Aus der Klinik für kleine Haustiere
der Tierärztlichen Hochschule Hannover

Plazebokontrollierte Doppelblindstudie zur postoperativen Schmerztherapie mit Carprofen, Levomethadon und Buprenorphin bei Hunden

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N
zur Erlangung des Grades einer Doktorin
der Veterinärmedizin
(Dr. med. vet.)
durch die Tierärztliche Hochschule Hannover

Vorgelegt von
Katja Wacker
aus Kassel

Hannover 2002

Wissenschaftliche Betreuung: Prof. Dr. I. Nolte

1. Gutachter: Prof. Dr. I. Nolte

2. Gutachter: PD Dr. H. Sann

Tag der mündlichen Prüfung: 03.06.2002

Meinen Eltern und

Carsten

		Seite
1.	**Einleitung**	1
2.	**Literaturübersicht**	3
2.1.	**Carprofen**	3
2.1.1.	Chemische Struktur, Darreichungsform, Anwendungsgebiet	3
2.1.2.	Pharmakokinetik	3
2.1.3.	Pharmakodynamik	4
2.1.4.	Nebenwirkungen	6
2.2.	**Buprenorphin**	9
2.2.1.	Anwendungsgebiet und Darreichungsform	9
2.2.2.	Pharmakokinetik	9
2.2.3.	Pharmakodynamik	10
2.2.3.1.	Ceiling Effekt/Antagonisierung des Agonisten/Antagonisten	11
2.2.3.2.	Studien zur Wirksamkeit	12
2.2.4.	Nebenwirkungen	12
2.3.	**Levomethadon**	14
2.3.1.	Chemische Struktur, Anwendungsgebiet	14
2.3.2.	Pharmakokinetik	14
2.3.3.	Pharmakodynamik	15
2.4.	**Schmerz**	17
2.4.1.	Pathophysiologie des Schmerzes	17
2.4.1.1.	Periphere Sensibilisierung	18
2.4.1.2.	Zentrale Sensibilisierung	18
2.4.1.3.	Präventive Analgesie	19
2.4.2.	Einfluss von Schmerz auf verschiedene Organsysteme	20
2.4.3.	Verhalten	21

2.4.4. Subjektive und objektive Beurteilung von Schmerz 23
2.4.5. Scoring Systeme 24

3. Eigene Untersuchungen 27
3.1. Patienten, Material und Methode 27
3.1.1. Patienten 27
3.1.2. Anästhesie und Operation 31
3.1.3. Versuchsaufbau 32
3.1.4. Zeitlicher Ablauf der Untersuchungen 32
3.1.5. Versuchsbedingungen 34
3.1.6. Erhebung der Messdaten 34
3.1.6.1. Verhalten der Hunde 34
3.1.6.2. Futteraufnahme, Kot- und Urinabsatz 34
3.1.6.3. Herzfrequenz, Atemfrequenz, rektale Körperinnentemperatur 35
3.1.6.4. Lahmheitsgrad 35
3.1.6.5. Messung des systolischen arteriellen Blutdrucks 36
3.1.6.6. Hauttemperatur 36
3.1.6.7. Ermittlung der Schmerzgrenze 36
3.1.6.8. Beurteilung der Analgesie 37
3.1.6.9. Beurteilung der Sedation 38
3.1.6.10. Blutentnahme, hämatologische und klinisch-chemische Blutuntersuchung 40
3.1.6.11. Kortisolmessung 42
3.1.6.12. Nebenwirkungen 42
3.1.6.13. Statistische Auswertung 42

3.2. Ergebnisse der Gruppe F (Humerus- und Femurfrakturen) 44
3.2.1. Visuell analoge Schmerzbeurteilung 44
3.2.2. Numerische Schmerzbeurteilung 46
3.2.3. Mechanisch nozizeptive Schwelle des Fraktur- bzw. Operationsgebietes 48
3.2.4. Lahmheitsgrade 49

3.2.5.1. Visuell analoge Beurteilung des Sedationsgrades 50
3.2.5.2. Numerische Beurteilung des Sedationsgrades 52
3.2.7. Glukosekonzentration 53
3.2.8. Kortisolspiegel 54
3.2.9. Systolischer Blutdruck 56
3.2.10. Herzfrequenz 57
3.2.11. Atemfrequenz 59
3.2.12. Rektale Körperinnentemperatur 59
3.2.13. Hauttemperatur im Bereich des traumatisierten Gewebes 61
3.2.14. Alter und Gewicht 62
3.2.15. Säure-Basen-Haushalt 62
3.2.15.1. pH-Wert des venösen Blutes 62
3.2.15.2. Bikarbonatkonzentration und Basenüberschuss des venösen Blutes 62
3.2.15.3. O_2-Partialdruck des venösen Blutes 63
3.2.15.4. CO_2-Partialdruck des venösen Blutes 64
3.2.16. Weißes Blutbild 64
3.2.16.1. Gesamtleukozytenzahl 64
3.2.16.2 Segmentkernige Granulozyten 65
3.2.16.3. Lymphozyten 65
3.2.16.4. Eosinophile Granulozyten 65
3.2.16.5. Monozyten 66
3.2.17. Rotes Blutbild 66
3.2.17.1. Erythrozytenzahl, Hämoglobingehalt, Hämatokrit 66
3.2.18. Leberenzymaktivität 67
3.2.18.1. Aktivität der Alanin-Amino-Transferase (ALT) 67
3.2.18.2. Aktivität der Glutamat-Dehydrogenase (GLDH) 67
3.2.18.3. Aktivität der Alkalischen-Phosphatase (AP) 67
3.2.19. Konzentration von Harnstoff und Kreatinin 68
3.2.20. Gesamteiweißkonzentration 68
3.2.21. Elektrolytkonzentration 68
3.2.21.1 Natrium und Kalium 68

3.2.22. Klinische Nebenwirkungen 69
3.2.22.1. Gastrointestinale Nebenwirkungen 69
3.2.22.2. Urinabsatz 69
3.2.22.3. Wundheilung und Schwellung des Operationsgebietes 69

3.3. Ergebnisse der Gruppe W (Weichteiloperationen: Thorakotomien und Zwerchfellrupturen) 70
3.3.1. Visuell analoge Schmerzbeurteilung 70
3.3.2. Numerische Schmerzbeurteilung 72
3.3.3. Mechanisch nozizeptive Schwelle des Operationsgebietes 73
3.3.4. Visuell analoge Beurteilung des Sedationsgrades 75
3.3.5. Numerische Beurteilung des Sedationsgrad 76
3.3.6. Glukosekonzentration 78
3.3.7. Systolischer Blutdruck 79
3.3.8. Herzfrequenz 81
3.3.9. Atemfrequenz 81
3.3.10. Rektale Körperinnentemperatur 82
3.3.11. Hauttemperatur im Bereich des traumatisierten Gewebes 84
3.3.12. Alter und Gewicht 85
3.3.13. Säure-Basen-Haushalt 85
3.3.13.1. pH-Wert des venösen Blutes 85
3.3.13.2. Bikarbonatkonzentration und Basenüberschuss des venösen Blutes 86
3.3.13.3. O_2-Partialdruck des venösen Blutes 86
3.3.13.4. CO_2-Partialdruck des venösen Blutes 86
3.3.14. Weißes Blutbild 87
3.3.14.1. Gesamtleukozytenzahl 87
3.3.14.2 Segmentkernige Granulozyten 87
3.3.14.3. Lymphozyten 87
3.3.14.4. Eosinophile Granulozyten 88
3.3.14.5. Monozyten 88

3.3.15. Rotes Blutbild 88
3.3.15.1. Erythrozytenzahl, Hämoglobingehalt, Hämatokrit 88
3.3.16. Leberenzymaktivität 89
3.3.16.1. Aktivität der Alanin-Amino-Transferase (ALT) 89
3.3.16.2. Aktivität der Glutamat-Dehydrogenase (GLDH) 89
3.3.16.3. Aktivität der Alkalischen-Phosphatase (AP) 90
3.3.17. Konzentration von Harnstoff und Kreatinin 90
3.3.18. Gesamteiweißkonzentration 90
3.3.19. Elektrolytkonzentration 91
3.3.19.1 Natrium und Kalium 91
3.3.20. Klinische Nebenwirkungen 91
3.3.20.1. Gastrointestinale Nebenwirkungen 91
3.3.20.2. Urinabsatz 91
3.3.20.3. Wundheilung und Schwellung des Operationsgebietes 92

4. Diskussion 93
4.1. Diskussion Methodik 94
4.1.1. Homogenität der Gruppen 94
4.1.2. Versuchsbedingungen 95
4.2. Beurteilung von Schmerz 97
4.2.1. Schmerzbeurteilungssysteme 97
4.2.2. Mechanisch nozizeptive Schmerzgrenze 99
4.2.3. Lahmheitsgrad 101
4.2.4. Herzfrequenz 102
4.2.5. Atemfrequenz, Blutgase und Säure-Basen-Status 103
4.2.6. Systolischer Blutdruck 104
4.2.7. Plasmaglukosespiegel und Plasmakortisolspiegel 105
4.3. Sedation und Nachschlafphase 106
4.4. Rektale Körperinnentemperatur 107
4.5. Hauttemperatur 108
4.6. Wirksamkeit der analgetischen Therapie und Dosierungsregime 108
4.7. Nebenwirkungen 114

4.7.1. Gastrointestinale Nebenwirkungen 114
4.7.2. Renale Toleranz 115
4.7.3. Hepatische Toleranz 116
4.7.4. Weißes Blutbild 117

5. Schlussfolgerung 118
6. Zusammenfassung 120
7. Summary 123
8. Literaturverzeichnis 126
9. Anhang Tabellen 160

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen:

Abb.	Abbildung
ALT	Alanin-Amino-Transferase
AP	Alkalische-Phosphatase
A.	Arteria
bzw.	beziehungsweise
pCO_2	Kohlendioxidpartialdruck
COX	Cyclooxygenase
dl	Deziliter
d.h.	das heißt
et al.	et alii
evtl.	eventuell
ggf.	gegebenenfalls
ggr.	geringgradig
GLDH	Glutamat-Dehydrogenase
h	Stunde
Hg	Quecksilber
hgr.	hochgradig
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
l	Liter
max	Maximum
min.	Minuten
min	Minimum
mg	Milligramm
mgr.	mittelgradig
mm	Millimeter
MW	Mittelwert
n	nachmittags
N	Newton
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat

NSAID	Nonsteroidal antiphlogistical inflammatory drug
NRS	numerical rating scale
pO_2	Sauerstoffpartialdruck
OP	Operation
prä OP	prä operationem
post Op	post operationem
STD	Standardabweichung
Tab.	Tabelle
u.	und
v.	vormittags
V.	Vena
VAS	visual analog scale
ZNS	Zentrales Nervensystem
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil

Sonderzeichen:

°C	Grad Celsius
%	Prozent
®	Warenzeichen
±	plus/minus
s	Standardabweichung
$\overline{X}$	Mittelwert
~	
X	Median

1. Einleitung

Viele Jahre wurde Schmerzen beim Tier wenig Bedeutung beigemessen. Begründet wird das zum einen durch die Annahme, Schmerz schütze das Tier vor weiteren Schäden, zum anderen der Glaube, dass Tiere nicht ein dem Menschen entsprechendes Schmerzempfinden haben. Es bestand außerdem die Angst vor Nebenwirkungen der Analgetika. Mit neueren Techniken und neuen Analgetika kann Schmerz jedoch mit minimalen Nebenwirkungen behandelt werden (RAFFE 1988). Die Erkennung und Behandlung von Schmerz sollte daher Standardtherapie eines jeden Intensivpatienten sein. Schmerz wurde lange Zeit als schützend angesehen, unkontrolliert behindert er jedoch die Erholungsphase des Patienten. Des weiteren führt Schmerz zu einer Aktivierung verschiedener Organsysteme, wodurch Tachykardien, Hypertensionen, Vasokonstriktionen und Hypoxämien ausgelöst werden (FAGELLA 1997). Darüber hinaus wird eine Entwicklung chronischer Schmerzzustände bei Unterlassung einer adäquaten Schmerztherapie diskutiert (KATZ et al. 1996).

Die Häufigkeit aufwendiger operativer Eingriffe bei Hund und Katze nimmt zu. Das durch solche Operationen gesetzte Trauma erfordert eine adäquate Analgesie, weshalb auch in der Veterinärmedizin nach geeigneten Schmerztherapien gesucht werden muss (WATSON et al. 1996, WATERMAN - PEARSON, 1997).

Ein geeignetes Schmerzmanagement bedarf des Verständnisses der zugrunde liegenden Entstehungsmechanismen des Schmerzes und der Wirkungsmechanismen der eingesetzten Analgetika. Sicher ist, dass eine Schmerzprophylaxe effektiver ist als die Schmerzbehandlung (LUTZ und LAMER 1990, SAGER 1993, RAFFE 1997).

Seit vielen Jahren gelten Opioide als wirksamste Klasse der Analgetika (PASCOE 2000). Aber auch die nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAIDs) der neueren Generation haben das Potential, schwere Schmerzzustände zu kontrollieren und sind den Opioiden gleichwertig oder sogar überlegen (LASCELLES und WATERMAN 1997, GRISNAUX et al. 1999).

Nichtpharmakologische Ansätze kommen hauptsächlich als Ergänzung der medikamentellen Schmerztherapie in Frage. Dennoch sollte die Bedeutung des Handlings der Tiere nicht unterschätzt werden (LAMONT et al. 2000).

Es kann angenommen werden, dass Tiere in den gleichen Situationen wie der Mensch Schmerzen empfinden (MATHEWS 2000). Dies zu beurteilen stellt den Tierarzt jedoch häufig vor große Schwierigkeiten, da bisher nur subjektive Schmerzbeurteilungssysteme herangezogen werden, die auf der Beobachtung des Verhaltens und den durchgeführten Schmerztests basieren (KRAMER et al. 1998).

Bisher existieren beim Hund in der Literatur keine plazebokontrollierten Doppelblindstudien über einen, wie in dieser Studie untersuchten, fünftägigen Zeitraum.

Mit der vorliegenden Studie sollte daher die analgetische Wirksamkeit eines NSAIDs und zweier Opioide an definierten Patienten nach Frakturversorgung und Weichteiloperationen (Thorakotomien und Zwerchfellrupturen) über fünf Tage verglichen werden. Zielsetzung war es, die Effektivität und Sicherheit verschiedener Analgetika unter standardisierten Bedingungen im Vergleich mit einem Plazebo zu prüfen. Darüber hinaus sollte ein geeignetes Schmerzbeurteilungssystem evaluiert werden.

2. Literaturübersicht

2.1. Carprofen

2.1.1. Chemische Struktur, Darreichungsform, Anwendungsgebiet

Carprofen ist ein nichtsteroidales Antiphlogistikum, bei dem es sich chemisch um eine Karbonsäure handelt. Es gehört der Untergruppe der Arylpropionsäure an (6-chloro-alpha-methyl-carbazol-2-acetyl-Säure) (STRUB et al. 1982, HOLTSINGER et al. 1992). Carprofen existiert in zwei enantiomeren Formen, dem S (+) – und dem R (+) - Isomer (GAUT et al. 1975, IWAKAWA et al. 1988, SPAHN et al. 1989, McKELLAR et al. 1994). Es liegt als 5%ige Injektionslösung vor und ist zur subkutanen bzw. intravenösen Applikation vorgesehen. Außerdem gibt es die Möglichkeit der oralen Verabreichung von 20 oder 50 mg Tabletten (TRAEDER 1998). Beim Hund ist Carprofen in Deutschland unter dem Handelsnamen Rimadyl® zur Anwendung bei akuten postoperativen und chronischen Schmerzen zugelassen (RANDALL und BARUTH 1976, NOLAN und REID 1993, MATHEWS 1996). Carprofen besitzt analgetische, antiphlogistische und antipyretische Wirkung.
Seit Juni 2001 ist Carprofen auch zur präoperativen Analgesie beim Hund zugelassen (HENKE und ERHARDT 2001 a).

2.1.2. Pharmakokinetik

Carprofen wird nach oraler Applikation zu über 90 % absorbiert (Schleimer und BENJAMINI 1981, McKELLAR et al. 1994). Die höchste Plasmakonzentration ist nach einmaliger subkutaner Injektion in 1 bis 3 Stunden erreicht (Lascelles et al. 1998). Carprofen hat nach einmaliger Applikation eine Eliminationshalbwertzeit von 8 Stunden. Zu über 99 % ist Carprofen an Plasmaproteine gebunden und hat deshalb ein sehr geringes Verteilungsvolumen (0,18 l/kg). Die Metabolisierung findet zum Großteil in der Leber statt, worauf eine schnelle Exkretion zu 70 bis 80 % über Galle und Fäzes stattfindet. Ca. 20 % werden über die Nieren ausgeschieden (McKELLAR et al. 1990, FOX und JOHNSTON 1997, TRAEDER 1998). Carprofen

durchläuft einen enantioselektiven enterohepatischen Kreislauf (PRIYMENKO et al. 1998). Als schwache Säure zeigt Carprofen eine hohe Penetrationsfähigkeit in entzündliches Gewebe (RUBIN 1986, TRAEDER 1998). Dort geht es eine enge Bindung zu Proteinen ein, wodurch eine lange Verweildauer bis zu 24h hervorgerufen wird und die Erklärung für den, trotz einer Halbwertzeit von nur 8h, relativ lang anhaltenden therapeutischen Effekt gegeben ist (RUBIN 1986, McKELLAR et al. 1994, TRAEDER 1998).

2.1.3. Pharmakodynamik

Die empfohlene Dosierung von Carprofen wird beim Hund mit 4 mg/kg einmal täglich oder zweimal täglich 2 mg/kg i.v., i.m., s.c. oder p.o. angegeben (HELLEBREKERS 2001 a, HENKE und ERHARDT 2001 a). Carprofen wirkt antipyretisch, antiphlogistisch und analgetisch (Holtsinger et al. 1992, Johnson et al. 1993, NOLAN und REID 1993, VASSEUR et al. 1995) und hat einen direkten Einfluss auf die Chondrozytenaktivität (BENTON et al. 1997). Letzterer erklärt unter anderem die gute Wirksamkeit von Carprofen bei Hunden mit Osteoarthritis (VASSEUR et al. 1995).

