Studie mit Katzen setzte die Wirkung nach intramuskulärer Mischinjektion von $20 \mu\text{g kg}^{-1}$ Fentanyl, 1 mg kg^{-1} Midazolam und 20 mg kg^{-1} Ketamin nach 4,5 min ein, was sich im Reaktionsverlust auf kutane Stimulation mit einer Klemme äußerte (CRUZ et al. 2000). Intubiert wurden die Tiere in dieser Studie jedoch nicht. Im Vordergrund der Wirkungen von Fentanyl bei nicht prämedizierten Katzen stehen statt sedativer Effekte wie bei α_2 -Agonisten eher Euphorie, Schnurren und Treteln (ROBERTSON et al. 2005). Die hypnotische Komponente von Fentanyl ist demzufolge geringer als bei Dexmedetomidin. Insofern ist es überraschend, dass immerhin 20 % der Katzen in dieser Studie ohne zusätzliche Propofol-Einleitung intubiert werden konnten.

5.2. Vitalparameter während der Anästhesie

5.2.1. Kardiovaskuläre Parameter

5.2.1.1. Herzfrequenz

In der vorliegenden Arbeit wurde zu Beginn des chirurgischen Eingriffs ein Anstieg der Herzfrequenz beobachtet. Besonders deutlich war dieser Anstieg bei Patienten mit Fentanyl-DTI, die zuvor keine Regionalanästhesie erhalten hatten. Durch Stimulation medullärer vagaler Kerne verlangsamt Fentanyl die Herzfrequenz (LAUBIE et al. 1977). Bei einem noxischen Stimulus, wie z.B. einem chirurgischen Reiz, kann der durch die Aktivierung des Sympathikus bedingte Anstieg von Katecholaminen jedoch die Herzfrequenz erhöhen (THURMON et al. 1996a). Es finden sich nur wenige Berichte über die klinische Anwendung von Fentanyl-Infusionen. In einer vergleichbaren Studie an Katzen, die unter Isofluran-Fentanyl-Anästhesie orthopädischen Eingriffen

unterzogen wurden, stieg die Herzfrequenz während der Phasen intensiver chirurgischer Stimulation (z.B. Knochenreposition, Bohren) um 25 % an (LIEHMANN et al. 2006). Eine Vertiefung der Anästhesie durch Erhöhung des Isoflurangehaltes führte auch hier zur Normalisierung der Herzfrequenz.

Da die Herzfrequenz als ein Indikator für unzureichende Anästhesietiefe und Analgesie gilt, war das Anästhesieregime der vorliegenden Studie so konzipiert, dass auf einen Herzfrequenzanstieg mit einer Erhöhung des Isoflurangehaltes im Beatmungsgemisch reagiert wurde. Dies führte zur Vertiefung der Anästhesie und zum Abfall der Herzfrequenz 30 Minuten nach OP-Beginn. Diese Beobachtung ist mit denen der oben genannten Studie vergleichbar.

Patienten mit Dexmedetomidin-DTI, die zuvor eine Regionalanästhesie erhalten hatten, zeigten keine signifikante Änderung der Herzfrequenz während des chirurgischen Eingriffs. Bei Verzicht auf eine Regionalanästhesie änderte sich die Herzfrequenz nicht unmittelbar bei Beginn der chirurgischen Stimulation, sondern stieg erst in der zweiten OP-Hälfte signifikant an, wobei die Mittelwerte beider Vergleichswerte dennoch eng beieinander lagen ($T_0 = 124 \pm 17 \text{ min}^{-1}$ vs. $T_{45} = 136 \pm 13 \text{ min}^{-1}$). Dieser Anstieg wird demnach als rein rechnerisch betrachtet und auf die niedrige Patientenzahl zurückgeführt, denn generell änderte sich die Herzfrequenz nur minimal. Dieses Bild einer sehr gleichmäßigen Herzfrequenz auch unterhalb der chirurgischen Manipulation wurde bereits in früheren Studien beobachtet (SILVA FDO et al. 2007). Dexmedetomidin führt bereits bei niedrigen Plasmakonzentrationen zu einem markanten Abfall der Herzfrequenz (KUUSELA et al. 2000). Dieser ist zunächst eine Reaktion auf den anfänglichen Blutdruckanstieg, der eine Folge der durch Stimulation peripherer α_2 -Rezeptoren verursachten Vasokonstriktion ist. Später wird die Bradykardie hauptsächlich durch zentrale α_2 -Rezeptoren vermittelt (SAVOLA u. VIRTANEN 1991). Da die hämodynamischen Effekte von α_2 -Agonisten dosisabhängig sind, wurde in dieser Studie eine sehr geringe Dosierung gewählt, um kardiovaskuläre Nebenwirkungen möglichst gering zu halten. In der vorliegenden Arbeit wurde keine Bradykardie beobachtet, was vermutlich auf die niedrige Infusionsrate zurückzuführen ist.

5.2.1.2. *Blutdruck*

In keiner Gruppe traten nach Beginn des chirurgischen Eingriffs signifikante Änderungen des systolischen Blutdrucks auf, jedoch war er bereits in der präoperativen Anästhesiephase relativ stark abgefallen. Bei den Tieren mit Fentanyl-DTI lag der Blutdruck signifikant höher als mit Dexmedetomidin-DTI.

Sowohl Opioide als auch α_2 -Agonisten sind bekannt für ihre blutdrucksenkende Wirkung. Fentanyl führt durch Steigerung des Vagotonus im Nucleus ambiguus der Medulla oblongata zu einem Abfall des Blutdrucks (LAUBIE et al. 1977). Bei α_2 -Agonisten steigt der Blutdruck infolge einer durch vaskuläre α_2 -Rezeptoren bedingten Vasokonstriktion zunächst an. Abhängig von der applizierten Dosis und der erreichten Plasmaspiegel dominieren im weiteren Verlauf jedoch zentrale sympatholytische Effekte der α_2 -Rezeptoren im Locus coeruleus und führen zu Hypotension (SINCLAIR 2003).

Bei der Bewertung des Blutdrucks ist auf die angewandte Messmethode Rücksicht zu nehmen. In experimentellen Studien stellt die direkte Blutdruckmessung mithilfe eines Katheters in einer peripheren Arterie aufgrund ihrer Genauigkeit und kontinuierlichen Erfassung die Methode der Wahl dar. Für die Blutdruckmessung mit einer Doppler-Ultraschographie-Sonde, welche nur den systolischen Druck ermittelt, wurde sich in dieser Studie entschieden, da sie für den Patienten eine schonende da nicht invasive Alternative zur arteriellen Messung darstellt, praktisch einfach durchzuführen ist und bei der Katze eng korreliert mit direkt arteriell gemessenen Werten (BINNS et al. 1995). Wie jedoch frühere Studien zeigen, wird der tatsächliche arterielle Blutdruck, wie er durch direkte Messung in der A. femoralis ermittelt wird, durch die Doppler-Messtechnik unterschätzt. Teilweise wurde beobachtet, dass der Wert des Dopplers enger mit dem mittleren als dem systolischen Blutdruck korreliert ist (CAULKETT et al. 1998). Diesbezüglich wird eine Korrektur des gemessenen systolischen Blutdrucks um +14 mmHg vorgeschlagen (GRANDY et al. 1992). Ein gemessener SAD von > 80 mmHg wird klinisch als akzeptabel angesehen, um eine adäquate Gewebperfusion aufrechtzuerhalten.

Unter Berücksichtigung der verwendeten Messmethode lagen die Blutdruckwerte in der vorliegenden Studie in einem klinisch akzeptablen Bereich. Dazu trugen vermutlich

der chirurgische Stimulus, die prophylaktisch zugeführte Infusionsmenge und die geringe Dosierung der Medikamente bei.

5.2.2. Körpertemperatur

Unter der Anästhesie kam es zu einem Abfall der Körpertemperatur. In den Einzelgruppen zeigte dieser Abfall zunächst keine statistische Signifikanz, was eventuell auf der bereits niedrigen Vergleichstemperatur zum Zeitpunkt T0 beruht. Bei Erhöhung der Patientenzahlen durch Zusammenfassung der Gruppen mit und ohne Regionalanästhesie wurde jedoch bei Tieren mit Fentanyl-DTI ein signifikanter Temperaturabfall gezeigt.

Ungeachtet statistischer Signifikanzen ist ein Abfall der Körpertemperatur für den Patienten als kritisch anzusehen, da er zu verzögerter Erholung und längerem Nachschlaf führt (LENHARDT et al. 1997). Zudem werden das Wundinfektionsrisiko und die Gefahr von Blutungen infolge Koagulopathien erhöht (KURZ et al. 1996; SCHMIED et al. 1996).

Intraoperative Hypothermie hängt von verschiedenen Faktoren wie Anästhesiedauer, Umgebungstemperatur, Alter, Körpergewicht und Größe des OP-Feldes ab (CRUZ et al. 2000). In der vorliegenden Studie wurde sich um größtmögliche Unterkühlungsprophylaxe bemüht, indem die Tiere auf ein warmes Gelkissen gelagert und während des chirurgischen Eingriffs mit einer Heißluftwärmedecke und einer Isolierfolie bedeckt wurden. Das Abdecken war aus technischen Gründen nur eingeschränkt möglich, sodass beispielsweise bei Operationen am Femur die komplette Hintergliedmaße frei lag und Körperwärme über einen großen Bereich verloren ging.