Es hemmt die humorale sowie die zelluläre Immunantwort (SCHLEIMER und BENJAMINI 1981, McKELLAR et al. 1990, TRAEDER 1998). Außerdem wird angenommen, dass Carprofen die Einwanderung von Leukozyten in das Entzündungsgebiet verhindert (TRAEDER 1998), wodurch ein Teil der antiphlogistischen Wirkung erklärt wird.

Der Wirkungsmechanismus von Carprofen ist bisher nicht endgültig geklärt. Einige Autoren sind der Ansicht, dass Carprofen, wie von anderen NSAIDs bekannt, die Cyclooxygenase (COX) hemmt (TRAEDER 1998, RICKETTS et al. 1998). Die Cyclooxygenase katalysiert die Reaktion der Prostanoidproduktion. Zu diesen gehören unter anderem die Prostaglandine. Die Cyclooxygenase kommt in Form zweier Isoenzyme vor, COX 1 und COX 2. Sie haben unterschiedliche Aufgaben im Organismus. COX 1 ist entscheidend für die normale physiologische Funktion des Gastrointestinaltraktes, der Nieren sowie der Hämostase, wohingegen COX 2 nur in entzündetem Gewebe vorkommt und dort für Hyperalgesie durch

Prostaglandinproduktion sorgt (JOHNSTON und BUDSBERG 1997, RICKETTS et al. 1998, STICHTENOTH et. al. 1998). Der Grund für die gute Verträglichkeit von Carprofen liegt möglicherweise in der selektiven Hemmung von COX 2 (MITCHELL et al. 1993, AKARASEREENONT 1994 et al.).
Wirkungsmechanismen an einer anderen Stelle der Entzündungskaskade, wodurch Carprofen vermutlich die Bildung von Entzündungsmediatoren hemmt, werden diskutiert, sind aber noch nicht näher geklärt (CEUPPENS et al. 1982, HOPE und WELTON 1983, TRAEDER 1998). Andere Autoren bezeichnen Carprofen als relativ schlechten Inhibitor der Cyclooxygenase und suchen den Wirkungsmechanismus an völlig anderer Stelle als der Entzündungskaskade (STRUB et al. 1982, McKELLAR et al. 1990, LEES et al. 1991, BENTON et al. 1997). Allerdings steht dies im Widerspruch zu in vitro und in vivo Untersuchungen, bei denen eine deutliche Suppression der Prostanoidbildung nachgewiesen werden konnte (FRÖLICH et al. 1984, TAYLOR et al. 1996, BENTON et al. 1997, POULSEN-NAUTRUP und JUSTUS 1999).
Möglicherweise greift Carprofen an Mediatoren an, die bisher noch nicht bekannt sind (McKELLAR et al. 1990 und 1994).
Schleimer und BENJAMINI (1981), CEUPPENS et al. (1982) und HELLYER (1997) diskutieren, dass die Neutrophilenmigration, die Beteiligung an der humoralen und zellulären Immunantwort sowie die Einflüsse von Prostaglandinen auf spinale und zentrale Mechanismen Hintergrund für den Wirkungsmechanismus von Carprofen sind.

2.1.4. Nebenwirkungen

Gastrointestinale Störungen in Form von milder Gastritis bis hin zu Ulzerationen und Blutungen sind die im Zusammenhang mit der Gabe von NSAIDs am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen (RUBIN 1986, JONES et al. 1992, PAPICH 2000), aber auch renale und hepatozelluläre Störungen sowie die Beeinträchtigung der Thrombozytenaggregation sind in diesem Zusammenhang relevant. Mit COX 2

selektiven NSAIDs soll eine Verminderung der Nebenwirkungen erzielt werden (LIVINGSTON 2000).

Die durch Carprofen induzierten Nebenwirkungen waren in allen publizierten Studien gering. Klinische Symptome sind hauptsächlich Vomitus, Diarrhoe, Lethargie, Inappetenz und ein Anstieg der Leberenzyme (HOLTSINGER et al. 1992, VASSEUR et al. 1995).

Da die Nebenwirkungen von NSAIDs hauptsächlich auf eine unselektive Hemmung der protektiven Prostaglandine zurückzuführen sind, liegt die geringe Nebenwirkungstendenz von Carprofen wohl am ehesten in seiner nur schwach hemmenden Wirkung auf die Prostaglandinsynthese begründet (O`BRIEN und BAGBY 1987, SCHOEN und VENDER 1989).

DieToxizität auf den Magen-Darm-Trakt beruht hauptsächlich auf zwei Mechanismen: NSAIDs entfalten eine direkte Wirkung auf die Magen-Darm-Schleimhaut und hemmen außerdem die Prostaglandinproduktion, wodurch die protektive Wirkung der Prostaglandine auf die Mukosa beeinträchtigt wird. Die protektiven Prostaglandine werden durch COX 1 synthetisiert (KAUFFMAN 1989, GODDARD et al. 1990, WALLACE 1992, WOLFE et al. 1999). Die Hemmung vermindert die Schleimproduktion der Epithelzellen, die Sekretion von Bicarbonat, die Mukosadurchblutung sowie die Proliferation von Epithelzellen und beeinträchtigt die Mukosaabwehr gegenüber schädigenden Einflüssen (WHITTLE 1977, WOLFE und SOLL 1988). FORSYTH et al. (1998) konnten endoskopisch nachweisen, dass Carprofen jedoch nur geringe Läsionen der Schleimhaut verursacht. Im Vergleich zur Plazebogruppe konnten keine größeren Schäden durch Carprofen festgestellt werden. Nach längerfristiger Gabe von NSAIDs (Carprofen, Meloxicam und Ketoprofen) gab es aber Hinweise auf einen Anstieg von gastroduodenalen Läsionen.

In einer Studie von McPHAIL et al. (1998) wird eine durch Carprofen induzierte Lebertoxizität vermutet. Die in der Studie untersuchten Hunde zeigten nach Carprofengabe klinische Anzeichen einer Lebererkrankung, ansteigende Leberenzyme und histologische Leberveränderungen. Die Symptome verschwanden nach Absetzen des Medikaments.

BOELSTERLI et al. (1995) und McPHAIL et al. (1998) vermuten eine Idiosyncrasie und Patienten abhängige Ursache für die Leberschädigung, außerdem wird eine Rassedisposition bei Labrador Retrievern diskutiert. Die genaue Ursache für die Leberschädigung durch NSAIDs ist unbekannt, postuliert wurden allergische Reaktionen der NSAID-Metaboliten mit Proteinen der Leber und des Plasmas (BOELSTERLI et al. 1995). Auch bereits die biliäre Exkretion der Carprofenmetaboliten kann zum Anstieg der Leberenzyme führen (RUBIO et al. 1980).

Bei HOLTSINGER et al. (1992) zeigten im Vergleich zu einer Plazebogruppe nach 14-tägiger Behandlungsdauer mit Carprofen elf der mit Carprofen behandelten Hunde eine Erhöhung der ALT, AST und AP. Acht Hunde der Plazebogruppe zeigten allerdings ebenfalls eine Erhöhung dieser Leberenzymwerte.

Eine renale Toxizität von Carprofen, wie auch von anderen NSAIDs, ist gut dokumentiert. Akute interstitielle Nephritiden, akute Papillarnekrosen, Nephrotisches Syndrom und akutes und chronisches Nierenversagen sind durch NSAIDs verursachte Erkrankungen an der Niere (CLIVE und STOFF 1984, STILLMAN et al. 1984). Die Ursache für die interstitielle Nephritis durch NSAIDs ist immunologisch bedingt (KLEINKNECHT 1993). Die Schwere der Schädigungen variiert von Isosthenurie und milder Proteinurie bis hin zu renaler Tubulusnekrose (CLIVE und STOFF 1984, STILLMANN et al. 1984).

In Studien von HOLTSINGER et al. (1992) und VASSEUR et al. (1995) wurde anhand von Messungen der Harnstoff- und Kreatininkonzentrationen im Serum sowie anhand der Urinanalyse jedoch keine Schädigung der Nieren nach Carprofengabe festgestellt.

Durch die Hemmung der Prostaglandinsynthese und der damit verbundenen Vasokonstriktion kann es im Bereich der Niere zu Störungen der glomerulären Filtrationsrate sowie zu Elektrolytimbalancen kommen. Das Ausmaß der Schädigung wird um ein Vielfaches höher, wenn es zu NSAID Überdosierung kommt oder die Nieren des Patienten bereits vorgeschädigt sind (CLIVE und STOFF 1984, STILLMANN et al. 1984, McPHAIL et al. 1998).

Für NSAIDs werden chondroprotektive, - destruktive und neutrale Wirkungen auf den Stoffwechsel degenerativ veränderten Gelenkknorpels beschrieben (LEES et al.

1991, FOX und JOHNSTON 1997, UNGEMACH 1999). Je nach Wirkstoffspiegel der Cyclooxygenase werden die Chondrozyten entweder aktiviert oder supprimiert (BENTON et al. 1997). Bei einer Carprofendosierung von 2,2 mg/kg oral konnten weder im Plasma noch in der Synovialflüssigkeit Carprofenkonzentrationen gefunden werden, die eine Schädigung des Knorpelmetabolismus hervorriefen (McLAUGHLIN 2000). In einer anderen Studie konnte bei Hunden mit experimentell erzeugter Osteoarthritis sogar ein chondroprotektiver Effekt nach Gabe von 2,2 und 4,4 mg/kg Carprofen festgestellt werden (PELLETIER et al. 2000).

Desweiteren sind negative Wirkungen von NSAIDs auf die Thrombozytenaggregation beschrieben. Allerdings konnten GRISNEAUX et al. (1997 und 1999) bezüglich des Carprofens keine klinische Relevanz hinsichtlich einer vermehrten Blutungsneigung feststellen.

Bei Patienten mit Gerinnungsstörungen, Thrombozytopenien und bei perioperativen Blutungen kann es jedoch nach Gabe von NSAIDs zu Störungen der Hämostase kommen (FRÖLICH 1996). Dies ist vor allem in der humanmedizinischen Literatur beschrieben. So berichtet MIESCHER (1986) von Thrombozytopenien, hämolytischen und aplastischen Anämien nach NSAID Gabe.

2.2. Buprenorphin

2.2.1. Darreichungsformen und Anwendungsgebiet

In Deutschland steht Buprenorphin unter dem Handelsnamen Temgesic® als 0,03 % ige Injektionslösung zur subkutanen, intramuskulären und intravenösen Applikation zur Verfügung. Zur oralen Verabreichung gibt es Buprenorphin als sublinguale Tablette in einer Konzentration von 0,2 mg/Tablette. Temgesic® unterliegt in Deutschland dem Betäubungsmittelgesetz (BRODBELT et al. 1997). Beim Hund wird Buprenorphin hauptsächlich zur postoperativen Schmerztherapie oder zur Narkoseprämedikation im Rahmen der Neuroleptanalgesie eingesetzt.

2.2.2. Pharmakokinetik

Buprenorphin ist ein partieller μ-Rezeptor Agonist mit 30 bis 100 mal stärkerer Wirksamkeit als Morphin (LASCELLES und WATERMAN 1997).
Für die Dosierung wird in der Literatur ein Spielraum von 0,005 bis 0,02 mg/kg bei intramuskulärer oder subkutaner Injektion angegeben (JENKINS 1987, SAGER 1993, PASCOE 2000, HELLEBREKERS 2001 a, HENKE und ERHARDT 2001 a).
Buprenorphin ist hochlipophil. Es assoziiert sowie dissoziiert sehr langsam mit oder vom Rezeptor. Dies bedingt eine lange Wirkungsdauer, allerdings mit einem ca. 30-45 Minuten eintretenden verzögerten Wirkungsbeginn (TAYLOR und HOULTON 1984, JACOBSON et al. 1994, JAGE 1997, LASCELLES und WATERMAN 1997, PASCOE 2000). Buprenorphin ist zu 95-98 % an Plasmaproteine gebunden (GARRETT und CHANDRAN 1985), und seine Plasma-Halbwertzeit beträgt sechs Stunden. Über 90 %
der zirkulierenden Metaboliten werden über die Galle ausgeschieden, die restlichen 10 % über die Niere (GARRETT und CHANDRAN 1990).

2.2.3. Pharmakodynamik

Opioide wirken aufgrund ihrer Bindung an spezifische Opioid-Rezeptoren. Es gibt vier verschiedene Rezeptortypen im ZNS und in der Peripherie. Der μ-Rezeptor vermittelt Euphorie, Sedation, Analgesie, respiratorische Depression und Suchtpotential. Durch Bindung der Opioide an den κ-Rezeptor kommt es ebenfalls zu Analgesie und Sedation. Der σ-Rezeptor produziert Dysphorie, Aufregung, Angst und halluzinogene Wirkung. Über den δ-Rezeptor ist bislang wenig bekannt (JENKINS 1987, PAPICH 1997). Buprenorphin ist ein partieller Opioid-Agonist mit hoher Affinität zum μ-Rezeptor und nur geringer intrinsischer Aktivität. Seine Affinität zum κ- oder σ-Rezeptor scheint gering (BENSON und TRANQUILLI 1992, LASCELLES und WATERMAN 1997). SACKMANN et al. (1997) bezeichnen Buprenorphin dagegen als mäßigen μ-Rezeptor Agonisten und κ-Rezeptor Antagonisten. Nach PAPICH (1997) soll im Gegensatz dazu die analgetische Wirkung von Buprenorphin über den κ-Rezeptor vermittelt werden. Obwohl Buprenorphin nur ein partieller Agonist ist, scheint die analgetische Wirkung der des Morphins ähnlich zu sein (TAYLOR und HOULTON 1984). Allerdings ist Buprenorphin 30 bis 100 mal stärker wirksam als Morphin (BAILEY und STANLEY 1994, LASCELLES und WATERMAN 1997), durch seine langsame Dissoziation vom Opiatrezeptor kommt es zu einer im Vergleich zu anderen Opioiden längeren Wirkungsdauer (TAYLOR und HOULTON 1984). Infolge der langsamen Assoziation zum Rezeptor kommt es allerdings auch zum verzögerten analgetischen Wirkungseintritt (FLECKNELL und LILES 1990, WATERMAN und KALTHUM 1992, LASCELLES und WATERMAN 1997, HELLYER 1997). Wenn Buprenorphin an den Rezeptor gebunden ist, ist eine Verdrängung vom Rezeptor durch konventionelle Antagonisten nicht und eine Steigerung der Analgesie durch andere Opioide nur schwer möglich (JOHNSON 1991, FOLEY 1993, WANG et al. 1993, FREY et al. 1996, ILLES et al. 1996, LASCELLES und WATERMAN 1997).

2.2.3.1. Ceiling Effekt/Antagonisierung des Agonisten/Antagonisten

Buprenorphin hat eine glockenförmige Dosis-Wirkungs-Kurve. Das bedeutet, dass eine Dosissteigerung nach Erreichen der Maximalwirkung zu einer Antagonisierung der analgetischen Wirkung führt (SCHMIDT et al. 1985, PEDERSEN et al. 1986, LEHMANN et al. 1988, ILLES et al. 1996, HELLYER 1997, LASCELLES und WATERMAN 1997). Der Dosisspielraum des partiellen Agonisten Buprenorphin ist gegenüber dem reiner Agonisten begrenzt, da nach Erreichen einer Schwellendosis keine weitere Steigerung der analgetischen Wirkung erreicht werden kann. Eine Erhöhung der Dosis über diese Schwellendosis führt beim Menschen zum Anstieg der Nebenwirkungen, möglicherweise wirkt sogar der antagonisierende Opioidanteil, so dass die Analgesie abnehmen kann (JAGE und HARTJE 1997). Dieser Effekt wird auch als Ceiling Effekt bezeichnet und führt dazu, dass Buprenorphin bei starken Schmerzen nicht geeignet erscheint (RAFFE 1992, FLECKNELL 1994, BROCK 1995). Andere Autoren führen den Ceiling Effekt lediglich für die atemdepressive Wirkung und nicht für die abnehmende Analgesie an, so dass einem Einsatz von Buprenorphin bei starken Schmerzen nichts im Wege steht (PIERCY 1985, JOHNSON 1991, FOLEY 1993, WANG et al. 1993). FLECKNELL und LILES (1990) fanden bei Untersuchungen am Kaninchen keine Abschwächung der analgetischen Wirksamkeit nach mehrstufiger Dosissteigerung, aber auch keine deutlich verbesserte Analgesie. Wie alle anderen Agonist-Antagonisten kann Buprenorphin die Wirkung reiner Opioid-Agonisten aufgrund seiner hohen Affinität zum Rezeptor antagonisieren und damit die Analgesie des reinen Agonisten aufheben. Dieser Effekt kann zu schweren Schmerzzuständen führen (JENKINS 1987, BENSON und TRANQUILLI 1992, SAGER 1993, JAGE 1997, SHORT 1997).

In neueren Studien wird allerdings nur von einer Antagonisierung der Nebenwirkung des reinen Agonisten und einer guten analgetischen Wirkung des Buprenorphins infolge der κ-Wirkung am Rezeptor gesprochen (DUNCAN und LASCELLES 2001, OTTO 2001 a). Es ist eine höhere Dosis von Opioid-Agonisten notwendig, um Analgesie zu erzeugen, wenn ihre Gabe einem Agonist-Antagonisten folgt (RAFFE 1992).