Opioide führen über die Stimulation von κ -Rezeptoren in Thermoregulationszentren des Großhirns zum Abfall der Körpertemperatur (SATOH u. MINAMI 1995). Allerdings wird bei Katzen oft auch ein Anstieg der Körpertemperatur beobachtet, welcher mit einer Opioid-vermittelten Muskelrigidität begründet wird (ILKIW et al. 1997).

Bei α_2 -Agonisten wird der Temperaturabfall durch Hemmung noradrenerger Rezeptoren im Hypothalamus vermittelt (MACDONALD et al. 1988). Der in dieser Studie beobachtete mäßige Abfall der Körpertemperatur bei Patienten mit Dexmedetomidin-DTI

könnte dadurch bedingt sein, dass die α_2 -vermittelte Vasokonstriktion einem Auskühlen des Patienten entgegenwirkt.

5.2.3. Sauerstoffsättigung

Bei Patienten mit Dexmedetomidin-DTI wurde eine signifikant niedrigere Sauerstoffsättigung beobachtet als bei den Tieren mit Fentanyl-DTI. Möglicherweise ist dies auf den vasokonstriktorisches Effekt der Stimulation peripherer α_2 -Rezeptoren zurückzuführen, welcher aufgrund eines abgeschwächten Pulssignals die Messung des Pulsoximeters beeinträchtigen kann.

Die Sauerstoffsättigung sank zu keinem Zeitpunkt unter 94 %. Daher wurde trotz der statistischen Signifikanz weder hier noch durch die Blutgasanalyse eine klinisch relevante Hypoxämie festgestellt.

5.2.4. Isofluranbedarf

Mit Beginn des chirurgischen Eingriffs nahm der Isofluranbedarf in allen Gruppen deutlich zu. Am geringsten war dieser Anstieg bei Patienten mit Dexmedetomidin-DTI und Regionalanästhesie, am höchsten bei Patienten mit Dexmedetomidin-DTI ohne Regionalanästhesie.

Als Richtdosis eines Inhalationsanästhetikums kann die minimale alveoläre Konzentration, kurz MAC, verwendet werden, welche diejenige Konzentration des Gases in der Expirationsluft angibt, bei der 50 % der Patienten auf einen supramaximalen Stimulus nicht mehr reagieren (QUASHA et al. 1980). Sie führt also zu einer leichten Anästhesie, die für die Hälfte der Patienten nicht adäquat ist. Beim Menschen wurde nachgewiesen, dass für eine Unterdrückung der positiven Reaktion auf den Stimulus bei 95 % der Patienten 20 bis 40 % über der MAC liegende Konzentrationen notwendig sind (STEFFEY 1999). Bei einer Übertragung auf die Katze entspricht dies einer Isofluran-konzentration von etwa 2,0 Vol%.

In veterinärmedizinischen Studien wird der supramaximale Stimulus zur Ermittlung des MAC meist elektrisch oder durch eine Klemme erzeugt, die am Schwanzansatz arre-

tiert wird (LASTER et al. 1993). Als Reaktion wird eine deutliche gerichtete Muskelbewegung gewertet, meist von Kopf oder Gliedmaßen, nicht jedoch Husten, Schlucken oder Kauen (QUASHA et al. 1980). Die MAC wird für Isofluran bei der Katze mit 1,63 Vol% angegeben (STEFFEY u. HOWLAND 1977). Hierbei ist zu beachten, dass viele Faktoren die MAC beeinflussen. Dazu gehören Alter, Temperatur und Laborparameter wie Natrium- und Calciumgehalt, pH-Wert und Hämatokrit. Zentrale Depression und die gleichzeitige Verabreichung von Analgetika oder Hypnotika führen zu Anästhetikasparenden Effekten und damit zur Reduktion der MAC (QUASHA et al. 1980).

Insofern wurde in dieser Studie gezeigt, dass Patienten, die eine Fentanyl-DTI oder eine Dexmedetomidin-DTI in Kombination mit einer Regionalanästhesie erhielten, einen erniedrigten Isofluranbedarf hatten. Die durchschnittliche expiratorische Isoflurankonzentration lag in Gruppe FM bei $1,28 \pm 0,27$ Vol% und in Gruppe DM $1,20 \pm 0,17$ Vol%, was gegenüber der MAC einem um 22 % bzw. 26 % niedrigeren Isofluranbedarf entspricht.

Der Einsatz von Fentanyl als intraoperatives Analgetikum im Rahmen einer balancierten Anästhesie zählt gegenwärtig zu den gängigen Methoden in der Human- und Veterinärmedizin (BUFALARI et al. 2007). Seine Anästhetikum-sparenden Effekte wurden in zahlreichen Studien mit verschiedenen Spezies nachgewiesen, dazu gehören Katzen, Hunde und der Mensch (MCEWAN et al. 1993; LIEHMANN et al. 2006; BUFALARI et al. 2007). Katzen, die einem chirurgischen Eingriff unterzogen werden, zeigen bei gleichzeitiger Infusion von $10 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ Fentanyl einen Isofluranbedarf von 1,33 Vol% (LIEHMANN et al. 2006). Diese Ergebnisse sind identisch mit denen der vorliegenden Studie.

Dexmedetomidin als α_2 -Agonist mit besonderer analgetischer Potenz wurde bereits bei Hund und Mensch auf seine Anästhetikum-sparenden Effekte untersucht. Eine Studie an 49 Frauen zeigt eine MAC-Reduktion von bis zu 47 % bei einer Infusionsgeschwindigkeit von ca. $2 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ während einer Hysterektomie (AANTAA et al. 1997). Bei Hunden wird mit einer Infusionsrate von $3 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ ein 60% geringerer Isofluranbedarf erreicht (PASCOE et al. 2006; UILENREEF et al. 2008). Für die Katze finden sich bisher keine Studien, in denen die Anästhetikum-sparenden Eigenschaften einer Dexmedetomidin-Infusion unter Inhalationsanästhesie untersucht wurden. In der vorlie-

genden Arbeit wurde mit einer Dexmedetomidin-Dosierung von $32 \mu\text{g m}^{-2} \text{h}^{-1}$, welche bei einer Katze mit 4 kg Körpergewicht einer Infusionsrate von $2 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ entspricht, in Kombination mit einer Regionalanästhesie ein mittlerer Isofluranbedarf von 1,20 Vol% erreicht. Dies entspricht einer etwa 26%igen Reduktion des in der Literatur für die Katze angegebenen MAC-Wertes (STEFFEY u. HOWLAND 1977).

Wie in der vorliegenden Untersuchung gezeigt, ist die hier verwendete Dexmedetomidin-Dosis bei Verzicht auf eine Regionalanästhesie nicht ausreichend, um einen chirurgisch bedingten Anstieg von Herz- und Atemfrequenz bei gleichzeitig reduziertem Isofluranbedarf zu verhindern. Um das Anästhetikum-sparende Potential von Dexmedetomidin einzuschätzen, sind weitere Studien nötig, welche mit höheren Infusionsraten durchgeführt werden sollten. Die hier verwendeten $2 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ boten stabile hämodynamische Parameter in klinisch vertretbarem Rahmen. Ob dies bei einer Dosiserhöhung so bleibt, soll ebenfalls untersucht werden.

In der vorliegenden Arbeit wurde die vom Patienten benötigte Isoflurankonzentration anhand von Reflexen, Muskeltonus, Bewegungsreaktionen und kardiopulmonalen Parametern ermittelt. Da während des chirurgischen Eingriffs bei allen Tieren weder Reflexe noch Bewegungsreaktionen auftraten und der Tonus der Kiefermuskulatur stetig geringgradig vorhanden war, orientierte sich die Beurteilung primär an autonomen Reaktionen wie Herz- und Atemfrequenz sowie am Blutdruck. Dies stellt insofern eine Herausforderung dar, als dass mit Fentanyl und Dexmedetomidin zwei Medikamente verglichen wurden, die einerseits eine Reduktion der Atemfrequenz und andererseits einen Abfall der Herzfrequenz bewirken.

Einen weiteren kritischen Faktor stellt hier die Tatsache dar, dass die vorliegende Studie nicht verblindet durchgeführt wurde. Dies lies das Konzept jedoch aufgrund der Verwendung klinischer Patienten nicht zu.

5.2.5. Respiratorische Parameter

Im Vordergrund der Arbeit stand, die Patienten möglichst spontan atmen zu lassen, um die Praktikabilität beider Infusionen für den Einsatz in der tierärztlichen Praxis ohne

spezielle Beatmungsausrüstung zu testen. Daher wurde entschieden, die Tiere erst ab einem EtCO₂ von über 70 mmHg kontrolliert zu beatmen.

Um die Auswirkungen beider Medikamente auf die Atmung zu beobachten, wurden drei respiratorische Parameter untersucht und zwischen den Gruppen verglichen – Atemfrequenz, Atemminutenvolumen und endexpiratorischer CO₂-Partialdruck.

In den Gruppen mit Fentanyl-DTI mussten 6 von 15 Patienten aufgrund fehlender oder unzureichender Spontanatmung mit Ansteigen des EtCO₂ auf über 70 mmHg mechanisch beatmet werden, 2 dieser Tiere wurden während des gesamten chirurgischen Eingriffs beatmet. Dies zeigt, dass für die Anwendung einer Fentanyl-DTI die technischen Voraussetzungen für eine künstliche Beatmung gegeben sein müssen.