2.2.3.2. Studien zur Wirksamkeit

In verschiedenen klinischen Studien zeigte Buprenorphin eine effektive analgetische Wirkung. In einer Studie von TAYLOR UND HOULTON (1984) wies Buprenorphin nach orthopädischen Eingriffen ein höheres analgetisches Potential auf als Morphin und war in seiner Wirkung dem Pentazozin gleichgestellt. In einer Studie von BRODBELT et al. (1997) war Buprenorphin bei arthrotomierten Hunden ein effektives postoperatives Analgetikum. CONZEMIUS et al. (1994) verglichen interpleural appliziertes Bupivacain mit intravenös verabreichtem Buprenorphin nach interkostalen Thorakotomien. Beide Analgetika bewirkten eine vergleichbar gute Schmerzlinderung.
In einer Studie von WATERMAN und KALTHUM (1992) konnte dagegen nach 15 Minuten bei allen Patienten, nach 30 Minuten nur noch bei der Hälfte und nach 4h nur noch bei einem Tier eine analgetische Wirkung des postoperativ applizierten Buprenorphins nachgewiesen werden. Eine Verbesserung der Analgesie konnte allerdings durch intraoperative Gabe von Buprenorphin erzielt werden. KRAMER et al. (1998) fanden nach intravenöser Buprenorphingabe bei 25 % der untersuchten Hunde eine unzureichende postoperative Analgesie. Es handelte sich dabei um Osteosynthese-patienten mit starken Weichteiltraumata.
Der sedative Effekt von Buprenorphin wird von einigen Autoren als ausgeprägt bezeichnet (TAYLOR und HOULTON 1984, WATERMAN und KALTHUM 1992). PYBENDOP und VERSTEGEN (1994) konnten jedoch bei einer Kombination mit Midazolam keine Sedation feststellen.

2.2.4. Nebenwirkungen

Opioide bergen die Gefahr einer Atemdepression und wirken sich auf das kardiovaskuläre System in Form einer Bradykardie und in der Regel milden Hypotension aus (JENKINS 1987, ROBINSON et al. 1988, SAGER 1993). Sie verursachen eine vagusbedingte Salivation, Defäkation und Erbrechen direkt im Anschluss an ihre Applikation (JENKINS 1987, ROBINSON 1988). Die Motilität des

Magen-Darm-Traktes wird herabgesetzt, wodurch es zu Passagestörungen sowie zu Wasser- und Elektrolytresorptionsstörungen kommen kann (JENKINS 1987, SAGER 1993, PAPICH 1997). Bei Hunden ist die Neigung zum Erbrechen nach Opioidgabe am ausgeprägtesten (SAGER 1993). Erbrechen wird jedoch häufiger nach Verabreichung von Opioiden im Rahmen einer Prämedikation beobachtet und weniger im Rahmen der Schmerztherapie (PAPICH 1997). Am Urogenitaltrakt verursacht eine durch Opioide induzierte verminderte Nierendurchblutung und eine vermehrte Freisetzung von Vasopressin eine herabgesetzte Urinproduktion. Spasmen der Harnleiter sowie steigender Blasentonus durch Opioidgabe und dadurch bedingte Harnverhaltungen kommen vor (JENKINS 1987, ROBINSON 1988). Opioide beeinflussen bei Mäusen die neuroendokrine Kontrolle des Immunsystems und reduzieren die Aktivität der Makrophagen und Leukozyten (PLOTNIKOFF 1985, WYBRAN 1985, JENKINS 1987). Die klinisch erkennbaren kardiovaskulären und atemdepressiven Nebenwirkungen des Buprenorphins werden beim Menschen als gering eingestuft. Eine emetische Wirkung ist kaum zu erkennen, die Toleranz- und Abhängigkeitsentwicklung ist ebenfalls gering (SAGER 1993). Eine ausgeprägte Atemdepression wird bei Hund und Katze nach Buprenorphingabe ebenfalls nur sehr selten beobachtet (HANSEN 1994, PAPICH 1997). In einer Studie von MARTINEZ et al. (1997) verursachte Buprenorphin bei Hunden während einer Isofluran-Anästhesie einen signifikanten Abfall des systolischen und diastolischen Blutdrucks sowie der Herzfrequenz. Diese kardiovaskuläre Depression hatte jedoch keine klinische Bedeutung für gesunde Hunde.

In einer experimentellen Studie von VAN LOVEREN et al. (1994) wurde für Buprenorphin eine Stimulation des Immunsystems festgestellt, deren klinische Relevanz allerdings fraglich ist.

2.3. Levomethadon

2.3.1. Chemische Struktur und Anwendungsgebiet

Levomethadon ist ein vollsynthetischer Morphinabkömmling. Es ist das linksdrehende Enantiomer des Methadons, veterinärmedizinisch unter dem Namen L-Polamivet® in Kombination mit einem Parasympatholytikum (Fenpipramid) als Injektionslösung für den Hund verfügbar (LÖSCHER 1999).
Als humanmedizinische Präparate sind Tropflösungen ohne Zusatz eines Parasympatholytikums auf dem Markt. Anwendungsgebiete sind hauptsächlich die Narkoseprämedikation und Neuroleptanalgesie, aber auch eine Verwendung als Schmerztherapeutikum wird beschrieben (JAGE 1989, LEHMANN et al. 1990, DOMBROMYLSKYJ 1993).

2.3.2. Pharmakokinetik

Levomethadon ist zu 90 % an Plasmaproteine gebunden, besitzt ein hohes Verteilungsvolumen und hat eine orale Bioverfügbarkeit von nahezu 100 % (MISRA et al. 1974, JAGE 1989, LEHMANN et al. 1990, FREY et al. 1996, ILLES et al. 1996). Der größte Teil des aufgenommenen Methadons wird nicht in der Leber biotransformiert, sondern gelangt zunächst in den systemischen Kreislauf (JAGE 1989).
Levomethadon ist lipophil und überwindet daher leicht die Blut-Hirn-Schranke. Damit ist auch sein rascher Wirkungseintritt kurz nach intravenöser Gabe zu erklären (JAGE 1989, FOLEY 1993). Maximale Plasma- und Gewebespiegel werden nach subkutaner Injektion in zwei Stunden erreicht. Der Wirkungseintritt stellt sich beim Menschen nach intravenöser Gabe in zwei bis fünf Minuten ein, er verlängert sich nach intramuskulärer Gabe auf 10 – 20 Minuten und nach oraler Gabe auf bis zu 60 Minuten (MISRA et al. 1974, LEHMANN et al. 1990, FOLEY 1993).
Levomethadon zeichnet sich durch eine lange Plasma-Eliminationshalbwertzeit aus, die mit bis zu 87 Stunden beschrieben wird (GOURLAY et al. 1982, FOLEY 1993).

MISRA et al. (1974) beschrieben bei Hunden der Rasse Beagle eine Halbwertzeit von sechs bis sieben Stunden nach subkutaner Injektion von 2 mg/kg Levomethadon.
Andere Untersucher fanden nach intravenöser Gabe von 1 mg/kg Levomethadon eine Halbwertzeit von 3,5 Stunden (DOMBROMYLSKYJ 1993).
Bei Mensch und Tier wird eine wochenlange Persistenz nachweisbarer Levomethadonkonzentrationen im Gehirn und anderen Speicherorganen beschrieben. Als Ursache dafür wird eine intensive intrazelluläre Bindung und Verteilung diskutiert. Dies erklärt die Toleranzentwicklung sowie die langsame Entwicklung der physischen Abhängigkeit beim Levomethadon (MISRA et al. 1974, JAGE 1989, 1990, WAY 1993).
Levomethadon wird in der Leber zum größten Teil in inaktive Metaboliten verstoffwechselt (MATHER und GOURLY 1984). Diese werden hauptsächlich über Galle und Niere ausgeschieden. Ca. 20 bis 30 % des Methadons werden unverstoffwechselt über die Niere eliminiert. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz muss daher mit einer verlängerten Wirkungsdauer gerechnet werden (MISRA et al. 1974, LEHMANN et al. 1990). Auch ist die renale Ausscheidung entscheidend vom pH-Wert des Urins abhängig (JAGE 1989).
Für den Hund ist eine Beteiligung von Glukuronidierungsprozessen an der Metabolisierung des Levomethadons nachgewiesen (MISRA et al. 1974). Beim Menschen soll es keinen Zusammenhang zwischen chronischen Hepatopathien und der Metabolisierung des Levomethadons geben (JAGE 1989, FOLEY 1993).

2.3.3. Pharmakodynamik

Levomethadon bindet als vollsynthetischer Morphin-Agonist am μ-Rezeptor sowie mit moderater Affinität am δ-Rezeptor (JAGE 1989, FOLEY 1993, FREY et al. 1996, SHORT 1997). Die empfohlene Dosierung als Analgetikum schwankt zwischen 0,05 mg/kg KG und 1 mg/kg KG subkutan, als Dosisintervall sind dabei vier bis sechs Stunden angegeben (SAGER 1993, HENKE und ERHARDT 2001 a).

Der μ-Rezeptor vermittelt Euphorie, Sedation, Analgesie, respiratorische Depression und Suchtpotential. Über den δ-Rezeptor ist wenig bekannt (JENKINS 1987, PAPICH 1997). Er ist aber mit Sicherheit ebenfalls an der Entstehung der Analgesie beteiligt (PORECCA und BURKS 1993, STEIN 1993, YAKSH 1993, ILLES et al. 1996).
Levomethadon ist etwa 10 fach stärker analgetisch wirksam als Morphin, es ist auch bei starken Schmerzen zur analgetischen Therapie geeignet. Limitierend kann jedoch die Manifestation von Nebenwirkungen sein (FOLEY 1993, LÖSCHER 1999).
In einer Studie von DOMBROMYLSKYJ (1993) wurde durch eine Initialdosis von 1 mg/kg präoperativ und eine postoperative Dosierung von 0,25 – 0,5 mg/kg eine Analgesie von 120 – 180 Minuten induziert. Durch die lange Eliminationshalbwertzeit des Methadons kann es durch wiederholte Injektionen zu einer Kumulation des Medikaments kommen. Vorteil einer gezielten Nachdosierung ist die Möglichkeit ausreichend hohe Plasmakonzentrationen und damit eine gute Analgesie zu erhalten (JAGE 1989).
Die sedative und euphorisierende Wirkung des Levomethadons ist im Vergleich zum Morphin geringer (PADDLEFORD 1972, LEHMANN et al. 1990, ILLES et al. 1996, LÖSCHER 1999). Die klinisch als wenig relevant einzuschätzende respiratorische Depression bei Schmerzpatienten infolge Opioid-Analgetikagabe wurde auch bei Levomethadon bestätigend untersucht (SCHMIDT et al. 1986, JAGE 1990). Eine negative Wirkung von Levomethadon auf kardiovaskuläre Mechanismen konnte beim Menschen nicht nachgewiesen werden (JENKINS 1987, LEHMANN et al. 1990, BAILEY 1993). Darüber hinaus löst Methadon keine Histaminfreisetzung aus (PASCOE 2000).
Levomethadon zeigte sich in einer Studie von LEHMANN et al. (1990) als ein potentes Analgetikum im Rahmen der postoperativen Schmerztherapie.

2.4. Schmerz

2.4.1. Pathophysiologie des Schmerzes

Das Verständnis von Schmerz und seiner Entstehung ist unbedingt notwendig, um ein effektives Schmerzmanagement betreiben zu können (LAMONT et al. 2000). Nozizeption bezeichnet im Gegensatz zu Schmerz das Erkennen spezifischer Signale des Nervensystems, deren Ursprung in Nozizeptoren liegt, die Informationen in Verbindung mit Gewebeschäden aufnehmen und weiterleiten. Das Schmerzerlebnis stellt dagegen die emotionale Verarbeitung der Nozizeption dar. Schmerz wird beim Menschen von der Internationalen Gesellschaft für Schmerzforschung als „unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit tatsächlichen und/oder möglichen Gewebeschäden verbunden ist ...“ definiert (HELLEBREKERS 2001 b).
Der physiologische Schmerzprozess, die Nozizeption, beruht auf Transduktion, Transmission und Modulation von neuralen Signalen in Antwort auf schmerzhafte Stimuli (LAMONT et al. 2000). Der Stimulus wird über Nozizeptoren, spezielle Nervenendigungen, in elektrische Impulse umgewandelt. Der Rezeptor wird durch eintreffende Impulse aktiviert. Eine Aktivierung erfolgt nur unter der Voraussetzung einer potentiellen Schädigung (SOSNOWSKI et al. 1992). Nozizeptoren und deren zugehörige aszendierende Fasern sind in zwei Kategorien eingeteilt, die A δ- und die C- Mechanoheat Rezeptoren (SOSNOWSKI et al. 1992). Durch die Aktivierung von Nozizeptoren, die überall im Körper lokalisiert sind, und die Weiterleitung zum ZNS kommt es zur Entstehung bzw. Wahrnehmung von Schmerz.
Somatischer Schmerz entsteht durch Aktivierung von Nozizeptoren in der Haut oder tiefer gelegenen Geweben, wie Muskulatur, Sehnen, Faszien, Periost oder Gelenkkapsel. Viszeraler Schmerz resultiert aus der Stimulierung von Nozizeptoren der viszeralen Organe in Thorax, Abdomen oder Beckenhöhle (CHERNY und PORTENOZ 1994, JAGE und HARTJE 1997).
Je proximaler oder zentraler eine Schädigung des Gewebes auftritt, desto schmerzhafter wird sie empfunden. Zu beachten ist allerdings bei jedem Wissen um die Entstehung von Schmerz, dass Nozizeption nicht gleich Schmerz ist, sonst wäre

zur Erkennung von Schmerz nur die einfache Messung von Nervenaktivität ausreichend (HANSEN 1997).

2.4.1.1. Periphere Sensibilisierung

Infolge eines Traumas wird das die Nozizeptoren umgebende Gewebe verletzt. Es kommt zur lokalen Entzündung mit Freisetzung von Mediatoren wie Histamin, Serotonin, Bradykinin, Leukotrienen und Prostaglandinen aus dem geschädigten Gewebe, den freien Nervenendigungen sowie den Entzündungszellen (PORTENOY 1992, SOSNOWSKI et al. 1992, SAXON 1994, WOOLF 1995). Dadurch wird eine Vasodilatation sowie eine gesteigerte Gefäßpermeabilität ausgelöst (OTTO 2001 b). Diese Mediatoren verursachen durch Akkumulation eine Aktivierung und Sensibilisierung der Nozizeptoren, wodurch diese bereits auf unterschwellige Reize mit einer neuronalen Entladung reagieren (PORTENOY 1992, SOSNOWSKI et al. 1992, SAXON 1994, WOOLF 1995).
Dieser Vorgang wird auch als primäre Hyperalgesie bezeichnet und kann innerhalb von Minuten nach einer Verletzung entstehen (OTTO 2001 b).
Die Rezeptoren sind in der Lage, sich an eine wiederholte Stimulation zu adaptieren, indem sie ihre Antwort auf den Stimulus ändern. Sie werden sensitiver auf den eintreffenden Reiz (SOSNOWSKI et al. 1992), als Konsequenz werden Reize, die bisher als harmlos empfunden wurden, zu einem schmerzhaften Ereignis (HELLEBREKERS 2001 b).

2.4.1.2. Zentrale Sensibilisierung

Die zentrale Sensibilisierung ist eine gesteigerte Erregbarkeit und Reaktionsbereitschaft spinaler Neurone, die durch nozizeptive afferente Stimuli (z.B. Traumata) ausgelöst wird und nach Beendigung der Stimulation bestehen bleibt (WOOLF 1989, WOOLF u. CHONG 1993, OTTO 2001 b).
Sie führt zu einer Hypersensitivität und Hyperaktivität im Bereich der spinalen Neurone (HELLEBREKERS 2001 b). Diese Veränderungen auf spinalem Niveau

bleiben bestehen und entstehen durch die Ausschüttung von Neuropeptiden sowie durch Geninduktion im Dorsalhorn. Durch die Geninduktion kommt es zu einer vermehrten Transmittersynthese, aber auch zu einer verstärkten Rezeptor- und Synapsenbildung (WOOLF u. CHONG 1993, HENKE u. ERHARDT 2001 b).
Afferente Fasern der peripheren Nozizeptoren leiten die Signale ins Dorsalhorn des Rückenmarks. Im Bereich des Dorsalhorns existieren im wesentlichen zwei Klassen von Neuronen: die hochschwelligen, nozizeptorspezifischen Neurone, die auf schädigende Reize reagieren und die Neurone der großen dynamischen Breite, die auf nicht schädigende Reize reagieren und die vom Individuum lediglich als taktile Ereignisse erlebt werden.
Durch eine langanhaltende, wiederholte Stimulation von Nozizeptoren kommt es durch Freisetzung von Mediatoren an spinalen Nervenendigungen der A δ- und C Fasern zu einer anhaltenden Depolarisation derselben und damit zur Aktivierung insbesondere der Neurone der großen dynamischen Breite. Die Depolarisation wird durch die Aktivierung von spinalen NMDA-Rezeptoren (N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren) und des damit verbundenen intrazellulären Ca^{++} - Einstroms noch verstärkt. Die Folgen einer solchen zentralen Sensibilisierung sind die verstärkte Intensität und Dauer der Reizantwort sowie die Ausdehnung rezeptiver Felder der Dorsalhornneurone auf unbeschädigtes Gewebe, wodurch es zu einer sekundären Hyperalgesie in benachbarten Arealen kommt. Durch die Senkung der Schmerzschwelle sind bisher nicht schmerzhafte Stimuli in der Lage, Schmerz auszulösen (HELLEBREKERS 2001 b, OTTO 2001 b).

2.4.1.3. Präventive Analgesie

Aufgrund der beschriebenen pathophysiologischen Veränderungen im Bereich des peripheren und zentralen Nervensystems im Zusammenhang mit schmerzhaften Stimuli ist der Ansatz einer präventiven Schmerztherapie sinnvoll, da die Verhinderung der Schmerzentstehung effektiver ist als deren Behandlung und diesen Mechanismen entgegenwirken kann (LUTZ und LAMER 1990, HANSEN 1992, HELLEBREKERS 2001 b, HENKE und ERHARDT 2001 d, OTTO 2001 a). Der

präventive Einsatz von Analgetika führt zu einer verbesserten Analgesie sowie schwächeren Hyperalgesie und kann den Übergang akuter in chronische Schmerzzustände verhindern (WONG 1992, JAGE u. HARTJE 1997).

2.4.2. Einfluss von Schmerz auf verschiedene Organsysteme

Der physiologische Schmerz ist zunächst ein protektiver Mechanismus zum Schutz vor Gewebe- oder Organschäden, allerdings verursachen die durch diesen sogenannten klinischen Schmerz hervorgerufenen pathophysiologischen Antworten selbst eine zunehmende Schädigung des Organismus (WOOLF 1995, HENDRIX und HANSEN 2000, LAMONT et al. 2000). Eine inadäquate postoperative Schmerztherapie führt beim Menschen zu erhöhter Morbidität und Mortalität infolge neuroendokriner Stressantwort, Sepsis, Azidose und Thromboembolien (KEHLET 1989, ANAND et al. 1992). Durch die Aktivierung endokriner Systeme, wie Anstieg von Katecholaminen, Kortisol, Glukagon, Wachstumshormon, ADH und Aldosteron kommt es zu Hypoperfusion von Endorganen und damit zur Beeinträchtigung insbesondere von Herz-Kreislauf-System, Lunge und Immunsystem (RAFFE 1988, LUTZ und LAMER 1990, MURRAY 1990, HANSEN 1992). Schmerz führt darüber hinaus zur Aktivierung des sympatho-adrenalen Systems sowie des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems und damit zu Tachykardie und Vasokonstriktion und bedingt einen erhöhten myokardialen Sauerstoffbedarf (FRAYN 1986, HABERSTROH 1993).
Dies kann in einer Imbalanz der Sauerstoffversorgung des Myokards resultieren (FAGELLA 1997, SACKMANN 1997).
Diese Mechanismen bleiben auch bei Bewusstseinsverlust bestehen (FRAYN 1986, HABERSTROH 1993). Am Herzen kann eine sympathikusstimulierte Ischämie entstehen, und der Darm reagiert häufig mit Atonie (JAGE und HARTJE 1997, KARAS 1999). Diese mit Schmerz assoziierten Effekte führen zu verlängerten stationären Klinikaufenthalten und zu Steigerung von Morbidität und letztendlich auch Mortalität (FAGELLA 1997).

Bei Tieren mit Thoraxtraumata verursachen die damit verbundenen Schmerzen Hypoventilation und Störungen der Lungenfunktion (MURRAY 1990). Beim Menschen konnte durch ausreichende Analgesie eine deutliche Verbesserung der Lungen- und Herz-Kreislauf-Funktion mit ausgeglichenem Säure-Basen-Status festgestellt werden. Dies führte als Konsequenz zur Besserung des Allgemeinbefindens und Steigerung des Appetits (FAGELLA 1997).
In einer Studie von ANAND et al. (1992) zeigten Kinder in tiefer Narkose und hoher Opiatdosierung bis 24 h nach Herzoperationen eine bessere Erholung, einen stabileren Säure-Basen-Status sowie bessere Gerinnungsparameter, die letztlich auch in einer geringeren Todesrate mündeten, als die Patienten einer Vergleichsgruppe mit einer niedrigeren Opiatgabe und oberflächlicheren Anästhesie.

2.4.3. Verhalten

Die Gabe von Analgetika reduziert zwar die Intensität des gefühlten Schmerzes, allerdings kann nicht davon ausgegangen werden, dass ein Tier unter analgetischer Therapie völlig frei von Schmerzen ist (GRIMM et al. 2000). Schmerz ist eine Erfahrung, die durch viele Faktoren wie Umgebung, Psyche und Genetik beeinflusst wird (MURRAY 1990). Die Erfahrung von Schmerz ist sehr komplex, individuell sehr variabel und schwer einschätzbar (HANSEN 1992, HENDRIX und HANSEN 2000). Es gibt rassebedingte Verhaltensweisen, die eine Beurteilung von Schmerz erschweren (WRIGHT et al. 1985, CRANE 1987, JOHNSON 1991). Rassen, die sportlich oder zur Arbeit genutzt werden, sind beispielsweise sehr viel toleranter gegenüber Schmerz als andere Rassen. Terrier zum Beispiel reagieren schnell auf äußere Schmerzreize (HART und MILLER 1985, WRIGHT et al. 1985). Manche Rassen sind eher als stoisch einzustufen oder haben eine höhere Schmerztoleranz als andere (FAGELLA 1997). Die Möglichkeit, dass Tiere ihren Schmerz nicht zeigen muss daher immer in Betracht gezogen werden (JOHNSON 1991). Ein schlechtes Allgemeinbefinden verhindert möglicherweise die Demonstration schmerztypischer Verhaltensweisen. Tiere mit noch relativ gutem Allgemeinbefinden zeigen eventuell deutlichere Schmerzreaktionen als Tiere mit stärkeren Allgemeinstörungen

(HANSEN und HARDIE 1993, HANSEN 1997). In einer Studie von WALCO et al. (1994) bekamen Kinder und Säuglinge nach denselben durchgeführten Operationen aufgrund fehlender oder verminderter Schmerzäußerung weniger Analgetika als Erwachsene.

Ein bestimmter Schmerzgrad muss nicht selbstverständlich von einem Verhalten begleitet werden (KLEMM 1998). Daher sollte bei Zweifeln, ob ein Tier Schmerzen hat oder nicht, immer analgetisch behandelt werden (BROCK 1995, HENDRIX und HANSEN 2000). Aber es kann angenommen werden, dass Tiere in gleichen Situationen Schmerz empfinden, wie der Mensch dies tut, da die pathophysiologischen Entstehungsmechanismen dieselben sind (FLECKNELL 1991, JOHNSON 1991, HASKINS 1992, FLECKNELL 1994). Diese Hypothese ist nach FLECKNELL (1994) fehlerhaft, da Tiere zum Beispiel nach Ovariohysterektomien kaum offensichtliche Schmerzen äußern, der Mensch nach abdominalen Operationen aber häufig über Schmerzen klagt.

Verhaltensweisen wie Vokalisation und Mimik werden in der Humanmedizin zur Beurteilung von Schmerz herangezogen. Eine Studie bei Neugeborenen zeigte, dass die Gesichtsmimik Schmerz deutlicher anzeigte als Vokalisation. Menschen und auch Tiere werden eher analgetisch behandelt, wenn sie Verhaltensweisen zeigen, die mit Schmerzen assoziiert werden (HANSEN und HARDIE 1993). Die normale Reaktion auf Schmerzen ist zunächst einmal die Flucht vor dem schmerzhaften Stimulus. Falls das nicht möglich ist, folgt häufig Aggression oder Lautäußerung. Bei akutem oder postoperativem Schmerz versuchen die Tiere durch Beißen, Lecken, Reiben oder Kratzen der betroffenen Lokalisation die Ursache zu beseitigen. Erst bei chronischen Schmerzzuständen kommt es zu Symptomen wie Gewichtsverlust, Apathie oder Inappetenz (SACKMANN 1997). Die folgenden Verhaltensweisen können in jeder denkbaren Kombination als Zeichen von Schmerz angesehen werden: Depression, Vermeiden bestimmter Positionen, Anorexie bzw. reduzierter Appetit, aggressives Verhalten bei Palpation oder Herantreten, Tachykardie, Hypertension, ängstliche Mimik, aufgezogenes Abdomen bei Palpation, Lautäußerung (JOHNSON 1991, BROCK 1995). Tiere mit Schmerzen reduzieren häufig ihre Futter- und Wasseraufnahme und weigern sich, zum Kot- und Urinabsatz aufzustehen (HANSEN 1997). Nach Operationen im Bereich des Thorax oder des

Abdomens widerstrebt es vielen Tieren, sich hinzulegen (HANSEN 1997). Die Tiere haben einen ängstlichen oder gestressten Gesichtsausdruck, ihre Augen sind weit geöffnet oder halbgeschlossen und die Pupillen dilatiert (HANSEN 1997). In einem Fallbericht von DUKE et al. (1998) zeigte ein Hund mit Radius-Ulna-Fraktur extremes Unbehagen und Aggression unter Schonung der frakturierten Gliedmaße. Aufgrund der vielen, individuell sehr unterschiedlichen Verhaltensweisen ist es schwierig, Schmerzen bei Tieren zu erkennen und in ihrer Intensität einzuordnen.
Eine kontinuierliche Beobachtung der Tiere gibt dem Untersucher mehr Informationen als intermittierende Untersuchungen (PASCOE und DYSON 1993).

2.4.4. Subjektive und objektive Beurteilung von Schmerz

Sogenannte „Pain score“ Systeme sind subjektiv, haben allerdings den Vorteil, dass die Tiere sehr genau beobachtet werden und außerdem eine gute Betreuung erfahren (FLECKNELL 1991). Bei Untersuchungen an Ratten wurde zur Erkennung von Schmerzen die spontane Bewegung, Futter- und Wasseraufnahme, Gewichtsentwicklung und allgemeine Aktivität beurteilt. Es konnte festgestellt werden, dass die Spontanaktivität nach Operationen eingeschränkt war (FLECKNELL 1991, LILES und FLECKNELL 1993). Von HARDIE et al. (1997) wurde ein Anstieg von Schmerzgrad und Sedationsgrad nach erfolgter Ovariohysterektomie festgestellt. FLECKNELL und LILES (1990) sowie JOHNSON (1991) dokumentierten eine verminderte Bewegungstendenz und ein erhöhtes Schlafbedürfnis bei operierten Patienten im Vergleich zu Patienten, die keinem operativen Eingriff unterzogen worden waren. Mit der Untersuchung von Herzfrequenz, Atemfrequenz, Blutdruck und Hauttemperatur sowie mit endokrinen Parametern (Kortisol, Katecholaminen) wird versucht, Schmerz objektiver zu beurteilen (FLECKNELL 1994). In Studien von CONZEMIUS et al. (1994), HENDRIX et al. (1996) und PIBAROT et al. (1997) fanden sich keine Unterschiede bei den untersuchten Blutdruckwerten zwischen den Gruppen, obwohl deutliche Unterschiede in der Schmerzhaftigkeit durch Scoring Systeme zwischen den Gruppen nachgewiesen werden konnten. Chirurgisches Trauma und postoperativer Schmerz können eine

Erhöhung von Kortisol- und Katecholaminspiegeln auslösen (RUTBERG et al. 1984). Bei der Interpretation dieser Parameter kommt die Schwierigkeit hinzu, dass sie durch den operativen Eingriff und die Anästhetika stark beeinflusst werden (KEHLET 1989). Beim Menschen konnte gezeigt werden, dass die endokrinen Parameter kaum mit postoperativem Schmerz korrelieren (MURRIN und ROSEN 1985). Sie sind unzuverlässige Parameter zur Bestimmung von Schmerz, da sie auch durch die vorliegende Erkrankung, durch Angst, Stress und Hydratationsgrad des Organismus beeinflusst werden (AITKENHEAD 1989, CONZEMIUS et al. 1997). WALSH et al. (1999) sowie MÖLLENHOFF (2001) konnten dagegen eine Übereinstimmung von hohen numerisch bestimmten Schmerzgraden mit hohen Kortisol- und Blutglukosespiegeln nach Thorakotomien bzw. orthopädischen Eingriffen zeigen.

2.4.5. Scoring Systeme

Die Untersuchungsmethoden von Schmerz bei Tieren sind im wesentlichen aus der Humanmedizin übernommen (HOLTON et al. 1998). Es besteht jedoch ein entscheidender Unterschied bei der Beurteilung von Schmerz in der Veterinärmedizin und der Humanmedizin. Der Schmerzgrad von Tieren muss anhand ihrer Verhaltensweisen durch einen Beobachter beurteilt werden, während der Mensch mit diesen Systemen seinen eigenen Schmerz bewertet (HANSEN 1997, HOLTON et al. 1998). Durch verschiedene Systeme wird versucht, das gezeigte Verhalten zu quantifizieren. Dabei existieren einfach beschreibende (simple descriptive scale, SDS), numerische (numerical rating scale, NRS) und visuell analoge (visual analogue scale, VAS) Systeme (TAYLOR und HOULTON 1984, WATERMAN und KALTHUM 1988, REID und NOLAN 1991, CONZEMIUS et al. 1997). Das einfach beschreibende System bezeichnet vier oder fünf Schmerzgrade, in die der Patient eingeteilt wird (BATEMAN et al. 1994). Es ist ein wenig sensitives System, um kleine Veränderungen anzuzeigen. Die Sensitivität des Beurteilungssystems wird durch die Anwendung des NRS erhöht, das eine Modifizierung des einfach beschreibenden Scoring Systems ist (REID und NOLAN 1991). Dabei werden verschiedenen Verhaltenskategorien Punktzahlen zugeordnet

(CONZEMIUS et al. 1997, FIRTH und HALDANE 1999). Die vergebenen Punktzahlen sind ganze Zahlen, womit eine Gleichwertigkeit zwischen den Kategorien impliziert wird, was nicht der Fall ist (FRITH und HALDANE 1999). Das NRS enthält Definitionen jeder Verhaltenskategorie, die nicht wirklich eine Verbesserung des einfach beschreibenden Systems sind (FIRTH und HALDANE 1999). Die vergebenen Punktzahlen werden zu einer Schmerzzahl addiert. Viele dieser Systeme enthalten die Parameter Herz- und Atemfrequenz sowie Blutdruck und vergleichen sie mit dem präoperativ erhobenen Wert oder einem Referenzwert (DAY et al. 1995, SAMMARCO et al. 1996, COX und RIEDESEL 1997, HELLYER und GAYNOR 1998, FIRTH und HALDANE 1999). Den beschreibenden Systemen fehlt in vielen Fällen die Spezifität, z.B. kann Vokalisation einmal Schmerz bedeuten, aber auch durchaus eine Folge der Anästhesie oder Opioidwirkung sein. In beschreibenden Systemen führt die Beurteilung der Vokalisation möglicherweise zu erhöhten Schmerzzahlen (MATHEWS 2000). Die Intensität von Schmerz wird beim VAS auf einer Skala von 0 bis 100 gemarkert (CONZEMIUS et al. 1997). Dieses System enthält einen großen Spielraum für den Beobachter, Verhaltensweisen und Schmerz bei Tieren zu beurteilen. Gerade weil es keine definierten Kategorien gibt, gilt es als sensitiver im Vergleich zu anderen Systemen, allerdings ist von Seiten des Untersuchers ein größerer Erfahrungsschatz im Hinblick auf schmerzspezifische Verhaltensweisen erforderlich (MANNE et al. 1992, WELSH et al. 1993, FIRTH und HALDANE 1999). In humanmedizinischen Studien ist dieses Beurteilungssystem als akkurater und sensitiver im Gegensatz zu deskriptiven Systemen beurteilt worden (JOYCE et al. 1975). CONZEMIUS et al. (1997) fanden bei unterschiedlichen Untersuchern eine gute Reproduzierbarkeit von VAS und NRS. Untersuchungen in der Humanmedizin zeigten, dass Menschen mit einer Schmerzzahl von 30 bis 40, ermittelt durch die Benutzung eines VAS, mit der durchgeführten analgetischen Therapie zufrieden waren (JAGE und HARTJE 1997).

Zur Beurteilung von postoperativen Schmerzen kann auch die Bestimmung einer Schmerzgrenze herangezogen werden. Die Festsetzung dieser Schmerzgrenze wird durch gezielte Stimulation erreicht. Es wird die Toleranz geprüft, bis zu welcher Druckintensität das Tier keine Reaktion auf diesen Stimulus zeigt. Unklar ist, ob ein Tier vor, während oder nach gefühltem Schmerz auf den Stimulus reagiert (LEY et al.

1996, CONZEMIUS et al. 1997, LASCELLES et al. 1998). Das Testen der Schmerzgrenze ist ein guter Parameter zur Erkennung von Schmerz (WATERMAN et al. 1991, ABBOTT et al. 1995, CONZEMIUS et al. 1997).
In einer Studie von HOLTON et al. (1998) wurden deutliche Unterschiede zwischen verschiedenen Untersuchern in der Beurteilung von Schmerz festgestellt. Daher muss bei der Auswertung von Schmerzgraden berücksichtigt werden, wie viele Untersucher an der Schmerzbeurteilung innerhalb einer Studie beteiligt waren.
Mit quantitativer Messung von Verhalten konnte bei HARDIE et al. (1997) der Unterschied zwischen einer Plazebogruppe und Hunden mit analgetischer Therapie leicht erfasst werden. Unter gleichzeitiger Anwendung eines numerischen Beurteilungssystems konnte keine offensichtliche Unterscheidung zwischen Plazebo und Analgetikum getroffen werden.

3. Eigene Untersuchungen

3.1. Patienten, Material und Methode

3.1.1. Patienten

Bei den Patienten handelte es sich um 60 Hunde verschiedener Rassen. Die Untersuchungen wurden an Patienten der Klinik für kleine Haustiere der Tierärztlichen Hochschule Hannover, die in zwei Gruppen eingeteilt wurden, durchgeführt.

Eine Gruppe setzte sich aus Patienten mit Humerus- oder Femurfrakturen (Gruppe F) und die andere aus Hunden mit Weichteiltraumata (Thorakotomien bzw. Zwerchfellrupturen) (Gruppe W) zusammen. Jede Gruppe wurde weiterhin in vier Behandlungsgruppen unterteilt, die sich durch das jeweils applizierte Analgetikum bzw. Plazebo, wie folgt unterschieden:

Gruppe F (Humerus- und Femurfrakturen)

Gruppe F**P** = **P**lazebo

Gruppe F**C** = **C**arprofen

Gruppe F**B** = **B**uprenorphin

Gruppe F**L** = **L**evomethadon

Gruppe W (Weichteiloperationen/Thorakotomien bzw. Zwerchfellrupturen)

Gruppe W**P** = **P**lazebo

Gruppe W**C** = **C**arprofen

Gruppe W**B** = **B**uprenorphin

Gruppe W**L** = **L**evomethadon

Die Zuteilung der Patienten zu den Behandlungsgruppen wurde randomisiert und blieb der Untersucherin unbekannt.