Die Atemfrequenz in den Gruppen mit Fentanyl-DTI lag deutlich unter derjenigen in den Gruppen mit Dexmedetomidin-DTI. Das Atemminutenvolumen war ähnlich der Atemfrequenz bei Patienten mit Fentanyl-DTI deutlich niedriger als mit Dexmedetomidin-DTI. Entsprechend der Atemfrequenz und -tiefe verhielt sich der endexpiratorische CO₂-Partialdruck und lag bei Patienten mit Dexmedetomidin niedriger als mit Fentanyl-DTI, wenn auch nicht statistisch signifikant, so doch klinisch relevant. Nicht in die Auswertung einbezogen wurden die Werte der aufgrund unzureichender Spontanatmung mechanisch beatmeten Tiere, somit entfallen Daten von Tieren mit noch geringerer Atemtätigkeit. Die tatsächliche Differenz der Werte von Atemfrequenz, Minutenvolumen und CO₂-Partialdruck zwischen den Gruppen war demnach noch größer als im Vergleich der errechneten Mittelwerte zum Ausdruck kommt.

Fentanyl führt bei Katzen bereits in intravenösen Dosen ab 3 µg kg⁻¹ zu signifikanter Verlängerung der Inspirations- und Expirationsdauer, woraus eine Abnahme der Atemfrequenz resultiert (LALLEY 2003). Die verlängerte Inspirationszeit kann zwar zu einem Anstieg des Atemzugvolumens führen, das Atemminutenvolumen fällt jedoch, da die Atemfrequenz deutlich abnimmt. Zudem werden Änderungen des Inspirationsflusses im Sinne einer Abflachung der Flow-Kurve beobachtet (FERGUSON u. DRUMMOND 2006). Dem zugrunde liegt eine Opioid-bedingte Modulation an den respiratorischen Neuronen im ventrolateralen Strang des Rückenmarks, welche zudem die respiratorische Antwort auf einen steigenden CO₂-Gehalt im Blut abschwächt (LALLEY 2003).

80 % der Tiere in den Fentanyl-Gruppen erhielten zur Intubation einen Propofol-Bolus. Propofol hat eine stark atemdepressive Wirkung. Möglicherweise hat die Propofolinjektion bei den Patienten mit Fentanyl-DTI zusätzlich zu einer verminderten Atemtätigkeit geführt. Dies wird jedoch für unwahrscheinlich gehalten, da einerseits mit durchschnittlich $1,76 \text{ mg kg}^{-1}$ eine äußerst geringe Dosis verwendet wurde und zum anderen die Intubation zu Beginn des chirurgischen Eingriffs im Mittel bereits 55 min zurücklag, Propofol jedoch nur eine Wirkungsdauer von 5 bis 8 min hat (REID u. NOLAN 1999).

Dexmedetomidin hat auch in Kombination mit atemdepressiven Inhalationsanästhetika wie Isofluran in Dosen zwischen $0,5$ und $3 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ nur minimalen Einfluss auf die Atmung (PASCOE et al. 2006). Es wurde sogar gezeigt, dass durch den geringeren Isofluranbedarf die Ventilation bei der Kombination von Dexmedetomidin und Isofluran weniger beeinträchtigt wird, als durch eine alleinige Isoflurangabe in höherer Konzentration (NGUYEN et al. 1992). In der vorliegenden Studie waren Atemfrequenz und -volumen bei allen Tieren angemessen, um eine ausreichende CO_2 -Abatmung zu gewährleisten. Damit konnten keine atemdepressiven Effekte nachgewiesen werden.

Der Anstieg der Atemfrequenz nach Beginn des chirurgischen Eingriffs ist mit hoher Wahrscheinlichkeit auf den sympathischen Stimulus zurückzuführen, da er in allen Gruppen auftrat, wenn auch in Gruppe FO ohne statistische Signifikanz. Besonders hoch lag die Atemfrequenz bei Tieren mit Dexmedetomidin-DTI, die zuvor keine Regionalanästhesie erhalten hatten. Hier wird angenommen, dass dies Ausdruck einer extrem ausgeprägten autonomen Antwort auf den chirurgischen Stimulus infolge mangelnder Analgesie oder Anästhesietiefe war. Fraglich bleibt demzufolge, ob die niedrige Dexmedetomidin-Dosierung bei Verzicht auf eine Regionalanästhesie für entsprechende analgetische Effekte ausreichte.

Insgesamt bestätigen die Beobachtungen der vorliegenden Studie, dass der Einsatz einer Fentanyl-DTI in den beschriebenen Dosen zu schwerer Atemdepression führt und eine entsprechende Ausstattung verlangt, sodass der Patient auch über einen längeren Zeitraum mechanisch beatmet werden kann. Bei fehlender Beatmungsmöglichkeit ist deshalb die Anwendung einer Dexmedetomidin-DTI in Kombination mit einer Regionalanästhesie vorzuziehen. Zudem erspart sie einen durch betäubungsmittelrechtliche Vorschriften bedingten administrativen Mehraufwand.

5.2.6. Sauerstoffverbrauch

Sowohl unter Fentanyl- als auch unter Dexmedetomidin-DTI wurde nach Beginn des chirurgischen Eingriffs ein Anstieg des Sauerstoffverbrauchs beobachtet.

Die Menge an Sauerstoff, die vom Organismus benötigt wird, variiert mit der Metabolisierungsrate des Patienten und ist in Anästhesie, z.B. durch Vagusaktivität und den Ruhezustand der Muskulatur, deutlich reduziert. Chirurgische Reize provozieren jedoch eine sympathische Reaktion, sodass es durch Stimulation von Herz und Kreislauf zum Anstieg des Sauerstoffverbrauchs kommen kann (THURMON et al. 1996a).

In der vorliegenden Studie trat der Anstieg des Sauerstoffverbrauchs zeitlich versetzt auf. Während er bei Tieren mit Fentanyl-DTI 15 Minuten nach OP-Beginn beobachtet wurde, begann er bei Tieren mit Dexmedetomidin-DTI 30 Minuten nach OP-Beginn. Bemerkenswert ist, dass der Anstieg bei Fentanyl-DTI recht steil ist, während er sich bei Dexmedetomidin-DTI allmählich entwickelt. Als Ursache wird hier das sehr niedrige präoperative Atemminutenvolumen vermutet, das zu OP-Beginn ebenfalls deutlich anstieg und als Berechnungsgrundlage den Sauerstoffverbrauch abrupt erhöhte. Dieser rechnerische Zusammenhang könnte auch erklären, warum bei Patienten mit Dexmedetomidin-DTI der Sauerstoffverbrauch höher war, da diese höhere Atemminutenvolumina hatten. Nicht ausgeschlossen werden kann, dass Patienten mit Dexmedetomidin-DTI weniger tief anästhesiert waren und daher die chirurgisch bedingte Stimulation von Herz und Kreislauf den Sauerstoffverbrauch mehr erhöhte als in Gruppen mit Fentanyl-DTI.

5.3. Laborparameter

5.3.1. Blutbild

In allen Gruppen zeigte sich unmittelbar nach der Anästhesie ein Abfall von Erythrozytenzahl, Hämoglobin und Hämatokrit. Am deutlichsten war dieser bei Patienten mit Dexmedetomidin-DTI und Regionalanästhesie, am schwächsten war er bei Patienten mit Dexmedetomidin-DTI ohne Regionalanästhesie.

Dies kann zum einen mit dem intraoperativen Blutverlust erklärt werden. Durch ihr geringes Körpergewicht und ihr damit verbundenes geringes Blutvolumen, das mit 65 ml kg^{-1} angegeben wird, kann sich bei Katzen bereits der Verlust von wenigen Millilitern auf das Blutbild auswirken. In dieser Studie wurde der intraoperative Blutverlust nicht gemessen, jedoch durch den Chirurgen nicht als außergewöhnlich hoch beurteilt.

Wahrscheinlicher ist eine Verdünnung des Blutes durch die Infusionsmenge. Dafür spricht zum einen der signifikante Abfall des Gesamtproteingehaltes und andererseits die Normalisierung des roten Blutbildes 24 h nach Anästhesieende. Das Gesamtinfusionsvolumen betrug $10 \text{ ml kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$, dies findet sich in der Literatur als Standardinfusionsrate für Katzen während größerer chirurgischer Eingriffe, um Flüssigkeitsverluste über Atemwege, Operationsfeld und Vasodilatation auszugleichen. Beim Hund wurden bei dieser Infusionsgeschwindigkeit Verdünnungseffekte wie Abfall von Hämatokrit, Hämoglobin- und Gesamteiweißgehalt beschrieben (VALVERDE et al. 2008).

Als weiterer Einflussfaktor kann Isofluran gelten, welches nachweislich Erythrozytenzahl, Hämoglobin und Hämatokrit sowie den Gesamtproteingehalt senkt (HIKASA et al. 1996; DECKARDT et al. 2007).

5.3.2. Blutgase

Die Blutgas- und pH-Wert-Bestimmung erfolgte aus technischen Gründen nur im venösen Blut. Daher geben die vorliegenden Werte keine definitive Information über die Effektivität der Ventilation, stellen jedoch eine Annäherung dar.