In Tab. 1 bis 6 sind die Rasse-, Geschlechts-, Alters- und Gewichtsverteilungen sowie Traumata bzw. die durchgeführten Operationen innerhalb der einzelnen Behandlungsgruppen dargestellt.

Tiere, die anamnestisch eine Vorbehandlung mit Analgetika oder langwirksamen Glukokortikoiden erhalten hatten sowie Schockpatienten oder Patienten, die im

Vorfeld der Operation erhöhte Nierenwerte aufwiesen, wurden von der Studie ausgeschlossen.
Erhöhte Leberwerte führten nicht zu einem Ausschluss von der Studie.
Während des stationären Aufenthalts wurden alle Hunde systemisch mit Antibiotika behandelt. In der Regel handelte es sich um Benzylpenicillin-Benzathin, allerdings erfolgte in Einzelfällen eine Applikation von Enrofloxacin oder Cephalosporinen. Eine zusätzliche analgetische oder antiphlogistische Therapie wurde nicht verwendet.

Tab. 1:
Rasseverteilung der Patienten der Gruppe F (n = 40) bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos

Rasse	Carprofen	Buprenorphin	Levomethadon	Plazebo
n =	10	10	10	10
Beard.Collie			1	1
Bern.Senn	2			
Boxer	1			
Cocker				1
DSH			2	1
Dt. Drahthaar	1	1		2
Hovawart		1		
Jack Russell T.				1
Mischling	4	6	5	2
Neufundländer	1			
Labrador	1	1		
Rhod. Ridge.				1
Irish Setter		1		
Wachtel			2	1

Tab. 2:

Rasseverteilung der Patienten der Gruppe W (n = 20) bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos

Rasse	Carprofen	Buprenorphin	Levomethadon	Plazebo
n =	5	5	5	5
Am. Schäferhd.	2			
Dt. Drahthaar				1
DSH			1	
Flat coated R.				1
Jack Russell		2		
Labrador				1
LHT	1	1	1	
Mischling	1			2
Pekinese			1	
RHT		1	1	
Wachtel	1		1	
Welsh Terrier		1		

Tab. 3:

Geschlechtsverteilung der Patienten der Gruppe F (n = 40) und W (n = 20) bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos

	Gruppe F (n = 40)		Gruppe W (n = 20)	
	männlich	weiblich	männlich	weiblich
Carprofen	8	2	1	4
Buprenorphin	8	2	1	4
Levomethadon	6	4	3	2
Plazebo	6	4	3	2

Tab. 4:

Alter und Körpergewicht der Patienten der Gruppe F (n = 40) bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos

	Alter in Monaten		Köpergewicht in kg	
	$\bar{X} \pm s$	$\tilde{X}$ (min/max)	$\bar{X} \pm s$	$\tilde{X}$ (min/max)
Carprofen (n = 10)	31,8 ± 33,3	18 (3 – 96)	30,1 ± 20,3	33,3 (8,4 – 73,0
Buprenorphin (n = 10)	50,2 ± 52,4	36 (3 – 144)	20,6 ± 8,7	18,5 (10,0 – 35,0)
Levomethadon (n = 10)	49,1 ± 32,4	36 (11 – 108)	28,9 ± 7,5	29,5 (15,5 – 40,0)
Plazebo (n = 10)	39,4 ± 41,2	24 (6 – 120)	19,2 ± 10,8	14,5 (7,0 – 37,0)

Tab. 5:

Alter und Körpergewicht der Patienten der W (n = 20) bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos

	Alter in Monaten		Köpergewicht in kg	
	$\bar{X} \pm s$	$\tilde{X}$ (min/max)	$\bar{X} \pm s$	$\tilde{X}$ (min/max)
Carprofen (n = 5)	55,2 ± 40,3	48 (12 – 120)	21,4 ± 11,3	25 (4,5 – 34,0)
Buprenorphin (n = 5)	22,4 ± 22,2	24 (4 – 60)	6,4 ± 2,8	6 (3,6 – 11,0)
Levomethadon (n = 5)	33,6 ± 19,7	24 (12 – 60)	15,3 ± 13,2	7 (4,5 – 35,0)
Plazebo (n = 5)	72,0 ± 50,2	96 (12 – 120)	31,8 ± 10,1	31 (16,5 – 42,5)

Tab. 6:

Art der Verletzung unterteilt nach Fraktur (Gruppe F) und Weichteil (Gruppe W) bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos

	Plazebo	Carprofen	Buprenorphin	Levomethadon
Gruppe F	n = 10	n = 10	n = 10	n = 10
Femurfraktur	7	7	4	4
Humerusfrakur	3	1	3	2
Femur-/ Splitterfraktur			2	1
Femurfraktur und Hüftluxationen		1		
Femurfraktur und hgr. Weichteiltrauma		1		2
Femurfraktur und Abschürfverletzung				1
Femurfraktur und Rippenfrakturen			1	
Gruppe W	n = 5	n = 5	n = 5	n = 5
Lungenblutung				1
Fremdkörper		1		
Sternumfraktur	1			
Lungentumor	2	2		
Zwerchfellruptur ohne Organvorfall		1		
Zwerchfellruptur mit Organvorfall			1	2
Pyothorax			1	
Chylothorax		1		
hgr. Entzündung der Pleura				1
Pericarditis/Pleuritis	1			
Teilresektion der Rippe	1			
Bissverletzung			2	1
Lungenlappenabszess			1	

3.1.2. Anästhesie und Operation

Die Prämedikation bestand bei allen in die Studie einbezogenen Patienten aus einer intravenös verabreichten Kombination von Levomethadon (0,75 mg/kg) und Diazepam (1 mg/kg, max. 25 mg/kg). Die Anästhesie wurde nach Intubation mit Isofluran in Lachgas-Sauerstoff-Gemisch fortgeführt, bei Thorakotomien bzw. Operationen einer Zwerchfellruptur wurde auf Lachgas verzichtet. Während der

Operation erhielten die Patienten eine warme Dauertropfinfusion (10-20 ml/kg/h), die nach der Operation nach Bedarf fortgeführt wurde. Die Tiere wurden bis zum Erreichen der physiologischen Körperinnentemperatur mit Wärmelampen bzw. Wärmekissen gewärmt.

3.1.3. Versuchsaufbau

Bei der durchgeführten Untersuchung handelte es sich um eine Doppelblindstudie. Die Patienten wurden innerhalb der Gruppen F und W zufällig einer der vier Behandlungsgruppen zugeordnet.
Die Opioide bzw. das Plazebo wurde jeweils zum Zeitpunkt der Extubation und 8 h später appliziert. An den vier Folgetagen wurden die Opioide bzw. das Plazebo um 8.00 Uhr, 16.00 Uhr und 24.00 Uhr von einer eingewiesenen Tierärztin in Abwesenheit der Untersucherin subkutan verabreicht. Die Dosierung der Analgetika betrug:
Levomethadon 0,2 mg/kg KGW und Buprenorphin 0,05 mg/kg KGW. Carprofen wurde zum Zeitpunkt der Extubation am Operationstag mit 4mg/kg KGW subkutan appliziert. An den Tagen 2 bis 5 wurde die Dosierung gedrittelt und jeweils um 8.00, 16.00 und 24.00 Uhr injiziert.

3.1.4. Zeitlicher Ablauf der Untersuchungen

Die Untersuchungen wurden am Operationstag prae OP und 30 min, 1,5h, 2,5h, 3,5h, 4,5h, 5,5h sowie 6,5h nach der Extubation durchgeführt.
An den Folgetagen fand eine eingehende Untersuchung um 9.00 Uhr, 1h nach der Applikation, und um 15.00 Uhr, 1h vor der nächsten Applikation des jeweiligen Analgetikums bzw. Plazebos, statt (Tab. 7).
In die Untersuchung war im besonderen Maße die Beurteilung des Verhaltens des Patienten eingeschlossen. Die jeweils durchgeführten Untersuchungen nahmen in etwa 30 – 45 Minuten in Anspruch.

Tab. 7:

Untersuchungsparameter der Gruppe F und W bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos (v = vormittags, n = nachmittags)

Untersuchungs-parameter	1. Tag								2. Tag v	2. Tag n	3. Tag v	3. Tag n	4. Tag v	4. Tag n	5. Tag v	5. Tag n
	prä OP	30 min	1,5 h	2,5 h	3,5 h	4,5 h	5,5 h	6,5 h								
Temperatur	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Atemfrequenz	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Atemtyp	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Herzfrequenz	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Schleimhäute	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
KFZ (kapilläre Füllungszeit)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Blutdruck	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Pupille	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Harnabsatz									X	X	X	X	X	X	X	X
Kotabsatz									X	X	X	X	X	X	X	X
Futteraufnahme									X	X	X	X	X	X	X	X
Wasseraufnahme									X	X	X	X	X	X	X	X
Lahmheitsgrad	X								X	X	X	X	X	X	X	X
Hauttemperatur	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Wundheilung									X	X	X	X	X	X	X	X
Mechanisch nozizeptive Schwelle	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Schmerzbeurteilung	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sedation	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Blutbild	X														X	
ALT	X														X	
GLDH	X														X	
AP	X														X	
Harnstoff	X														X	
Kreatinin	X														X	
Natrium	X														X	
Kalium	X														X	
Gesamteiweiß	X														X	
Plasma Glukose	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Plasma Kortisol	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Blutgase	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Säure-Basen-Status	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

3.1.5. Versuchsbedingungen

Die Patienten waren in Boxen, welche mit weichen Decken ausgelegt waren auf der Station untergebracht. Die Untersuchungen erfolgten stets in gleicher Reihenfolge, beginnend mit Adspektion, Auskultation bis Palpation und Blutentnahme, wobei die Manipulation der operierten Gliedmaße bzw. Wunde und die Beurteilung des Lahmheitsgrades an den Schluss der Untersuchungen gestellt wurden. Nach

Möglichkeit wurde auf das Anwenden von Zwangsmaßnahmen verzichtet und die Untersuchungen in ruhiger Umgebung durchgeführt.

3.1.6. Erhebung der Messdaten

3.1.6.1. Verhalten der Hunde

Zunächst wurde adspektorisch Lautäußerung, Lagerung und eigenständige Bewegung des Hundes in seiner Box unter besonderer Berücksichtigung der Belastung der operierten Gliedmaße bzw. Atmung beurteilt. Die Reaktionen auf Ansprache wurden festgehalten. Besonderes Augenmerk wurde auf die Entwicklung des Verhaltens im Verlauf des Untersuchungszeitraumes gelegt. Die erhobenen Ergebnisse wurden bei der Bestimmung des Schmerzgrades in die Untersuchung eingebracht.

3.1.6.2. Futteraufnahme, Kot- und Urinabsatz

Die Abschätzung der Höhe der Futteraufnahme erfolgte lediglich semiquantitativ nach folgenden Bewertungskriterien:

1. keine Futteraufnahme
2. geringe Futteraufnahme, nach per Hand Fütterung
3. mäßige Futteraufnahme ohne per Hand Fütterung
4. gute Futteraufnahme

Alle Hunde bekamen zwei- bis dreimal täglich eine Futterration angeboten. Es erfolgte meist eine Fütterung mit Weichfuttermitteln verschiedener Geschmacksrichtungen und Firmenanbietern. Hinweise durch Besitzer auf besondere Vorlieben wurden dabei beachtet. Inappetente Patienten wurden durch Vollelektrolytlösung mit Glukosezusatz per infusionem unterstützt.

Die Hunde wurden drei- bis viermal täglich zum Kot- und Urinabsatz auf die Wiese oder in einen Auslauf geführt. Dieser, aber auch Kot- und Urinabsatz auf der Station wurden dokumentiert.

3.1.6.3. Herzfrequenz, Atemfrequenz, rektale Körperinnentemperatur

Die Atemfrequenz wurde durch Adspektion der Tiere in ruhiger, möglichst stressfreier Umgebung gezählt. Die Herzfrequenzbestimmung erfolgte per Auskultation des Herzens bzw. Palpation des Pulses an der A. femoralis gemessen. Die Zählung erfolgte jeweils über eine Minute. Die rektalen gemessene Körperinnentemperatur wurde mit einem handelsüblichen elektronischen Fieberthermometer durchgeführt.

3.1.6.4. Lahmheitsgrad

Zur Beurteilung des Lahmheitsgrades wurden die Tiere zu den Untersuchungszeitpunkten an der Leine geführt oder liefen frei.
Anhand der folgenden Abstufung wurde der Lahmheitsgrad bewertet:

1. keine Lahmheit, vollständige Belastung der Gliedmaße in allen Gangarten
2. ggr. Lahmheit, gute Belastung der Gliedmaße im Schritt
3. mgr. Lahmheit, mäßige Belastung der Gliedmaße im Schritt
4. hgr. Lahmheit, vollständige Entlastung der Gliedmaße oder nur gelegentliches Antippen

3.1.6.5. Messung des systolischen und diastolischen arteriellen Blutdrucks

Der systolische und diastolische Blutdruck wurden mit einem oszillometrisch arbeitenden Blutdruckmessgerätes Memoprint (Fa. S + B medVet, Babenhausen) gemessen. Es wurden jeweils drei Messungen durchgeführt, in die statistische Auswertung ging der Mittelwert ein. Es standen drei Manschettengrößen zur Verfügung. Die Auswahl der passenden Manschette erfolgte so, dass die

Manschettenbreite ca. 40 % des Messstellenumfangs am vorderen Unterarm betrug. Als Messstelle wurde die Medialseite einer Vordergliedmaße im Bereich der A. radialis am stehenden oder liegenden Patienten gewählt.

3.1.6.6. Hauttemperatur

Die Messung der Hauttemperatur erfolgte mittels eines mit Fühler ausgestatteten elektronischem Oberflächenthermometers (Fa. Testo GmbH & Co., Lenzkirch, Modell testo 110) im Bereich der Operationswunde. Der Fühler wurde ohne Druck, senkrecht an einer jeweils definierten Stelle aufgesetzt. Die Messung wurde solange durchgeführt, bis die Temperatur in diesem Bereich nicht mehr anstieg.

3.1.6.7. Ermittlung der Schmerzgrenze

Die Schmerzgrenze wurde unter Zuhilfenahme eines Druckkraftmessers (Fa. MWT Mess- und Wiegetechnik GmbH, Wennigsen, Typ 127) detektiert. Der Stempel des Kraftmessers besteht aus einer Halbkugel, um ein tiefes Eindringen in das Gewebe zu verhindern. Dieser Druckkraftmesser ist in der Lage einen definierten Druck von bis zu 20 Newton auf den Operationsbereich auszuüben. Der zum Zeitpunkt erster Abwehrbewegungen oder Lautäußerungen ausgeübte Druck wurde als Schmerzgrenze festgelegt.

3.1.6.8. Beurteilung der Analgesie

Die Analgesie jedes Patienten wurde zu jedem Untersuchungszeitpunkt anhand einer visuell analogen Skala (VAS) und einer numerischen Schätzskala (NRS) beurteilt.

a. visuell analoges Beurteilungssystem
(nach NOLAN und REID 1991, LASCELLES et al. 1994, 1998)

Die visuell analoge Skala bestand aus einer Skala von 0 bis 100, wobei 0 Schmerzfreiheit und 100 den maximal vorstellbaren Schmerz repräsentieren. In die Beurteilung und Festlegung des Schmerzgrades gingen besonders das Verhalten sowie Haltung und Bewegung des Patienten in Ruhe, nach Bewegung und Manipulation ein.

b. numerisches Beurteilungssystem

In die Beurteilung der Analgesie mittels numerischem Schätzsystem
flossen die vier Parameter:
1. Lautgebung,
2. Bewegung,
3. Verhalten,
4. Reaktion des Patienten auf Druck im Bereich der Operationswunde

direkt ein.
Die Parameter wurden in Kategorien eingeteilt und mit Punktzahlen belegt, aus denen durch Addition ein Schmerzgrad je Untersuchungszeitpunkt errechnet wurde (Tab. 8).

3.1.6.9. Beurteilung der Sedation

Die Patienten wurden mit einer visuell analogen Sedationsskala (VAS) und einer numerischen Sedationsskala (NRS) beurteilt.

a. visuell analoges Beurteilungssystem
(nach NOLAN und REID 1991, LASCELLES et al. 1994, 1998)

Die Beurteilung im Rahmen des visuell analogen Systems erfolgte entsprechend der visuell analogen Beurteilung der Analgesie auf einer Skala von 0 bis 100, wobei 0 keine Sedation bedeutete und 100 maximale Sedation darstellte.

b. numerisches Beurteilungssystem

Die Beurteilungskriterien des numerisch ermittelten Sedationsgrad sind in
Tab. 9 näher dargestellt.

Tab. 8:

Numerische Schätzskala der Analgesie (modifiziert nach DODMAN et al. 1992, WATERMAN und KALTHUM 1992, CONZEMIUS et al. 1994, WALSH et al. 1999)

Kategorie	Punktzahl	Beurteilungskriterien
Lautgebung	0	keine
	1	Lautgebung, aber ansprechbar
	2	Lautgebung, keine Reaktion auf beruhigende Worte, andauernd
Bewegung	0	ruhig
	1	regelmäßiger Positionswechsel
	2	unruhig - hysterisch
Verhalten	0	ruhig, schlafend
	1	leichte Bewegung
	2	mäßige Bewegung
	3	hysterisch
Druckausübung	0	keine Reaktion
	1	leichte Reaktion, Kopf heben
	2	mäßige Reaktion, wegziehen
	3	starke Reaktion, schnappen etc.

Tab. 9:

Numerische Schätzskala der Sedation (modifiziert nach DODMAN et al. 1992, WATERMAN und KALTHUM 1992, CONZEMIUS et al. 1994, WALSH et al. 1999)

Kategorie	Punktzahl	Beurteilungskriterien
keine Sedation	0	keine motorischen, sensorischen Ausfälle, Zustand vor der Anästhesie
kaum Sedation	1	Standvermögen, Gehvermögen, ggr. ataktisch, desorientiert
schwache Sedation	2	Standvermögen, Sternallage, ataktisch, desorientiert, Kopf kann hochgehalten werden
leichte Sedation	3	kein Standvermögen, Sternallage kann gehalten werden, Aufstehversuche
mäßige Sedation	4	Versuch, Kopf hochzuhalten gelingt nicht, meist laterale Lage
starke Sedation	5	nicht ansprechbar

Der Sedationsgrad beider Systeme wurde, entsprechend der Ermittlung des Analgesiegrades, unter Beobachtung des Verhaltens der Tiere in Ruhe, bei Ansprechen und bei Manipulation festgelegt, wobei besonders die Haltung, das Stand- und Gehvermögen des Hundes von Bedeutung waren.

3.1.6.10. Blutentnahme, hämatologische und klinisch-chemische Blutuntersuchung

Die Blutentnahme erfolgte zu den beschriebenen Zeitpunkten (Tab. 10) je nach Lokalisation der chirurgischen Versorgung, an der V. cephalica oder der V. saphena und deren Seitenästen. Die Blutproben wurden sofort analysiert.

Tab. 10:

Übersicht der untersuchten Laborparameter der Gruppen F und W inkl. Referenzwerte und Untersuchungsverfahren (SANDMANN et al. 1983 und KRAFT 1997 a - c)

Parameter	Einheit	Referenzbereich	Untersuchungsmethode
Leukozyten	10^3/ml	6 - 12	Automatisches Zellzählsystem (Counter), Technicon HIEâ
Lymphozyten	%	15 - 30	Automatisches Zellzählsystem (Counter), Technicon HIEâ
seg.Grz	%	60 - 75	Automatisches Zellzählsystem (Counter), Technicon HIEâ
stab.Grz	%	0 - 4	Automatisches Zellzählsystem (Counter), Technicon HIEâ
eos.Grz	%	0 - 4	Automatisches Zellzählsystem (Counter), Technicon HIEâ
Monozyten	%	0 - 5	Automatisches Zellzählsystem (Counter), Technicon HIEâ
Erythrozyten	10^6/ml	5,5 - 8,5	Automatisches Zellzählsystem (Counter), Technicon HIEâ
Hb	g/dl	15 - 19	Automatisches Zellzählsystem (Counter), Technicon HIEâ
Htk	%	44 - 52	Automatisches Zellzählsystem (Counter), Technicon HIEâ
Thrombozyten	x 10^3	150 - 500	Automatisches Zellzählsystem (Counter), Technicon HIEâ
Blutzucker	mg/dl	70 - 110	automatisiertes Trockenchemiesystem Reflotronâ, Reagenzträger Boehringer, Mannheim
ALT	U/l	- 50	photometrisch, Hitachi, 704 c Automatic Analyzer, Boehringer, Mannheim
GLDH	U/l	- 6	photometrisch, Hitachi, 704 c Automatic Analyzer, Boehringer, Mannheim
AP	U/l	- 190	photometrisch, Hitachi, 704 c Automatic Analyzer, Boehringer, Mannheim
Harnstoff	mg/dl	20 - 50	photometrisch, Hitachi, 704 c Automatic Analyzer, Boehringer, Mannheim
Kreatinin	mg/dl	bis 1	photometrisch, Hitachi, 704 c Automatic Analyzer, Boehringer, Mannheim
Ges.Eiw.	g/dl	5,5 - 7,5	photometrisch, Hitachi, 704 c Automatic Analyzer, Boehringer, Mannheim
Natrium	mmol/l	140 - 150	ionenselektiv, Ciba Corning, 614 Na+/K+ Analysegerät, Hannover
Kalium	mmol/l	3,5 - 5,1	ionenselektiv, Ciba Corning, 614 Na+/K+ Analysegerät, Hannover
pH (venös)		7,304 - 7,436	ionenselektiv, Ciba Corning, 278 Blutgas Analysegerät, Hannover
pCO2 (venös)	mm/Hg	35,7 - 53,2	ionenselektiv, Ciba Corning, 278 Blutgas Analysegerät, Hannover
pO2 (venös)	mm/Hg	25,1 - 67	ionenselektiv, Ciba Corning, 278 Blutgas Analysegerät, Hannover
HCO3 (venös)	mmol/l	19,7 - 30,5	errechnet
BE	mmol/l	- 4 bis + 4	errechnet
Kortisol	µg/dl	1,5 - 6,5	Radioimmunoassay

3.1.6.11. Kortisolmessung

Die Kortisolwertung erfolgte nur in der Gruppe F. Dazu wurde das Lithiumheparinplasma unmittelbar nach der Entnahme bei – 28°C tiefgefroren und für die spätere Untersuchung zunächst gelagert. Die Kortisolspiegelmessung erfolgte mit einem Radioimmunoassay im Institut für Endokrinologie der Tierärztlichen Hochschule Hannover.

3.1.6.12. Nebenwirkungen

Eine Dokumentation der Nebenwirkungen erfolgte während des gesamten fünftägigen Untersuchungszeitraumes.

3.1.6.13. Statistische Auswertung

In die statistische Auswertung ging jeweils der Mittelwert sowie die Standardabweichung der Parameter zu jedem Untersuchungszeitraum von 60 untersuchten Hunden ein.
Die Berechnungen wurden mittels des Programms SPSS-Version 10.0 für Windows durchgeführt (Statistical packages for the social sciences , Firma SPSS Inc.).
Die verschiedenen Parameter der Gruppen wurden zunächst auf Normalverteilung überprüft. Die Berechnung der statistischen Signifikanz aller Parameter erfolgte dann anhand nichtparametrischer Tests.
Für alle Parameter erfolgte der Vergleich der Gruppen zu verschiedenen Zeitpunkten durch einen Test für mehrere unabhängige Stichproben (Kruskal-Wallis-Test). Falls sich signifikante Unterschiede zeigten, wurde ein post hoc Test mittels eines Tests für zwei unabhängige Stichproben (Mann-Whitney-Test) durchgeführt. Ein Vergleich mehrerer Zeitpunkte einer Gruppe wurde mit einem Test für mehrere verbundene Stichproben (Friedman-Test) vorgenommen, als post hoc Test diente ein Test für zwei verbundene Stichproben (Wilcoxon-Test). Die Mittelwerte der Gruppen der untersuchten hämatologischen und klinisch-chemischen Parameter zu zwei

Zeitpunkten wurden mittels Wilcoxon Test miteinander verglichen. Die statistische Auswertung der Parameter Alter und Gewicht erfolgte anhand eines t-Tests bei unabhängigen Stichproben. Das für alle Vergleiche zugrunde gelegte Signifikanzniveau wurde unterhalb von 0,05 festgelegt ($p < 0,05$).

3.2. Ergebnisse der Gruppe F (Humerus- und Femurfrakturen)

3.2.1. Visuell analoge Schmerzbeurteilung

Während der präoperativen Untersuchung unterschieden sich die Behandlungskollektive in ihrer Schmerzhaftigkeit nicht (Abb. 1 und Anhang Tab. 26). In der 6,5 stündigen postoperativen Phase wies lediglich die Gruppe FB einen deutlichen Anstieg ($p < 0,05$) des Schmerzgrades auf, unterschied sich aber nur zu einigen Zeitpunkten von den übrigen Kollektiven, deren Schmerzgrade dem präoperativ erhobenen Niveau entsprachen (Tab. 11). An den Tagen 2 bis 5 zeigte die Carprofengruppe eine konstant niedrigere und im Gegensatz dazu die Gruppe FB die höchste Schmerzhaftigkeit auf. Allerdings war diese Beobachtung nicht zu allen Zeitpunkten signifikant. Im Vergleich zur Plazebogruppe waren lediglich am 2. Tag nachmittags die Schmerzgrade in der Gruppe FC deutlich niedriger.
Während in der Gruppe FC der mittlere Schmerzgrad bereits ab dem 2. Tag vormittags das präoperative Niveau unterschritt, war dies in den Gruppen FL und FP erst am 3. Tag und in der Gruppe FB sogar erst am 5. Tag der Fall. Die Standardabweichungen aller Gruppen waren besonders am 1. Untersuchungstag sehr hoch und überschritten teilweise den Mittelwert. Am 2. bis 5. Untersuchungstag fielen die Schwankungen um den Mittelwert bei allen Gruppen dann deutlich niedriger aus

Tab. 11:

Statistische Signifikanzen (Mann-Whitney-Test) (x = p < 0,05) der mittels visuell analoger Skala erhobenen Schmerzgrade der Gruppe F bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos.

	1. Tag															
	prä OP	30 min	1,5 h	2,5 h	3,5 h	4,5 h	5,5 h	6,5 h	2. Tag v	2. Tag n	3. Tag v	3. Tag n	4. Tag v	4. Tag n	5. Tag v	5. Tag n
Gruppe FP - FC										x						
Gruppe FP - FB					x	x	x	x								
Gruppe FP - FL																
Gruppe FC - FB					x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Gruppe FC - FL																
Gruppe FB - FL			x	x	x	x	x	x					x	x	x	x

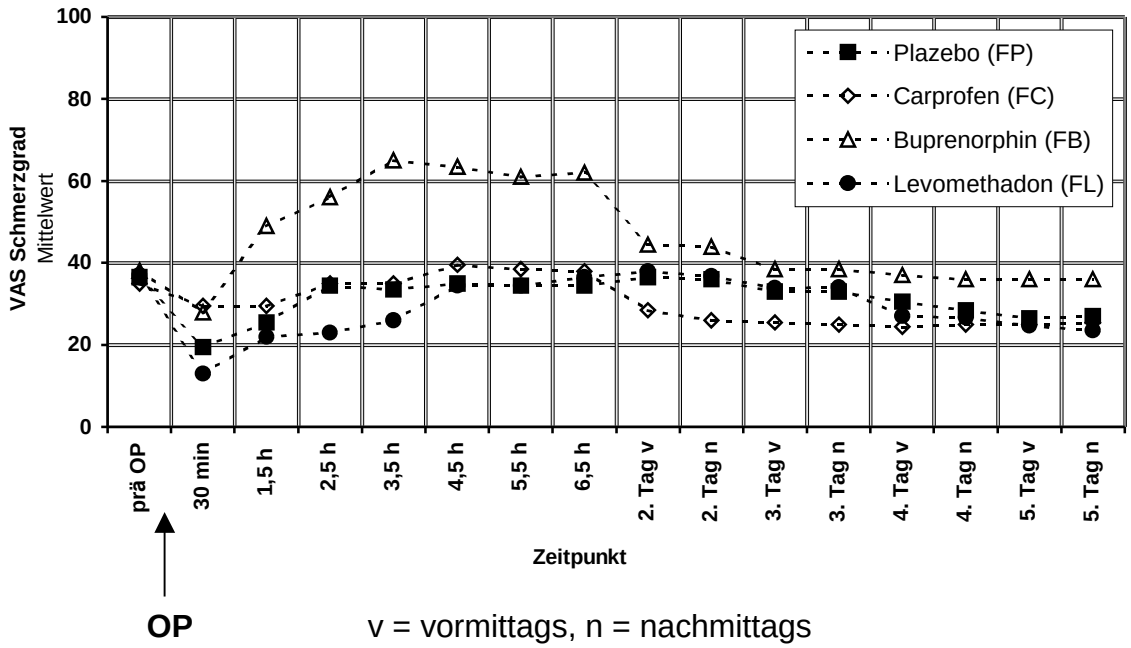


Abb.: 1

Grafische Darstellung des mittels visuell analoger Skala erhobenen Schmerzgrades (Mittelwert) der Gruppe F bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos

3.2.2. Numerische Schmerzbeurteilung

Die mittels numerischer Schmerzskala erhobenen Schmerzgrade zeigten einen im Vergleich zu den visuell analog erhobenen Schmerzgraden (VAS) grundsätzlich ähnlichen Verlauf über den gesamten Beobachtungszeitraum (Abb. 2 und Anhang Tab. 27). Die Gruppe FB wurde präoperativ als deutlich schmerzhafter im Vergleich zu den anderen Gruppen eingestuft (Tab. 12). Die höhere Schmerzhaftigkeit der Gruppe FB konnte im weiteren Verlauf bis 6,5h postoperativ ausgeprägt festgestellt werden. In der Levomethadongruppe zeigten sich bis 3,5h deutlich niedrigere Schmerzgrade im Vergleich zu den anderen Gruppen. An den Tagen 2 – 5 unterschieden sich die Gruppen in ihrer Schmerzhaftigkeit im Gegensatz zu den VAS-Schmerzzahlen nicht mehr statistisch gesichert.
Die Standardabweichungen der numerischen ermittelten Schmerzgrade waren in allen Behandlungsgruppen (FP, FC, FB, FL) deutlich höher verglichen mit denen der visuell analog ermittelten Schmerzgrade.

Tab. 12:

Statistische Signifikanzen (Mann-Whitney-Test) (x = p < 0,05) der mittels numerischem Beurteilungssystem erhobenen Schmerzgrade der Gruppe F bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos.

	1. Tag															
	prä OP	30 min	1,5 h	2,5 h	3,5 h	4,5 h	5,5 h	6,5 h	2. Tag v	2. Tag n	3. Tag v	3. Tag n	4. Tag v	4. Tag n	5. Tag v	5. Tag n
Gruppe FP - FC																
Gruppe FP - FB	x				x		x									
Gruppe FP - FL				x												
Gruppe FC - FB	x				x	x	x									
Gruppe FC - FL			x	x												
Gruppe FB - FL	x	x	x	x	x	x	x									

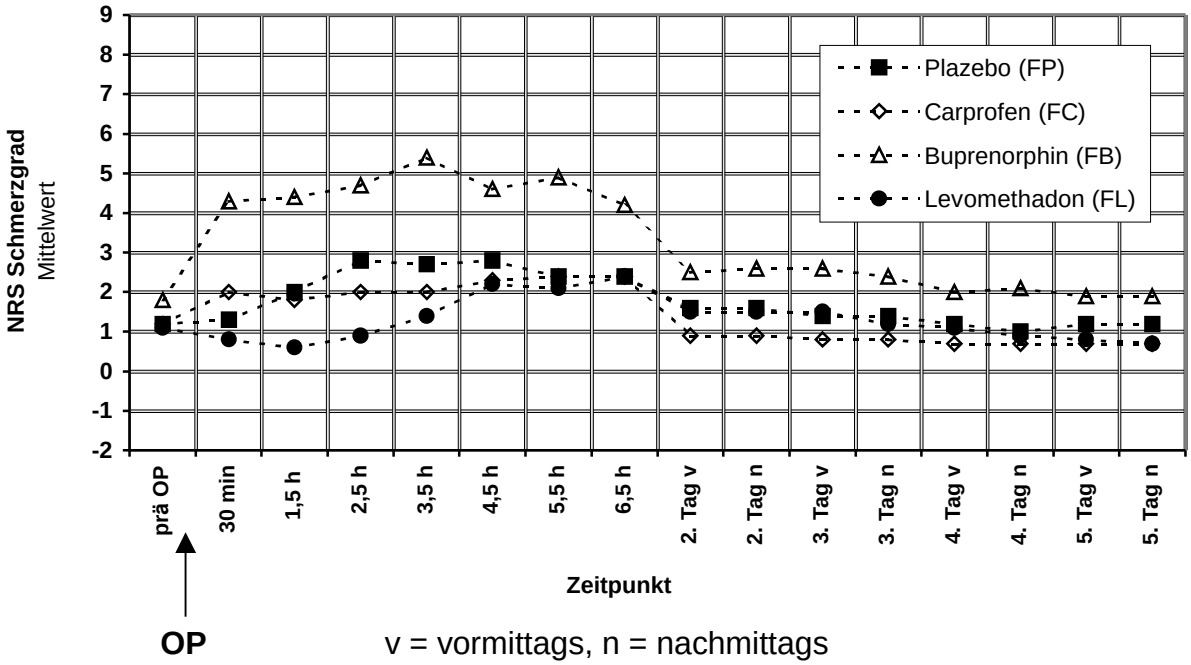


Abb.: 2

Grafische Darstellung des mittels numerischer Schätzskala erhobenen Schmerzgrades (Mittelwert) der Gruppe F bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos

3.2.3. Mechanisch nozizeptive Schwelle des Fraktur- bzw. Operationsgebietes

Die präoperativ ermittelte Schmerzschwelle der Behandlungsgruppen unterschieden sich nicht deutlich (Abb. 3 und Anhang Tab. 28). Die Gruppen FP, FL und FB zeigten einen deutlichen Abfall der nozizeptiven Schwelle 30 min. bis 6,5h nach der Operation ($p < 0,05$). Die Gruppe FB wies dabei im Vergleich zu den anderen Gruppen eine deutlichere, aber nicht zu allen Zeitpunkten signifikant stärkere Hyperalgesie des Wundgebietes auf (Tab. 13). Am 2. bis 5. Tag konnten keine deutlichen Unterschiede zwischen den Gruppen mehr festgestellt werden. Eine nahezu vollständige Toleranz des maximal zu applizierenden Druckes mit einer Kraft von 20 Newton konnte besonders bei der Gruppen FC bereits ab dem 2. Tag festgestellt werden.
Die Standardabweichungen in der Gruppe FB waren im Vergleich zu den anderen Gruppen am 1. Untersuchungstag höher.

Tab. 13:
Statistische Signifikanzen (Mann-Whitney-Test) (x = $p < 0,05$) der mechanisch nozizeptiven Schwelle der Gruppe F bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos.