In allen Gruppen entwickelte sich unter der Anästhesie eine milde respiratorische Azidose, charakterisiert durch Abfall des pH-Werts und erhöhte pCO_2 - und Bikarbonatkonzentrationen. Die Veränderungen waren nach Fentanyl-DTI deutlicher als nach Dexmedetomidin-DTI. Dies geht auf eine geringere Atemtätigkeit in den Fentanyl-Gruppen zurück (MUIR u. DEMORAIS 1996).

Das erhöhte Anfallen von HCO_3^- und H^+ durch eingeschränktes Abatmen von CO_2 wird im Organismus durch Nicht-Bikarbonat-Puffer kompensiert. Den weitaus wichtigsten Anteil nimmt hier das Hämoglobin ein. Wenn wie bei den Patienten in der vorliegenden

Studie der Hämoglobingehalt der Erythrozyten verringert ist, kann dieses Puffersystem den Säureüberschuss nur in begrenztem Maße abfangen.

Bei der dritten Blutentnahme 24 h nach Anästhesieende hatten sich pH-Wert, $p\text{CO}_2$ - und Bikarbonatkonzentration ohne zusätzliche Pufferung wieder normalisiert.

5.3.3. Elektrolyte

5.3.3.1. Hyponatriämie

Die postoperative Hyponatriämie bei Patienten mit Dexmedetomidin-DTI wird als Folge einer verminderten ADH-Ausschüttung gewertet, welche durch Aktivierung von α_2 -Rezeptoren im Nucleus paraventricularis des Hypothalamus zu erhöhter Urinproduktion mit gesteigertem Natriumverlust führt (GELLAI u. EDWARDS 1988). Opioide dagegen erhöhen den ADH-Spiegel im Plasma, was eine Urin- und Natriumretention zur Folge hat (MUIR et al. 2000).

Zudem könnte eine nur scheinbar verminderte Natriumkonzentration vorgelegen haben, verursacht durch die Hyperglykämie, da der Glukose osmotisch bedingt Wasser in den extrazellulären Flüssigkeitsraum folgt und dieses die Elektrolytgehalte verdünnt. Dagegen spricht jedoch die beobachtete Hyperkaliämie.

5.3.3.2. Hyperkaliämie

Der Kaliumgehalt im Blut ist unmittelbar abhängig vom pH-Wert, da der Na^+/H^+ -Antiporter bei Azidose langsamer läuft, was den Na^+ -Einstrom senkt, die Na^+/K^+ -ATPase verlangsamt und somit die extrazelluläre K^+ -Konzentration erhöht. Bei Katzen kann sich der Kaliumgehalt um 0,6 bis 0,7 mmol L^{-1} pro 0,1 Einheiten des pH-Wertes ändern (SEELER 1996).

Die Patienten dieser Studie zeigten Tendenz zur Hyperkaliämie, welche wahrscheinlich eine Folge der intraoperativen Hypoventilation mit resultierender respiratorischer Azidose darstellt.

Dass der Anstieg des Kaliumspiegels bei Patienten mit Dexmedetomidin-DTI ausgeprägter war als mit Fentanyl-DTI, ist vermutlich auf die Adrenalin- und Insulin-hemmenden Wirkungen des Dexmedetomidin zurückzuführen, da diese Hormone an der Umverteilung des Kaliums in die Zellen beteiligt sind.

Die in dieser Studie beobachtete Hyperkaliämie wird insgesamt nicht als klinisch relevant betrachtet. Erst ab einem Anstieg der Kaliumkonzentration über $6,5 \text{ mmol L}^{-1}$ treten erste klinische Zeichen wie Bradykardie auf. Bei Kaliumkonzentrationen ab 8 mmol L^{-1} zeigten sich EKG-Veränderungen wie ein Anstieg der T-Welle und eine Abflachung der P-Welle (SEELER 1996). In dieser Studie wurden bei keinem Patienten derartige Veränderungen festgestellt.

5.3.4. Klinische Chemie

5.3.4.1. *Laktat*

Unter Berücksichtigung der laborinternen Referenzwerte bewegte sich die Laktatkonzentration bei allen Patienten im Normalbereich (LÖBERT 2003). Es wurde in allen Gruppen ein deutlicher Abfall der Laktatkonzentration unmittelbar nach der Anästhesie beobachtet. Dies entsprach nicht den Erwartungen, da für die Anwendung von α_2 -Agonisten zum Teil Anzeichen einer Hypoperfusion beschrieben werden (PYPENDOP u. VERSTEGEN 1998). Infolge der Vasokonstriktion wird das Gewebe mit Sauerstoff unterversorgt, sodass auf anaeroben Stoffwechsel umgestellt wird. Daraus resultiert ein erhöhter Anfall von Laktat im Gewebe, der dann über das Blut abtransportiert wird. Die verwendete Dexmedetomidin-Dosis hat die Sauerstoffversorgung in den Geweben aufrecht erhalten, die Laktatkonzentrationen erhöhten sich nicht. Ähnliche Ergebnisse bei Anwendung einer Dexmedetomidin-DTI unter Isofluran-Anästhesie wurden bereits beim Hund beobachtet (UILENREEF et al. 2008).

Als Ursache für den Laktatabfall unmittelbar nach Anästhesieende wird, wie bereits oben beschrieben, ein Verdünnungseffekt basierend auf der zugeführten Infusionsmenge vermutet.

5.3.4.2. *Glukose*

In den Gruppen mit Dexmedetomidin-DTI wurde unmittelbar nach Extubation ein signifikanter Anstieg der Glukose beobachtet. Die α_2 -Agonisten sind bekannt für ihre hyperglykämische Wirkung, da durch Stimulation postsynaptischer α_2 -Rezeptoren in den β -Zellen des Pankreas die Insulinsynthese gehemmt wird (ANGEL et al. 1988). Dieser Effekt ist bei der Katze erheblich stärker ausgeprägt als beim Hund (KANDA u. HIKASA 2008).

Wie die Untersuchungen 24 h nach Anästhesieende zeigen, normalisierte sich der Glukosespiegel, wodurch deutlich wird, dass der hyperglykämische Effekt reversibel ist.

5.3.4.3. *Gesamteiweiß*

Die bei allen Patienten beobachtete postoperative Hypoproteinämie ist vermutlich auf Hämodilution zurückzuführen (VALVERDE et al. 2008). Während der Anästhesie wurde eine Gesamtifusionsrate von 10 ml kg^{-1} infundiert, um Flüssigkeitsverluste durch Ventilation, Blutungen und fehlende Trinkwasseraufnahme auszugleichen. Dieser Wert wird für die Katze bei größeren chirurgischen Eingriffen empfohlen.

Zusätzlich könnten die Inhalationsanästhesie, aber auch andere Medikamente einen Einfluss auf den Proteingehalt gehabt haben, da Isofluran nachweislich den Eiweißgehalt im Plasma senkt (DECKARDT et al. 2007).

5.3.4.4. *Cortisol*

Die Cortisol-Plasmakonzentrationen variierten in allen Gruppen in einem relativ großen Bereich. Laut Literatur besteht bei der Katze für den Cortisolspiegel keine tageszeitliche Abhängigkeit (JOHNSTON u. MATHER 1979). Die hier gemessenen Werte entsprechen jedoch denen früherer Studien, in denen bei Katzen in Ruhe Konzentrationen bis zu 228 mmol L^{-1} gemessen wurden (JOHNSTON u. MATHER 1979).

Bei Patienten mit Fentanyl-DTI wurde unmittelbar nach der Anästhesie ein signifikanter Anstieg der Cortisol-Konzentration beobachtet. In den Gruppen mit Dexmedetomidin-DTI ohne Regionalanästhesie war kein signifikanter Anstieg festzustellen. In den Gruppen mit Regionalanästhesie fand ebenfalls keine signifikante Änderung statt. Dieser Anstieg der Cortisol-Konzentration bei Patienten mit Fentanyl-DTI ohne Regionalanästhesie kann mehrere Ursachen haben.

Während chirurgischer Eingriffe wird für gewöhnlich ein Anstieg des Plasmacortisolspiegels beobachtet. Die nozizeptive Stimulation steigert die Freisetzung von Katecholaminen und anderen endokrinen Hormonen. Weil die nozizeptive neuronale Aktivität durch Bewusstlosigkeit nicht auf spinaler und Hirnstammebene gedämpft wird, wird diese Stressantwort auch bei anästhesierten Patienten beobachtet. Dennoch ist der Patient schmerzfrei, weil die nozizeptive Aktivität nicht in eine funktionierende Großhirnrinde eindringt (THURMON et al. 1996a).

Durch präoperative Analgetika kann die Stressantwort jedoch vermindert werden. Eine Epidural- oder Plexusanästhesie hemmt die Stressantwort. Auch α_2 -Agonisten können die endokrinen Reaktionen verhindern, wie bei Katzen und Hunden gezeigt wurde (AMBRISKO u. HIKASA 2002; KANDA u. HIKASA 2008). Systemische Opiode haben geringere Wirkungen auf die Stressantwort, während Medetomidin den Anstieg von Cortisol, Adrenalin und Noradrenalin bei der Kastration von Hündinnen verhindern (THURMON et al. 1996a).

Demzufolge kann der Anstieg des Plasmacortisolspiegels bei Patienten mit Fentanyl-DTI ohne Regionalanästhesie dadurch bedingt sein, dass Fentanyl im Vergleich zu Dexmedetomidin ein geringeres Potential hat, die Stressantwort während eines chirurgischen Eingriffs zu reduzieren, wenn auf eine Regionalanästhesie verzichtet wird.

Außerdem war in der Gruppe der Dexmedetomidin-Patienten ohne Regionalanästhesie der präanästhetische Basiswert im Vergleich zu den anderen Gruppen relativ niedrig. Dies hatte zwar keine statistische Signifikanz, ist jedoch im Hinblick auf identische Ausgangsbedingungen als fraglich zu betrachten.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Gerda Krahner

Vergleich der Herzkreislaufwirkungen und analgetischen Eigenschaften des Opioidanalgetikums Fentanyl mit dem hochselektiven α_2 -Sympathomimetikum Dexmedetomidin als Dauertropfinfusion bei Katzen in Allgemeinanästhesie

Der Einsatz von Fentanyl als DTI bei Katzen, die unter Inhalationsanästhesie einem schmerzhaften chirurgischen Eingriff unterzogen werden, ist weit verbreitet, verursacht jedoch zum Teil eine schwere Atemdepression, welche eine künstliche Beatmung notwendig machen kann. Der hochselektive α_2 -Agonist Dexmedetomidin hat potente analgetische und sedative Eigenschaften und beeinflusst die Ventilation nur minimal. Ziel dieser Studie war es, kardiorespiratorische und Anästhetikum-sparende Effekte einer Dexmedetomidin-DTI mit denen einer Fentanyl-DTI bei Katzen sowohl mit als auch ohne zusätzliche Regionalanästhesie zu vergleichen. Dazu wurden 30 Patienten der Klinik für Kleintiere (ASA 1-2), bei denen ein orthopädischer chirurgischer Eingriff notwendig war, jeweils einer von vier Gruppen randomisiert zugeordnet. Die Gruppen FM und FO erhielten zur Einleitung $80 \mu\text{g m}^{-2}$ Fentanyl (in Kombination mit $0,3 \text{ mg kg}^{-1}$ Midazolam und 7 mg kg^{-1} Ketamin) intramuskulär und zum Anästhesieerhalt Isofluran und eine Fentanyl-DTI ($32 \mu\text{g m}^{-2} \text{ h}^{-1}$). Die Gruppen DM und DO erhielten zur Einleitung $40 \mu\text{g m}^{-2}$ Dexmedetomidin (in Kombination mit Midazolam und Ketamin in gleicher Dosis wie oben) intramuskulär und zum Anästhesieerhalt Isofluran und eine Dexmedetomidin-DTI ($16 \mu\text{g m}^{-2} \text{ h}^{-1}$). Die Gruppen FM und DM erhielten zusätzlich eine Regionalanästhesie mit Mepivacain (Epiduralanästhesie oder Anästhesie des Plexus brachialis). Intraoperativ wurden die kardiorespiratorischen Parameter aufgezeichnet, der Blutdruck wurde manuell mittels Doppler-Sonographie bestimmt. Eine Blutuntersuchung erfolgte vor der Anästhesie, unmittelbar nach Extubation und 24 h nach Anästhesieende.

Die Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich Alter (Gruppe FM $29,22 \pm 36,18$ Monate, Gruppe FO $40,07 \pm 33,94$ Monate, Gruppe DM $42,92 \pm 33,31$ Monate, Gruppe DO $39,76 \pm 43,50$ Monate), Körpergewicht (Gruppe FM $3,51 \pm 0,97$ kg, Gruppe FO

4,38 ± 1,18 kg, Gruppe DM 4,05 ± 1,70 kg, Gruppe DO 4,16 ± 1,53 kg) und Anästhesiedauer (Gruppe FM 132,7 ± 29,5 min, Gruppe FO 161,2 ± 37,7 min, Gruppe DM 154,6 ± 40,4 min, Gruppe DO 146,8 ± 26,6 min). Nach Injektion von Dexmedetomidin waren mehr Patienten (80 %) ohne zusätzliche Gabe von Propofol intubationsfähig als nach Fentanyl-Injektion (20 %). Die Herzfrequenz blieb in den Gruppen mit Dexmedetomidin-DTI über den Zeitraum des chirurgischen Eingriffs weitestgehend stabil, während sie in den Gruppen mit Fentanyl-DTI deutlich anstieg und stark schwankte. Der Blutdruck verhielt sich in allen Gruppen stabil. Er lag bei Patienten mit Dexmedetomidin-DTI niedriger, blieb jedoch in klinisch vertretbarem Rahmen. Der Abfall der Körpertemperatur war bei Patienten mit Fentanyl-DTI stärker ausgeprägt. In den Gruppen mit Fentanyl-DTI mussten sechs Patienten künstlich beatmet werden. Bei allen Tieren mit Dexmedetomidin-DTI blieb die Spontanatmung erhalten. Atemfrequenz und Atemzugvolumen waren bei Patienten mit Fentanyl-DTI deutlich niedriger, verbunden mit einem höheren CO₂-Partialdruck. Der Isofluranbedarf war bei beiden Medikamenten vergleichbar und mit Regionalanästhesie deutlich geringer als ohne (Gruppe FM 1,28 ± 0,27 Vol%, Gruppe FO 1,43 ± 0,25 Vol%, Gruppe DM 1,20 ± 0,17 Vol%, Gruppe DO 1,59 ± 0,25 Vol%). Die Laboruntersuchungen ergaben bei allen Patienten eine milde respiratorische Azidose, die bei Tieren mit Fentanyl-DTI stärker ausgeprägt war. Patienten mit Dexmedetomidin-DTI zeigten einen deutlichen Anstieg des Glukosespiegels unmittelbar nach Anästhesieende, welcher sich 24 h nach Anästhesieende wieder normalisiert hatte.

Sowohl Fentanyl als auch Dexmedetomidin tragen als intraoperatives Analgetikum bei der Katze dazu bei, den Isofluranbedarf deutlich zu verringern. Der Einsatz von Dexmedetomidin bietet stabile hämodynamische Parameter und führt nur unwesentlich zu einer Beeinträchtigung der Ventilation. Bei fehlender Beatmungsmöglichkeit ist deshalb die Anwendung einer Dexmedetomidin-DTI in Kombination mit einer Regionalanästhesie vorzuziehen. Zudem erspart sie einen durch betäubungsmittelrechtliche Vorschriften bedingten administrativen Mehraufwand. Die Applikation von Fentanyl führt zum Teil zu hochgradiger Atemdepression, ihre Anwendung empfiehlt sich deshalb nur unter der Voraussetzung, dass eine spezielle Beatmungsausrüstung vorhanden ist.

7. SUMMARY

Gerda Krahner

Comparison of fentanyl constant rate infusion (CRI) with dexmedetomidine CRI in cats under general anaesthesia - cardiorespiratory and anaesthetic-sparing effects

Fentanyl constant rate infusion (CRI) is often used during isoflurane anaesthesia in cats, but causes respiratory depression making mechanical ventilation necessary. The highly selective α_2 -agonist dexmedetomidine has potent analgesic and sedative effects and affects ventilation minimally. The aim of the study was to compare cardiorespiratory and anaesthetic-sparing effects of dexmedetomidine CRI and fentanyl CRI in cats with and without regional anaesthesia.

Thirty client-owned cats (ASA 1-2), which required orthopaedic surgery, were randomly assigned to four groups. For premedication groups FM and FO received $80 \mu\text{g m}^{-2}$ fentanyl (in combination with 7 mg kg^{-1} ketamine and $0,3 \text{ mg kg}^{-1}$ midazolam) intramuscularly and for maintenance of anaesthesia isoflurane and fentanyl CRI ($32 \mu\text{g m}^{-2} \text{ h}^{-1}$) intravenously. For premedication groups DM and DO received $40 \mu\text{g kg}$ dexmedetomidine (in combination with ketamine and midazolam, doses as before) intramuscularly and for maintenance of anaesthesia isoflurane and dexmedetomidine CRI ($16 \mu\text{g m}^{-2} \text{ h}^{-1}$) intravenously. Cats in group FM and DM additionally received regional anaesthesia with mepivacaine (epidurally or block of brachial plexus). Isoflurane concentration was adjusted as required. Cardiorespiratory parameters were recorded during surgery and blood pressure was measured ultrasonographically using a Doppler device. Blood samples were collected preanaesthetically, immediately after extubation and 24 h after end of anaesthesia.

There were no differences in age (group FM $29,22 \pm 36,18$ month, group FO $40,07 \pm 33,94$ month, group DM $42,92 \pm 33,31$ month, group DO $39,76 \pm 43,50$ month), body weight (group FM $3,51 \pm 0,97$ kg, group FO $4,38 \pm 1,18$ kg, group DM $4,05 \pm 1,70$ kg, group DO $4,16 \pm 1,53$ kg) and duration of anaesthesia (group FM $132,7 \pm 29,5$ min, group FO $161,2 \pm 37,7$ min, group DM $154,6 \pm 40,4$ min, group DO $146,8 \pm 26,6$ min)

between groups. After dexmedetomidine injection intubation was possible without additional propofol in more patients (80 %) than after fentanyl injection (20 %). With fentanyl CRI heart rate increased significantly during surgery while with dexmedetomidine it remained relatively stable. Blood pressure did not change significantly in all groups. Patients with dexmedetomidine CRI showed a slightly lower blood pressure but in a clinically acceptable range. Temperature decrease was significantly higher in cats with fentanyl CRI. With dexmedetomidine CRI all cats were breathing spontaneously, while with fentanyl CRI six cats needed mechanical ventilation. Respiratory rate was significantly lower and EtCO₂ was significantly higher in patients with fentanyl CRI. There was no significant difference in isoflurane requirement between treatments although it was significantly higher without regional anaesthesia (group FM 1,28 ± 0,27 vol%, group FO 1,43 ± 0,25 vol%, group DM 1,20 ± 0,17 vol%, group DO 1,59 ± 0,25 vol%). Blood parameters showed a mild respiratory acidosis in all patients, which was greater with fentanyl CRI. Dexmedetomidine CRI increased blood glucose levels after anaesthesia transiently.