	1. Tag															
	prä OP	30 min	1,5 h	2,5 h	3,5 h	4,5 h	5,5 h	6,5 h	2. Tag v	2. Tag n	3. Tag v	3. Tag n	4. Tag v	4. Tag n	5. Tag v	5. Tag n
Gruppe FP - FC																
Gruppe FP - FB					x											
Gruppe FP - FL																
Gruppe FC - FB					x	x	x	x								
Gruppe FC - FL																
Gruppe FB - FL					x	x										

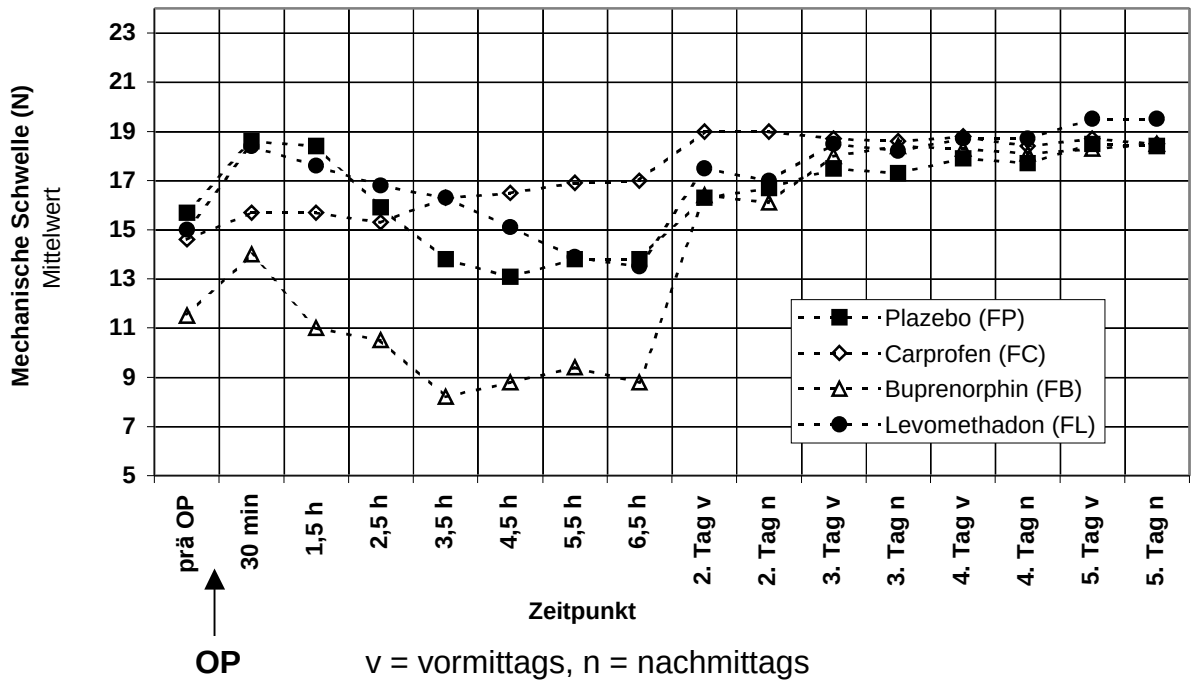


Abb.: 3

Grafische Darstellung der mechanisch nozizeptiven Schmerzschwelle (Mittelwert) der Gruppe F bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos

3.2.4. Lahmheitsgrade

Präoperativ bestand zwischen den vier Behandlungsgruppen (FP, FC, FB, FL) kein deutlicher Unterschied hinsichtlich des Belastungsgrades der operierten Gliedmaßen (Abb. 4 und Anhang Tab. 29). In allen vier Behandlungskollektiven (FP, FC, FB, FL) wurde die operierte Gliedmaße zunehmend besser belastet. Lediglich in den Gruppen FP und FC ließ sich die postoperative Verbesserung der Belastung auch statistisch festigen ($p < 0,05$). Bis zum 5. Behandlungstag wurde in keiner der Gruppen eine vollständige Belastung der chirurgisch versorgten Gliedmaße erreicht.

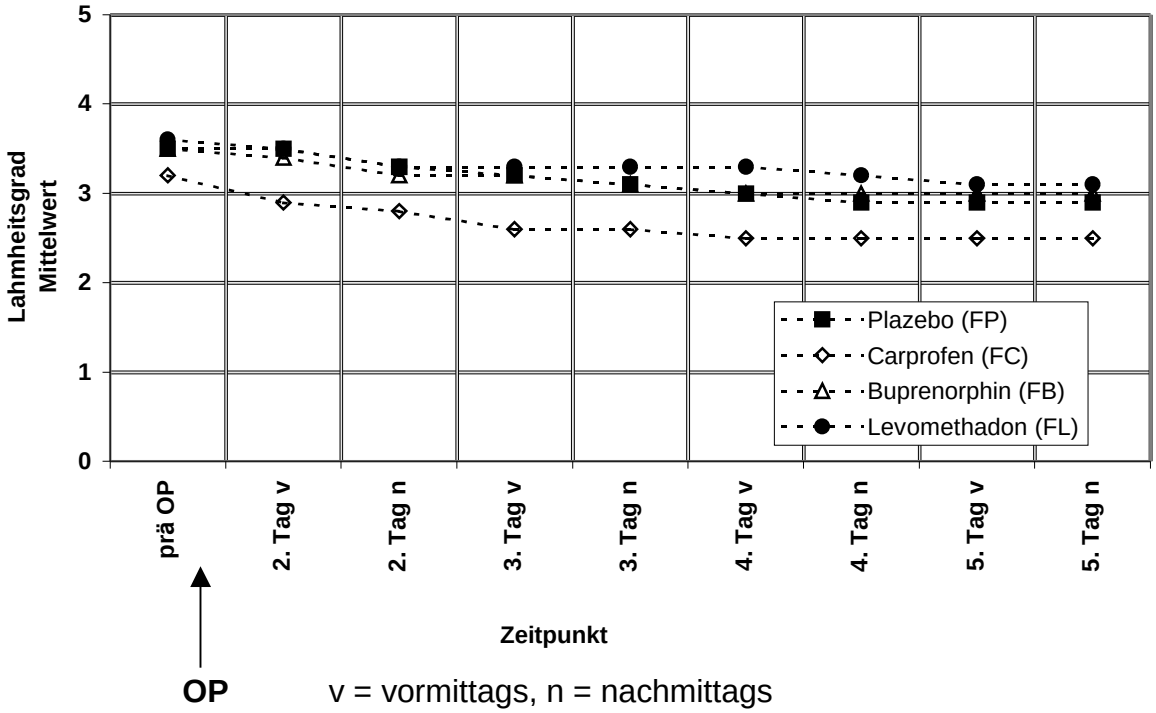


Abb.: 4

Grafische Darstellung des Lahmheitsgrades der chirurgisch versorgten Gliedmaße (Mittelwert) der Gruppe F bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos

3.2.5. Visuell analoge Beurteilung des Sedationsgrades

30 min. postoperativ zeigten noch alle Patienten eine deutliche Sedation (Abb. 5 und Anhang Tab. 30). In allen Behandlungsgruppen fiel der Sedationsgrad mit Abklingen der Anästhetikawirkung bis 6,5h postoperativ deutlich ab ($p < 0,05$). Die Gruppe FC wies in der unmittelbaren postoperativen Phase eine deutlich niedrigere Sedation, allerdings nicht zu allen Zeitpunkten statistisch gesichert, im Vergleich zur Gruppe FL auf (Tab. 14). Zwischen den anderen Gruppen konnten innerhalb des 1. Untersuchungstages keine deutlichen Unterschiede festgestellt werden.

Am 2. bis 5. Tag wurden für die Gruppen FP und FC keine Anzeichen einer Sedation festgestellt, wohingegen sich die beiden Opioidgruppen (FB, FL) bis zum 2. Tag deutlich durch eine geringgradige Sedation unterschieden.

Tab. 14:

Statistische Signifikanzen (Mann-Whitney-Test) (x = p < 0,05) der mittels visuell analoger Skala erhobenen Sedationsgrade der Gruppe F bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos.

	1. Tag															
	prä OP	30 min	1,5 h	2,5 h	3,5 h	4,5 h	5,5 h	6,5 h	2. Tag v	2. Tag n	3. Tag v	3. Tag n	4. Tag v	4. Tag n	5. Tag v	5. Tag n
Gruppe FP - FC																
Gruppe FP - FB									x	x						
Gruppe FP - FL									x							
Gruppe FC - FB									x	x						
Gruppe FC - FL				x	x	x	x		x	x						
Gruppe FB - FL																

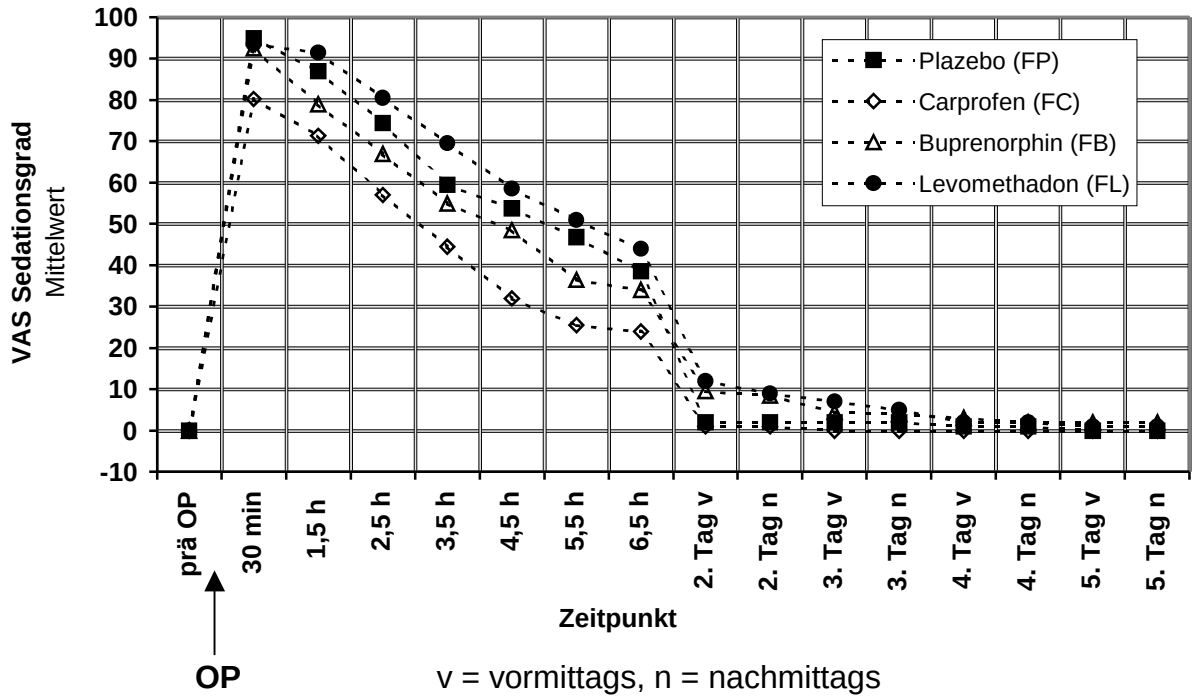


Abb.: 5

Grafische Darstellung des mittels visuell analoger Skala erhobenen Sedationsgrades (Mittelwert) der Gruppe F bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos

3.2.6. Numerische Beurteilung des Sedationsgrades

Die nach dem numerischen Beurteilungssystems bestimmten Sedationsgrade wiesen im Vergleich zu den visuell erhobenen Sedationsgraden eine hohe Übereinstimmung auf (Abb. 6 und Anhang Tab. 31). Während anhand der 100 mm langen visuell analogen Sedationsskala die mittleren Sedationsgrade bei maximal 95 mm erhoben wurden, war bei den numerisch bestimmten Sedationszahlen mit 5 Punkten die maximal mögliche Punktzahl erreicht. Allerdings konnten hier innerhalb des 1. Tages deutlichere Gruppenunterschiede festgestellt werden (Tab. 15). So zeigte die Gruppe FL eine höhere und die Gruppe FC eine niedrigere Sedation innerhalb der 6,5 stündigen postoperativen Phase, was sich nicht zu allen Zeitpunkten rechnerisch nachweisen ließ. Die Opioidgruppen zeigten am 2. Tag deutlich höhere Sedationsgrade als die Gruppe FP.
Anhand der numerisch bestimmten Sedationszahlen am 2. Tag ließen sich weniger relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen absichern als mittels visuell bestimmten Sedationszahlen.

Tab. 15:
Statistische Signifikanzen (Mann-Whitney-Test) (x = p < 0,05) der mittels numerischem Beurteilungssystem erhobenen Sedationsgrade der Gruppe F bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos.

	1. Tag															
	prä OP	30 min	1,5 h	2,5 h	3,5 h	4,5 h	5,5 h	6,5 h	2. Tag v	2. Tag n	3. Tag v	3. Tag n	4. Tag v	4. Tag n	5. Tag v	5. Tag n
Gruppe FP - FC								x								
Gruppe FP - FB									x	x						
Gruppe FP - FL			x						x	x						
Gruppe FC - FB																
Gruppe FC - FL			x	x		x	x	x								
Gruppe FB - FL			x	x		x	x									

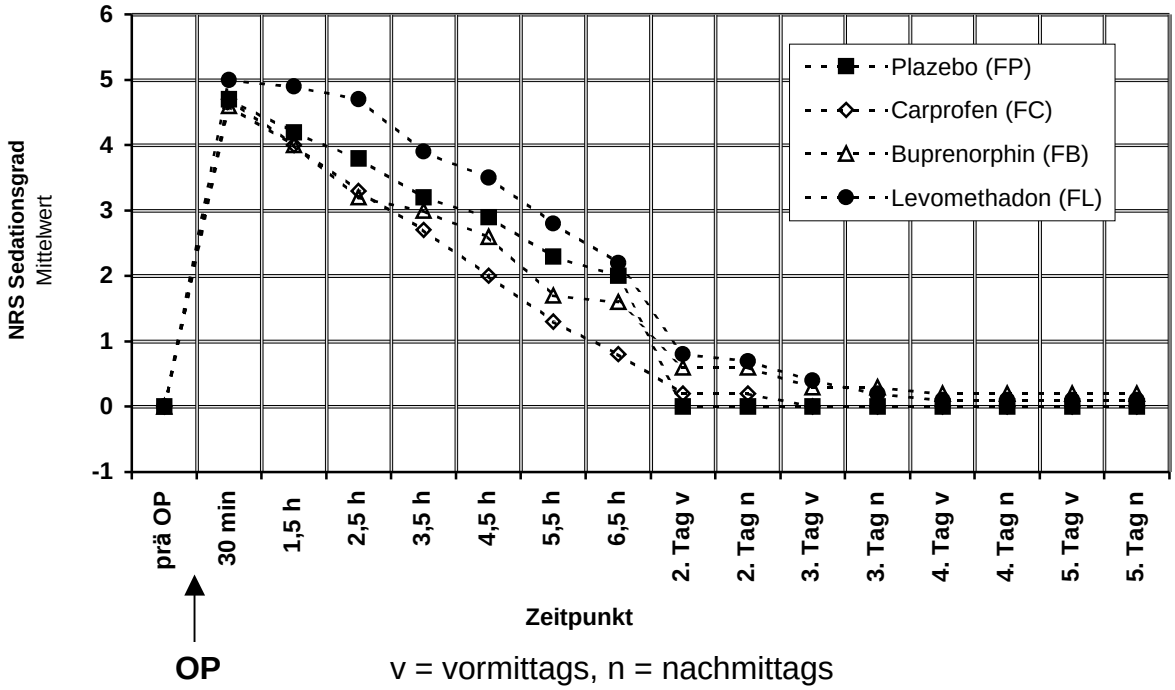


Abb.: 6

Grafische Darstellung des mittels numerischer Schätzskala erhobenen Sedationsgrades (Mittelwert) der Gruppe F bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos

3.2.7. Glukosekonzentration

Bei allen Gruppen lag der Glukosespiegel vor der Operation im Referenzbereich (Tab. 10) ohne sich deutlich zu unterscheiden. Im weiteren Verlauf schwankten die Glukosewerte zwischen 110 und 140 mg/dl, wobei in den einzelnen Gruppen starke Schwankungen zu verzeichnen waren und lediglich in der Gruppe FL im Vergleich zur Gruppe FB bei 3,5 und 4,5h niedrigere Glukosewerte auftraten ($p < 0,05$) (Abb. 7 und Anhang Tab. 32).