Fentanyl as well as dexmedetomidine for intraoperative analgesia in cats help to reduce isoflurane requirement significantly. The use of dexmedetomidine offers stable haemodynamic parameters and affects ventilation minimally. In case of absent ventilatory equipment dexmedetomidine DTI in combination with regional anaesthesia should be preferred. Furthermore additional administrative work is omitted because of no legal regulations for controlled substances. The application of fentanyl causes severe respiratory depression, it should therefore be recommended for conditions with special ventilatory equipment.

8. LITERATURVERZEICHNIS

- AANTAA, R., M. L. JAAKOLA, A. KALLIO u. J. KANTO (1997):
Reduction of the minimum alveolar concentration of isoflurane by dexmedetomidine.
Anesthesiology 86, 1055-1060
- ADAMS, H. A. u. C. WERNER (1997):
[From the racemate to the eutomer: (S)-ketamine. Renaissance of a substance?].
Der Anaesthetist 46, 1026-1042
- AINSLIE, S. G., J. H. EISELE, JR. u. G. CORKILL (1979):
Fentanyl concentrations in brain and serum during respiratory acid-base changes in
the dog.
Anesthesiology 51, 293-297
- ALIBHAI, H. I., K. W. CLARKE, Y. H. LEE u. J. THOMPSON (1996):
Cardiopulmonary effects of combinations of medetomidine hydrochloride and atropine
sulphate in dogs.
The Veterinary record 138, 11-13
- AMBRISKO, T. D. u. Y. HIKASA (2002):
Neurohormonal and metabolic effects of medetomidine compared with xylazine in
beagle dogs.
Canadian journal of veterinary research 66, 42-49
- ANGEL, I., S. BIDEU u. S. Z. LANGER (1988):
Pharmacological characterization of the hyperglycemia induced by alpha-2 adrenocep-
tor agonists.
The Journal of pharmacology and experimental therapeutics 246, 1098-1103
- ANSAH, O. B., M. RAEKALLIO u. O. VAINIO (1998):
Comparison of three doses of dexmedetomidine with medetomidine in cats following
intramuscular administration.
Journal of veterinary pharmacology and therapeutics 21, 380-387
- ANSAH, O. B., M. RAEKALLIO u. O. VAINIO (2000):
Correlation between serum concentrations following continuous intravenous infusion of
dexmedetomidine or medetomidine in cats and their sedative and analgesic effects.
Journal of veterinary pharmacology and therapeutics 23, 1-8
- BARAKA, A., T. HARRISON u. T. KACHACHI (1973):
Catecholamine Levels after Ketamine Anesthesia in Man.
Anesthesia and Analgesia 52, 198-200

- BINNS, S. H., D. D. SISSON, D. A. BUOSCIO u. D. J. SCHAEFFER (1995):
Doppler ultrasonographic, oscillometric sphygmomanometric, and photoplethysmographic techniques for noninvasive blood pressure measurement in anesthetized cats.
Journal of veterinary internal medicine 9, 405-414
- BUFALARI, A., A. DI MEO, S. NANNARONE, S. PADUA u. C. ADAMI (2007):
Fentanyl or sufentanil continuous infusion during isoflurane anaesthesia in dogs: clinical experiences.
Veterinary research communications 31 Suppl 1, 277-280
- CAULKETT, N. A., S. L. CANTWELL u. D. M. HOUSTON (1998):
A comparison of indirect blood pressure monitoring techniques in the anesthetized cat.
Veterinary Surgery 27, 370-377
- CHILD, K. J., D. J. TWISSELL, B. DAVIS u. M. G. DODDS (1972):
Anesthetic, Cardiovascular and Respiratory Effects of a New Steroidal Agent Ct 1341 - Comparison with Other Intravenous Anesthetic Drugs in Unrestrained Cat.
British Journal of Pharmacology 46, 189-&
- CORREA, M. D., A. J. D. AGUIAR, F. J. T. NETO, G. D. M. MENDES, P. V. M. STEAGALL u. A. F. D. LIMA (2007):
Effects of remifentanil infusion regimens on cardiovascular function and responses to noxious stimulation in propofol-anesthetized cats.
American Journal of Veterinary Research 68, 932-940
- CORREASALES, C., B. C. RABIN u. M. MAZE (1992):
A Hypnotic Response to Dexmedetomidine, an Alpha-2 Agonist, Is Mediated in the Locus-Ceruleus in Rats.
Anesthesiology 76, 948-952
- CORTES, Y. E. u. J. L. HOLM (2008):
Successful cardiopulmonary resuscitation and use of short-term mechanical ventilation following inadvertent ketamine overdose in a cat.
Journal of Veterinary Emergency and Critical Care 18, 165-169
- CROMWELL, T. H., E. I. EGER, 2ND, W. C. STEVENS u. W. M. DOLAN (1971):
Forane uptake, excretion, and blood solubility in man.
Anesthesiology 35, 401-408
- CRUZ, M. L., S. P. L. LUNA, G. B. DE CASTRO, F. MASSONE u. A. L. ROSA (2000):
A preliminary trial comparison of several anesthetic techniques in cats.
Canadian Veterinary Journal 41, 481-485
- CULLEN, L. K. (1996):
Medetomidine sedation in dogs and cats: a review of its pharmacology, antagonism and dose.
Br Vet J 152, 519-535

DASILVA, A. M. T., I. NAMATH, C. EASINGTON, J. A. QUEST, P. HAMOSH u. R. A. GILLIS (1986):

Cardiorespiratory depression produced by iv administration of midazolam in cats.
Clinical Research 34, A576-A576

DASKALOPOULOS, N. T., M. LAUBIE u. H. SCHMITT (1975):

Localization of Central Sympatho-Inhibitory Effect of a Narcotic Analgesic Agent, Fentanyl, in Cats.

European Journal of Pharmacology 33, 91-97

DECKARDT, K., I. WEBER, U. KASPERS, J. HELLWIG, H. TENNEKES u. B. VAN RAVENZWAAY (2007):

The effects of inhalation anaesthetics on common clinical pathology parameters in laboratory rats.

Food Chem Toxicol 45, 1709-1718

DHASMANA, K. M., K. S. DIXIT, B. P. JAJU u. M. L. GUPTA (1972):

Role of central dopaminergic receptors in manic response of cats to morphine.

Psychopharmacologia 24, 380-383

EBNER, J., U. WEHR, R. BUSCH, W. ERHARDT u. J. HENKE (2007):

A comparative clinical study of three different dosages of intramuscular midazolam-medetomidine-ketamine immobilization in cats.

Journal of Veterinary Medicine Series A 54, 418-423

EGER, E. I. (1981):

Isoflurane: a review.

Anesthesiology 55, 559-576

ELLIOTT, R. H. u. L. STRUNIN (1993):

Hepatotoxicity of volatile anaesthetics.

British journal of anaesthesia 70, 339-348

FERGUSON, L. M. u. G. B. DRUMMOND (2006):

Acute effects of fentanyl on breathing pattern in anaesthetized subjects.

British Journal of Anaesthesia 96, 384-390

FLECKNELL, P. A. (1994):

Injectable Anaesthetics.

In: Anaesthesia of the Cat

Baillière Tindall Limited, London, S. 129 - 156

GELLAI, M. u. R. M. EDWARDS (1988):

Mechanism of Alpha-2-Adrenoceptor Agonist-Induced Diuresis.

Am. J. Physiol. 255, F317-F323

- GEMPERLE, M. u. W. KAPP (1983):
Midazolam and anaesthesia.
British journal of clinical pharmacology 16 Suppl 1, 187S-190S
- GERECKE, M. (1983):
Chemical structure and properties of midazolam compared with other benzodiazepines.
British journal of clinical pharmacology 16 Suppl 1, 11S-16S
- GOMEZ-VILLAMANDOS, R. J., C. PALACIOS, A. BENITEZ, M. M. GRANADOS, J. M. DOMINGUEZ, J. C. ESTEPA, I. RUIZ, E. AGUILERA u. J. M. SANTISTEBAN (2008):
Effect of medetomidine infusion on the anaesthetic requirements of desflurane in dogs.
Research in veterinary science 84, 68-73
- GRANDY, J. L., C. I. DUNLOP, D. S. HODGSON, C. R. CURTIS u. P. L. CHAPMAN (1992):
Evaluation of the Doppler Ultrasonic Method of Measuring Systolic Arterial Blood-Pressure in Cats.
American Journal of Veterinary Research 53, 1166-1169
- HALL, W., K. W. CLARKE u. C. TRIM (2001):
Principles of Sedation, Analgesia and Premedication.
In: Veterinary Anaesthesia
10. Edition, WB Saunders, London, S. 75 - 112
- HANNA, R. M., R. E. BORCHARD u. S. L. SCHMIDT (1988):
Pharmacokinetics of ketamine HCl and metabolite I in the cat: a comparison of i.v., i.m., and rectal administration.
J Vet Pharmacol Ther 11, 84-93
- HASKINS, S. C., R. L. PEIFFER u. C. M. STOWE (1975):
Clinical Comparison of Ct1341, Ketamine, and Xylazine in Cats.
American Journal of Veterinary Research 36, 1537-1543
- HIKASA, Y., H. KAWANABE, K. TAKASE u. S. OGASAWARA (1996):
Comparisons of sevoflurane, isoflurane, and halothane anesthesia in spontaneously breathing cats.
Veterinary Surgery 25, 234-243
- HUGHES, M. A., P. S. A. GLASS u. J. R. JACOBS (1992):
Context-Sensitive Half-Time in Multicompartment Pharmacokinetic Models for Intravenous Anesthetic Drugs.
Anesthesiology 76, 334-341
- ILKIW, J. E., P. J. PASCOE u. L. D. FISHER (1997):
Effect of alfentanil on the minimum alveolar concentration of isoflurane in cats.
American Journal of Veterinary Research 58, 1274-1279

- ILKIW, J. E., C. M. SUTER, T. B. FARVER, D. MCNEAL u. E. P. STEFFEY (1996):
The behaviour of healthy awake cats following intravenous and intramuscular administration of midazolam.
Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics 19, 205-216
- JOHNSTON, S. D. u. E. C. MATHER (1979):
Feline Plasma Cortisol (Hydrocortisone) Measured by Radioimmunoassay.
American Journal of Veterinary Research 40, 190-192
- KANDA, T. u. Y. HIKASA (2008):
Neurohormonal and metabolic effects of medetomidine compared with xylazine in healthy cats.
Canadian Journal of Veterinary Research 72, 278-286
- KAPILA, A., P. S. A. GLASS, J. R. JACOBS, K. T. MUIR, D. J. HERMANN, M. SHIRAIISHI, S. HOWELL u. R. L. SMITH (1995):
Measured Context-Sensitive Half-Times of Remifentanyl and Alfentanyl.
Anesthesiology 83, 968-975
- KURZ, A., D. I. SESSLER u. R. LENHARDT (1996):
Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. Study of Wound Infection and Temperature Group.
The New England journal of medicine 334, 1209-1215
- KUUSELA, E., M. RAEKALLIO, M. ANTTILA, I. FALCK, S. MOLSA u. O. VAINIO (2000):
Clinical effects and pharmacokinetics of medetomidine and its enantiomers in dogs.
Journal of veterinary pharmacology and therapeutics 23, 15-20
- KUUSELA, E., O. VAINIO, A. KAISTINEN, S. KOBYLIN u. M. RAEKALLIO (2001):
Sedative, analgesic, and cardiovascular effects of levomedetomidine alone and in combination with dexmedetomidine in dogs.
American Journal of Veterinary Research 62, 616-621
- LALLEY, P. M. (2003):
Mu-opioid receptor agonist effects on medullary respiratory neurons in the cat: evidence for involvement in certain types of ventilatory disturbances.
American journal of physiology 285, R1287-1304
- LANNING, C. F. u. M. H. HARMEL (1975):
Ketamine anesthesia.
Annual review of medicine 26, 137-141
- LASTER, M. J., J. LIU, E. I. EGER, 2ND u. S. TAHERI (1993):
Electrical stimulation as a substitute for the tail clamp in the determination of minimum alveolar concentration.
Anesth Analg 76, 1310-1312

- LAUBIE, M., H. SCHMITT u. M. DROUILLAT (1977):
Central sites and mechanisms of the hypotensive and bradycardic effects of the narcotic analgesic agent fentanyl.
Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology 296, 255-261
- LEE, D. D. (2000):
Comparison of pharmacokinetics of fentanyl after intravenous and transdermal administration in cats.
American Journal of Veterinary Research 61, 1041-1041
- LENHARDT, R., E. MARKER, V. GOLL, H. TSCHERNICH, A. KURZ, D. I. SESSLER, E. NARZT u. F. LACKNER (1997):
Mild intraoperative hypothermia prolongs postanesthetic recovery.
Anesthesiology 87, 1318-1323
- LIEHMANN, L., M. MOSING u. U. AUER (2006):
A comparison of cardiorespiratory variables during isoflurane-fentanyl and propofol-fentanyl anaesthesia for surgery in injured cats.
Veterinary Anaesthesia and Analgesia 33, 158-168
- LIN, G. Y., J. H. ROBBEN, J. C. MURRELL, J. ASPEGREN, B. C. MCKUSICK u. L. J. HELLEBREKERS (2008):
Dexmedetomidine constant rate infusion for 24 hours during and after propofol or isoflurane anaesthesia in dogs.
Veterinary Anaesthesia and Analgesia 35, 141-153
- LIN, H. C. (1996):
Dissociative Anesthetics.
In: Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia
Williams & Wilkins, S. 241 - 296
- LÖBERT, V. (2003)
Etablierung von Laktat- und Pyruvatmessung im Plasma und Liquor cerebrospinalis zur Diagnostik von mitochondrialen Erkrankungen beim Hund.
Hannover, Klinik für kleine Haustiere, Dissertation.
- LOVE, J. A. (1970):
Use of Fentanyl and Droperidol in Guinea Pigs, Lemmings, Ground Squirrels, and Cats.
Journal of the American Veterinary Medical Association 157, 675
- LUKASIK, V. M. (1999):
Premedication and Sedation.
In: Manual of Small Animal Anaesthesia and Analgesia
British Small Animal Veterinary Association, S. 71 - 85

MACDONALD, E., H. SCHEININ u. M. SCHEININ (1988):
Behavioral and Neurochemical Effects of Medetomidine, a Novel Veterinary Sedative.
European Journal of Pharmacology 158, 119-127

MARTYN, J. A. (1987):
Burn care protocols: administration of ketamine. Ketamine pharmacology and therapeutics.
The Journal of burn care & rehabilitation 8, 146-148

MCEWAN, A. I., C. SMITH, O. DYAR, D. GOODMAN, L. R. SMITH u. P. S. GLASS (1993):
Isoflurane minimum alveolar concentration reduction by fentanyl.
Anesthesiology 78, 864-869

MENDES, G. M., A. L. SELMI, G. R. BARBUDO-SELMÍ, B. T. LINS u. J. P. FIGUEIREDO (2003):
Clinical use of dexmedetomidine as premedicant in cats undergoing propofol-sevoflurane anaesthesia.
J Feline Med Surg 5, 265-270

MUIR, W. W. u. H. S. A. DEMORAIS (1996):
Acid-Base Balance: Traditional and Modified Approaches.
In: Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia
Williams & Wilkins, S. 558

MUIR, W. W., J. A. E. HUBBELL, R. T. SKARDA u. R. M. BEDNARSKI (2000):
Drugs Used for Preanesthetic Medication.
In: Handbook of Veterinary Anesthesia, S. 19

MULLIN, W. J., J. W. PHILLIS u. C. PINSKY (1973):
Morphine enhancement of acetylcholine release from the brain in unanaesthetized cats.
Eur J Pharmacol 22, 117-119

MURRELL, J. C. u. L. J. HELLEBREKERS (2005):
Medetomidine and dexmedetomidine: a review of cardiovascular effects and antinociceptive properties in the dog.
Veterinary Anaesthesia and Analgesia 32, 117-127

NGUYEN, D., I. ABDUL-RASOOL, D. WARD, J. HSIEH, D. KOBAYASHI, S. HADLOCK, F. SINGER u. B. BLOOR (1992):
Ventilatory effects of dexmedetomidine, atipamezole, and isoflurane in dogs.
Anesthesiology 76, 573-579

PASCOE, P. J., M. RAEKALLIO, E. KUUSELA, B. MCKUSICK u. M. GRANHOLM (2006):

Changes in the minimum alveolar concentration of isoflurane and some cardiopulmonary measurements during three continuous infusion rates of dexmedetomidine in dogs.

Veterinary Anaesthesia and Analgesia 33, 97-103

PASTERNAK, G. W. u. P. J. WOOD (1986):

Multiple mu opiate receptors.

Life sciences 38, 1889-1898

PERT, A. (1982):

Mechanisms of opiate analgesia and the role of endorphins in pain suppression.

Advances in neurology 33, 107-122

PRICE, G. S. u. D. L. FRAZIER (1998):

Use of body surface area (BSA)-based dosages to calculate chemotherapeutic drug dose in dogs: I. Potential problems with current BSA formulae.

J. Vet. Intern. Med. 12, 267-271

PYPENDOP, B. H. u. J. P. VERSTEGEN (1998):

Hemodynamic effects of medetomidine in the dog: a dose titration study.

Vet Surg 27, 612-622

QUASHA, A. L., E. I. EGER, 2ND u. J. H. TINKER (1980):

Determination and applications of MAC.

Anesthesiology 53, 315-334

REID, J. u. A. M. NOLAN (1999):

Intravenous Anaesthetics.

In: Manual of Small Animal Anaesthesia and Analgesia

British Small Animal Veterinary Association, S. 87 - 97

ROBERTSON, S. A., P. M. TAYLOR, J. W. SEAR u. G. KEUHNEL (2005):

Relationship between plasma concentrations and analgesia after intravenous fentanyl and disposition after other routes of administration in cats.

Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics 28, 87-93

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

Anesthetic doses blocking adrenergic (stress) and cardiovascular responses to incision - MAC BAR.

Anesthesiology 54, 390-398

SATOH, M. u. M. MINAMI (1995):

Molecular pharmacology of the opioid receptors.

Pharmacology & therapeutics 68, 343-364

SAVOLA, J. M. u. R. VIRTANEN (1991):

Central alpha 2-adrenoceptors are highly stereoselective for dexmedetomidine, the dextro enantiomer of medetomidine.

Eur J Pharmacol 195, 193-199

SCHMIED, H., A. KURZ, D. I. SESSLER, S. KOZEK u. A. REITER (1996):

Mild hypothermia increases blood loss and transfusion requirements during total hip arthroplasty.

Lancet 347, 289-292

SEELER, D. C. (1996):

Fluid and Electrolyte Therapy.

In: Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia

Williams & Wilkins, S. 572 - 589

SIEGHART, W. (1992):

GABAA receptors: ligand-gated Cl⁻ ion channels modulated by multiple drug-binding sites.

Trends in pharmacological sciences 13, 446-450

SILVA FDO, C., E. HATSCHBACH, A. F. LIMA, Y. K. CARVALHO u. F. MASSONE (2007):

Continuous infusion in adult females dogs submitted to ovariohysterectomy with midazolam-xylazine and/or medetomidine pre-treated with methotrimeprazine and buprenorphine.

Acta cirurgica brasileira 22, 272-278

SINCLAIR, M. D. (2003):

A review of the physiological effects of alpha2-agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice.

The Canadian veterinary journal 44, 885-897

STEFFEY, E. P. (1994):

Inhalation Anaesthesia.

In: Anaesthesia of the Cat

Baillière Tindall Limited, London, S. 157-190

STEFFEY, E. P. (1999):

Inhalant Anesthetics.

In: Essentials of Small Animal Anesthesia and Analgesia

Lippincott Williams & Wilkins, S. 157 - 174

STEFFEY, E. P. u. D. HOWLAND (1977):

Isoflurane Potency in Dog and Cat.

American Journal of Veterinary Research 38, 1833-1836

STEVENS, W. C., T. H. CROMWELL, M. J. HALSEY, E. I. EGER, 2ND, T. F. SHAKESPEARE u. S. H. BAHLMAN (1971):

The cardiovascular effects of a new inhalation anesthetic, Forane, in human volunteers at constant arterial carbon dioxide tension.

Anesthesiology 35, 8-16

STOELTING, R. (1991):

Nonbarbiturate induction drugs.

In: Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice

JB Lippincott, Philadelphia, S.

THURMON, J. C., W. J. TRANQUILLI u. G. J. BENSON (1996a):

Perioperative Pain and Distress.

In: Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia

Williams & Wilkins, S. 40 - 60

THURMON, J. C., W. J. TRANQUILLI u. G. J. BENSON (1996b):

Preanesthetics and Anesthetic Adjuncts.

In: Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia

Williams & Wilkins, S. 183 - 209

THURMON, J. C., W. J. TRANQUILLI u. G. J. BENSON (1999):

Perioperative Pain and Its Management.

In: Essentials of Small Animal Anesthesia and Analgesia

Lippincott Williams & Wilkins, S. 28-61

TIMMERMANS, P. B., A. DE JONGE, M. J. THOOLEN, B. WILFFERT, H. BATINK u. P. A. VAN ZWIETEN (1984):

Quantitative relationships between alpha-adrenergic activity and binding affinity of alpha-adrenoceptor agonists and antagonists.

Journal of medicinal chemistry 27, 495-503

UILENREEF, J. J., J. C. MURRELL, B. C. MCKUSICK u. L. J. HELLEBREKERS (2008):

Dexmedetomidine continuous rate infusion during isoflurane anaesthesia in canine surgical patients.

Veterinary anaesthesia and analgesia 35, 1-12

VAHAHAHE, T. (1989):

Clinical-Evaluation of Medetomidine, a Novel Sedative and Analgesic Drug for Dogs and Cats.

Acta Veterinaria Scandinavica 30, 267-273

VALVERDE, A., M. E. HATCHER u. H. R. STAEMPFLI (2008):

Effects of fluid therapy on total protein and its influence on calculated unmeasured anions in the anesthetized dog.

Journal of Veterinary Emergency and Critical Care 18, 480-487

- VAN DYKE, R. A. (1973):
Biotransformation of volatile anaesthetics with special emphasis on the role of metabolism in the toxicity of anaesthetics.
Canadian Anaesthetists' Society journal 20, 21-33
- VERSTEGEN, J., X. FARGETTON, I. DONNAY u. F. ECTORS (1991):
An Evaluation of Medetomidine Ketamine and Other Drug-Combinations for Anesthesia in Cats.
Veterinary Record 128, 32-35
- VIRTANEN, R., J. M. SAVOLA, V. SAANO u. L. NYMAN (1988):
Characterization of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an alpha 2-adrenoceptor agonist.
Eur J Pharmacol 150, 9-14
- WATERMAN-PEARSON, A. E. (1999):
Analgesia.
In: Manual of Small Animal Anaesthesia and Analgesia
British Small Animal Veterinary Association, S. 59 -70
- WRIGHT, M. (1982):
Pharmacologic effects of ketamine and its use in veterinary medicine.
Journal of the American Veterinary Medical Association 180, 1462-1471
- YACKEY, M., J. E. ILKIW, P. J. PASCOE u. L. D. TRIPP (2004):
Effect of transdermally administered fentanyl on the minimum alveolar concentration of isoflurane in cats.
Veterinary Anaesthesia and Analgesia 31, 183-189
- ZIEGLER, W. H., E. SCHALCH, B. LEISHMAN u. M. ECKERT (1983):
Comparison of the effects of intravenously administered midazolam, triazolam and their hydroxy metabolites.
British journal of clinical pharmacology 16 Suppl 1, 63S-69S

9. ANHANG

In dieser Studie wurden Medikamente und technische Geräte folgender Hersteller verwendet:

Medikamente

Fentanyl	Fentanyl®-Janssen 0,1 mg Injektionslösung, Janssen-CILAG GmbH
Dexmedetomidin	Dexdomitor Pfizer Animal Health GmbH
Ketamin	Ketamin 10 % Selectavet Dr. Otto Fischer GmbH
Midazolam	Midazolam-ratiopharm 5 mg/1 ml, ratiopharm GmbH
Propofol	Narcofol 10 mg/ml, cp-pharma GmbH
Mepivacain	Mecain 2% Injektionslösung, Deltaselect GmbH
Isofluran	Isoba® Intervet GmbH

technische Geräte

Venenverweilkatheter	Vasofix® Braunüle, Braun Melsungen AG
Spritzenpumpe	Perfusor® FM, Braun Melsungen AG
Heißluftdecke	Bair Hugger® Modell 505, Selectavet Dr. Otto Fischer GmbH
Doppler-Blutdruckmessgerät	Ultrasonic Doppler Flow Detector, Modell 811-B, Parks Medical Inc
Isofluran-Verdampfer	Isoflurane Vapor, Dräger Medical GmbH
Anästhesiemonitor	Datex Ohmeda S5, GE Health Care
Software	Datex S5 Collect, GE Health Care SAS Version 9.0, SAS Institute Inc. GraphPad Prism 5.02, GraphPad Software Inc.
Differentialblutbild	Advia 120 Haematosystem, Siemens AG
Blutgas-/Elektrolytbestimmung	Rapidlab 860, Siemens AG
Werte der klinischen Chemie	Hitachi 912 Automatic Analyzer, Hitachi Ltd.
Cortisolbestimmung	Immulite® 2000, Siemens AG

Danksagung

Frau Prof. Dr. S. Kästner danke ich herzlichst für die Überlassung des interessanten Themas, für die Ebnung aller noch so steinigen Wege und dafür, dass sie stets ein offenes Ohr für anfallende Fragen hatte und die Durchführung dieser Arbeit jederzeit kompetent und vor allem freundschaftlich unterstützte.

Bei Herrn Prof. I. Nolte bedanke ich mich für die freundliche Aufnahme in die Klinik für Kleintiere und für die gewährten Arbeitsmöglichkeiten.

Bedanken möchte ich mich bei allen Mitarbeitern der Klinik, die mir geholfen haben, diese Arbeit durchzuführen. Mein ganz besonderer Dank gilt hierbei Julia Tümsmeyer, die zu jeder Zeit ein offenes Ohr oder eine freie Hand übrig hatte, und den Chirurgen, die geduldig auf ihre verkabelten Patienten warteten.

Den Mitarbeitern im Labor, besonders Brigitte Schöffner und Vike Marth-Begovic, möchte ich lieben Dank sagen für die Hilfe bei den Blutuntersuchungen und allen labortechnischen Fragen.

Ein riesiges Dankeschön gilt meinen Freunden, besonders Carina, Iwona und der Laufbandfraktion für unsere Freundschaft und ihre Hilfsbereitschaft. Einen herzlichen Dank auch an alle meine Mitstreiter aus dem Doktorandenzimmer, allen voran Sonja und Nicole, für ihre gute Laune und die DFP.

Mein ganz besonderer und lieber Dank gilt meinem Mann, meinen Eltern und meinen Großeltern, die mich in jeder Hinsicht immer unterstützt haben, ohne sie wäre mir das Studium und die Promotion nicht möglich gewesen.