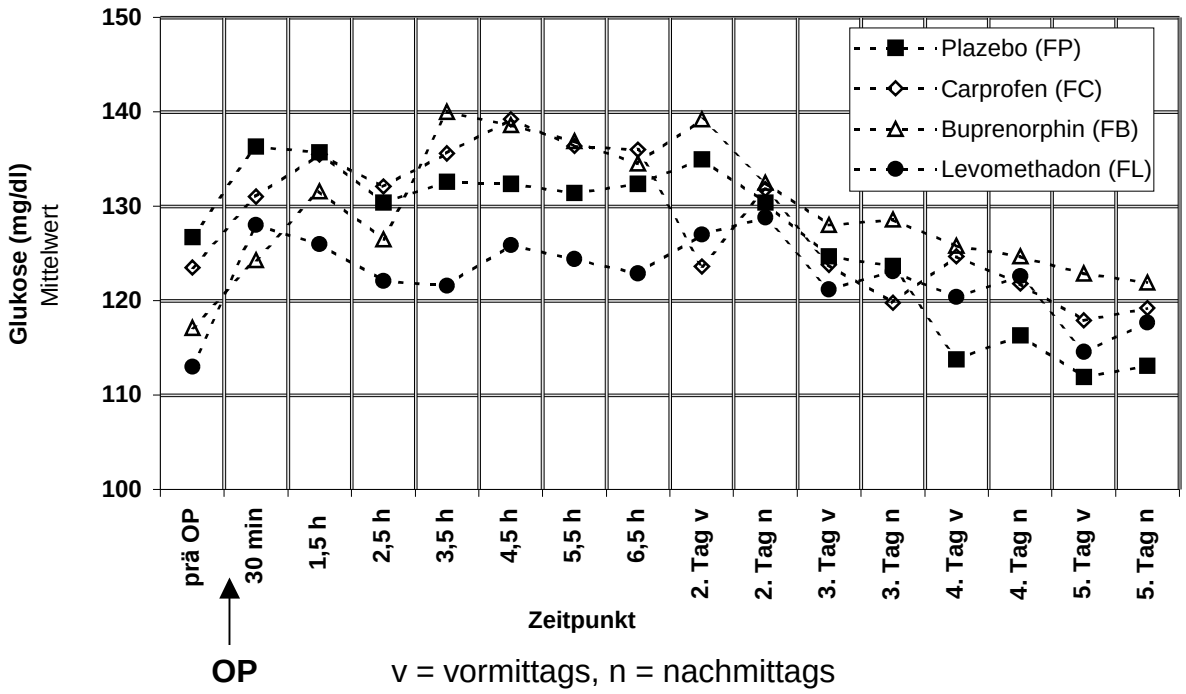


Abb.: 7

Grafische Darstellung des Plasmaglukosekonzentration (Mittelwert) der Gruppe F bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos

3.2.8. Kortisolspiegel

Bei allen Behandlungsgruppen lagen die Plasmakortisolkonzentrationen vor der Operation im Referenzbereich (Tab. 10) ohne sich deutlich zu unterscheiden (Abb. 8 und Anhang Tab. 33).

Im weiteren Verlauf veränderten sich die Kortisolwerte nur unwesentlich. Die Gruppe FP wies innerhalb des 1. Tages zu zwei Zeitpunkten eine höhere Kortisolkonzentration im Vergleich zur Gruppe FB und FC auf. In der Gruppe FL zeigte sich von 30 min. bis 6,5h ein deutlicher Anstieg des Kortisols über den Referenzbereich ($p < 0,05$) und unterschied sich damit erheblich von den anderen Kollektiven (Tab. 16).

Tab. 16:

Statistische Signifikanzen (Mann-Whitney-Test) (x = p < 0,05) des Kortisolspiegels der Gruppe F bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos.

	1. Tag															
	prä OP	30 min	1,5 h	2,5 h	3,5 h	4,5 h	5,5 h	6,5 h	2. Tag v	2. Tag n	3. Tag v	3. Tag n	4. Tag v	4. Tag n	5. Tag v	5. Tag n
Gruppe FP - FC		x					x									x
Gruppe FP - FB		x														
Gruppe FP - FL		x	x	x	x											x
Gruppe FC - FB							x									x
Gruppe FC - FL		x	x	x	x		x									x
Gruppe FB - FL		x	x	x	x	x	x	x								x

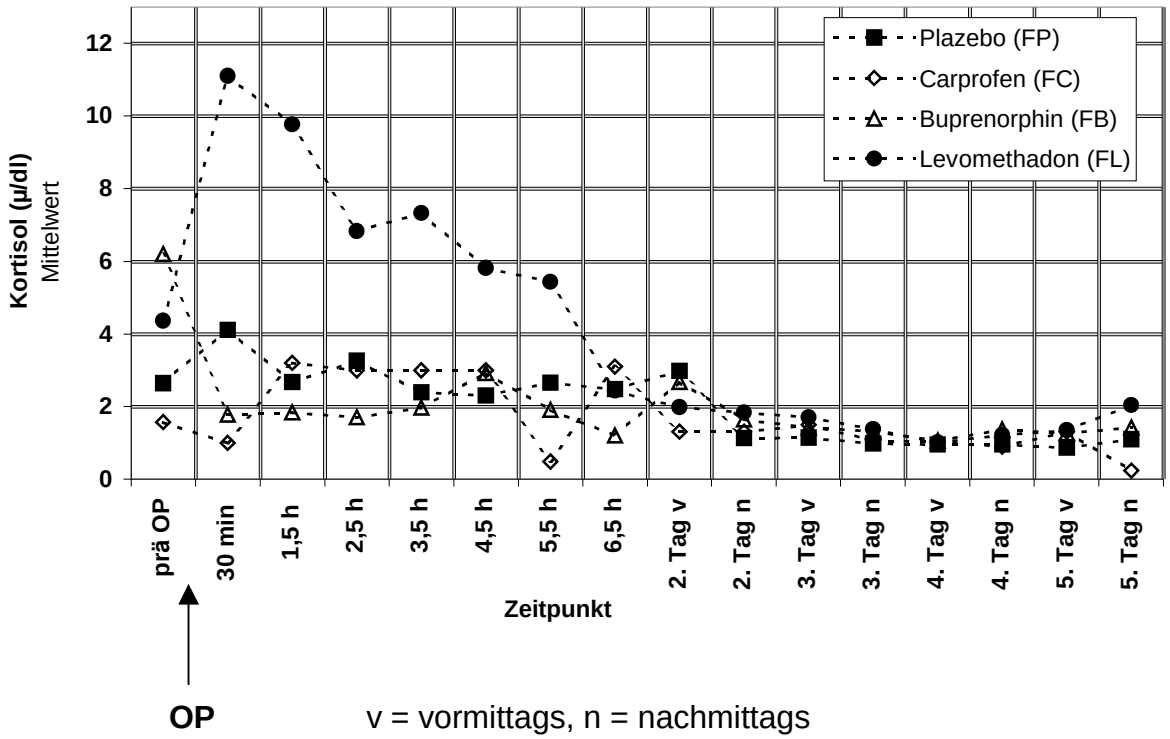


Abb.: 8

Grafische Darstellung des Plasmakortisolkonzentration (Mittelwert) der Gruppe F bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos

3.2.9. Systolischer Blutdruck

Zu allen Untersuchungszeitpunkten waren in allen Kollektiven die Schwankungen des mittleren systolischen Blutdruckes um den Mittelwert sehr hoch. Lediglich in den Gruppen FC und FL fiel der Blutdruck 30 min. postoperativ deutlich ab und blieb etwas unterhalb des Ausgangswertes ($p < 0,05$) (Abb. 9 und Anhang Tab. 34). Die Carprofengruppe wies innerhalb des 6,5 stündigen postoperativen Untersuchungszeitraums einen niedrigeren und Buprenorphin einen höheren systolischen Blutdruck im Vergleich zu den anderen Behandlungsgruppen auf, was allerdings nicht zu allen Zeitpunkten statistisch abzusichern war.
Innerhalb des 2. bis 5. Behandlungstages stieg der systolische Blutdruck bei allen Behandlungsgruppen wieder auf das Ausgangsniveau an ohne statistische Unterschiede zwischen den Gruppen aufzuweisen.

Tab. 17:
Statistische Signifikanzen (Mann-Whitney-Test) (x = p < 0,05) des systolischen Blutdrucks der Gruppe F bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos.

	1. Tag															
	prä OP	30 min	1,5 h	2,5 h	3,5 h	4,5 h	5,5 h	6,5 h	2. Tag v	2. Tag n	3. Tag v	3. Tag n	4. Tag v	4. Tag n	5. Tag v	5. Tag n
Gruppe FP - FC		x	x					x								
Gruppe FP - FB					x	x										
Gruppe FP - FL		x	x													
Gruppe FC - FB			x		x	x		x								
Gruppe FC - FL					x											
Gruppe FB - FL			x			x										

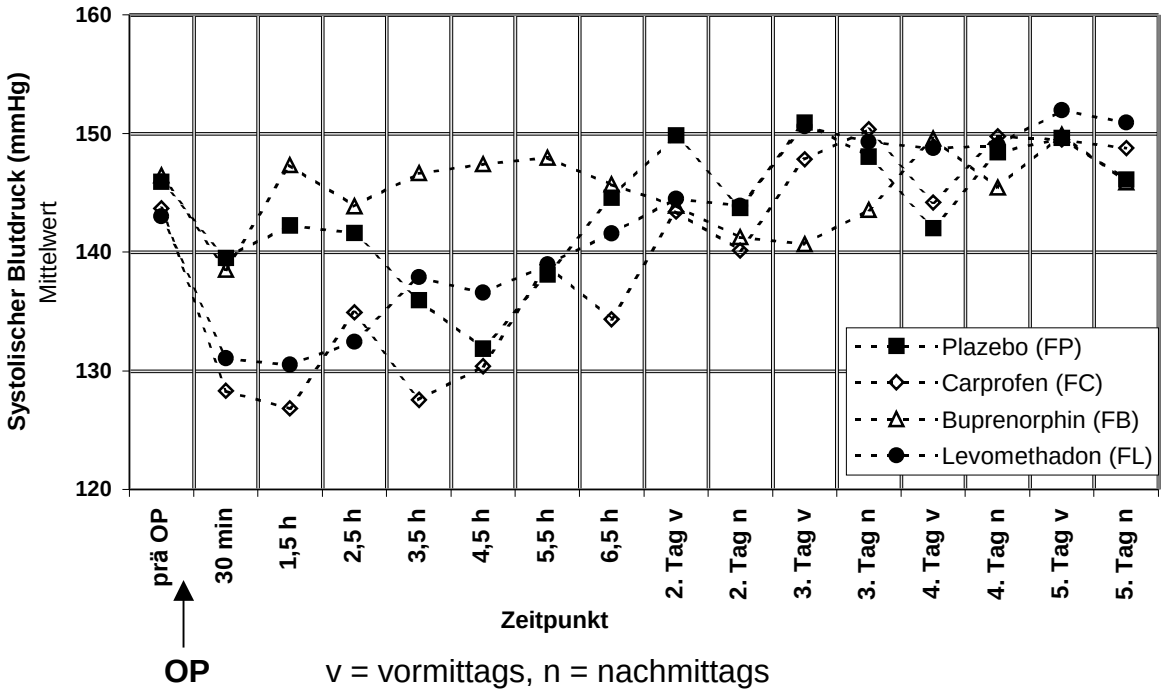


Abb.: 9

Grafische Darstellung des systolischen Blutdrucks (Mittelwert) der Gruppe F bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos

3.2.10. Herzfrequenz

Die mittlere Herzfrequenz aller Behandlungsgruppen (FP, FC, FB, FL) bewegte sich zu keinem Zeitpunkt deutlich außerhalb des zugrundegelegten Referenzbereiches (80 – 130/min.) (Abb. 10 und Anhang Tab. 35).

Bei allen Gruppen fiel die Herzfrequenz innerhalb der ersten 6,5h postoperativ leicht ab. Im weiteren Verlauf des 2. bis 5. Tages blieb die Herzfrequenz der Gruppen FP, FB und FL annähernd konstant. Die Herzfrequenz der Gruppe FC stieg dagegen ab dem 2. Tag deutlich an ($p < 0,05$) und blieb bis zum 5. Tag auf diesem Niveau. Die Opoidgruppen wiesen besonders im Vergleich zur Gruppe FC eine niedrigere Herzfrequenz auf, wobei nicht zu jedem Zeitpunkt ein Unterschied abgesichert werden konnte (Tab. 18).

Tab. 18:

Statistische Signifikanzen (Mann-Whitney-Test) (x = p < 0,05) der Herzfrequenz der Gruppe F bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos.

	1. Tag															
	prä OP	30 min	1,5 h	2,5 h	3,5 h	4,5 h	5,5 h	6,5 h	2. Tag v	2. Tag n	3. Tag v	3. Tag n	4. Tag v	4. Tag n	5. Tag v	5. Tag n
Gruppe FP - FC										x		x				
Gruppe FP - FB															x	
Gruppe FP - FL																
Gruppe FC - FB									x	x	x	x	x	x	x	x
Gruppe FC - FL									x	x	x	x	x	x		
Gruppe FB - FL																

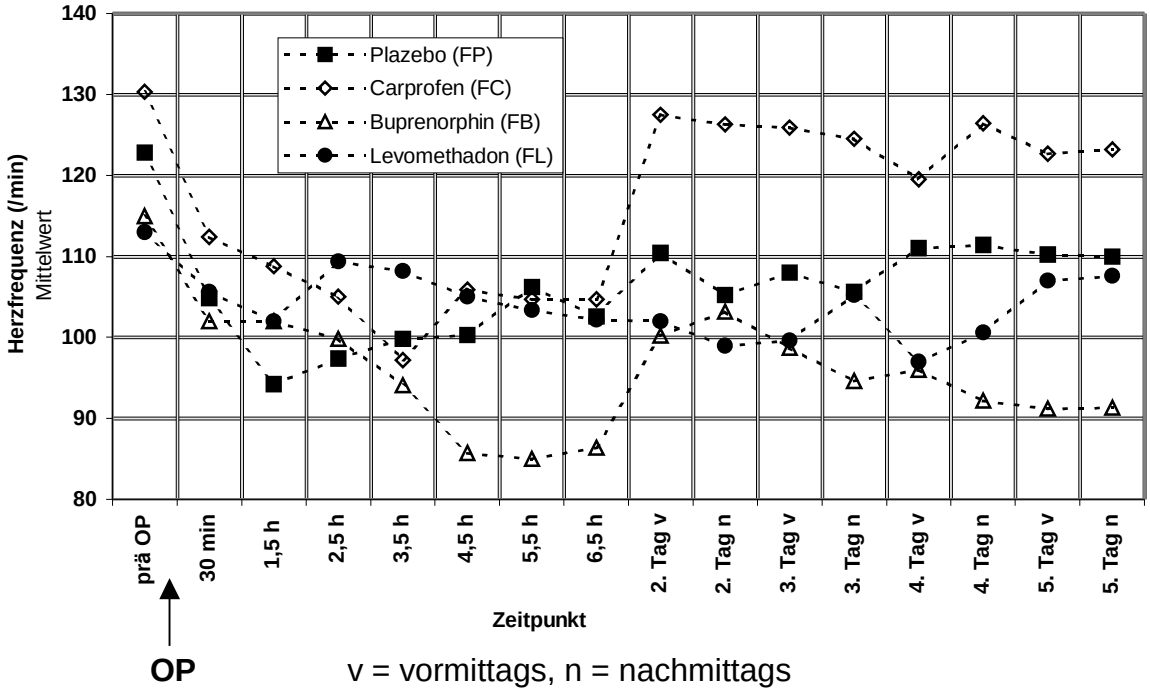
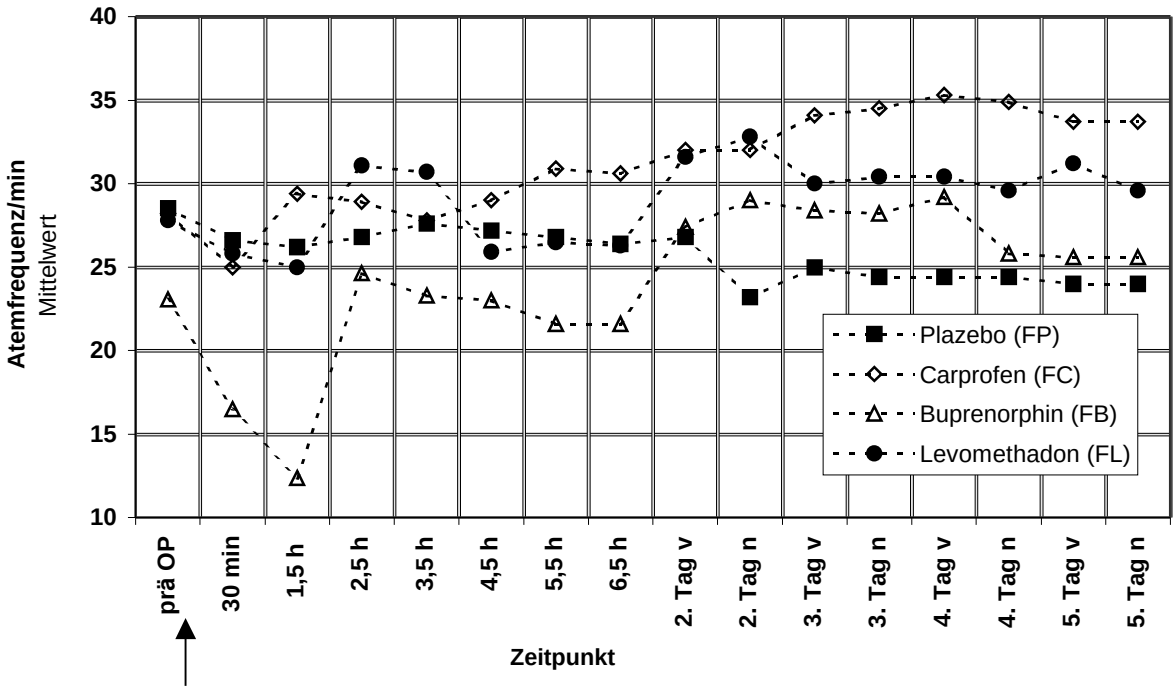


Abb. 10:

Grafische Darstellung der Herzfrequenz (Mittelwert) der Gruppe F bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos

3.2.11. Atemfrequenz

Die mittlere Atemfrequenz aller Behandlungsgruppen (FP, FC, FB, FL) bewegte sich präoperativ im Referenzbereich (Abb. 11 und Anhang Tab. 36).
Im weiteren Verlauf schwankten die Atemfrequenzen aller Gruppen überwiegend zwischen 15-35/min., wobei keine Gruppenunterschiede festgestellt wurden.



v = vormittags, n = nachmittags

Abb. 11:
Grafische Darstellung der Atemfrequenz (Mittelwert) der Gruppe F bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos

3.2.12. Rektale Körperinnentemperatur

Die mittlere rektale Körperinnentemperatur aller Behandlungsgruppen (FP, FC, FB, FL) lag präoperativ im Referenzbereich (Abb. 12 und Anhang Tab. 37). 30 min. nach der Extubation ließ sich in allen Behandlungsgruppen ein deutlicher Abfall der rektal gemessenen Körperinnentemperatur feststellen ($p < 0,05$).

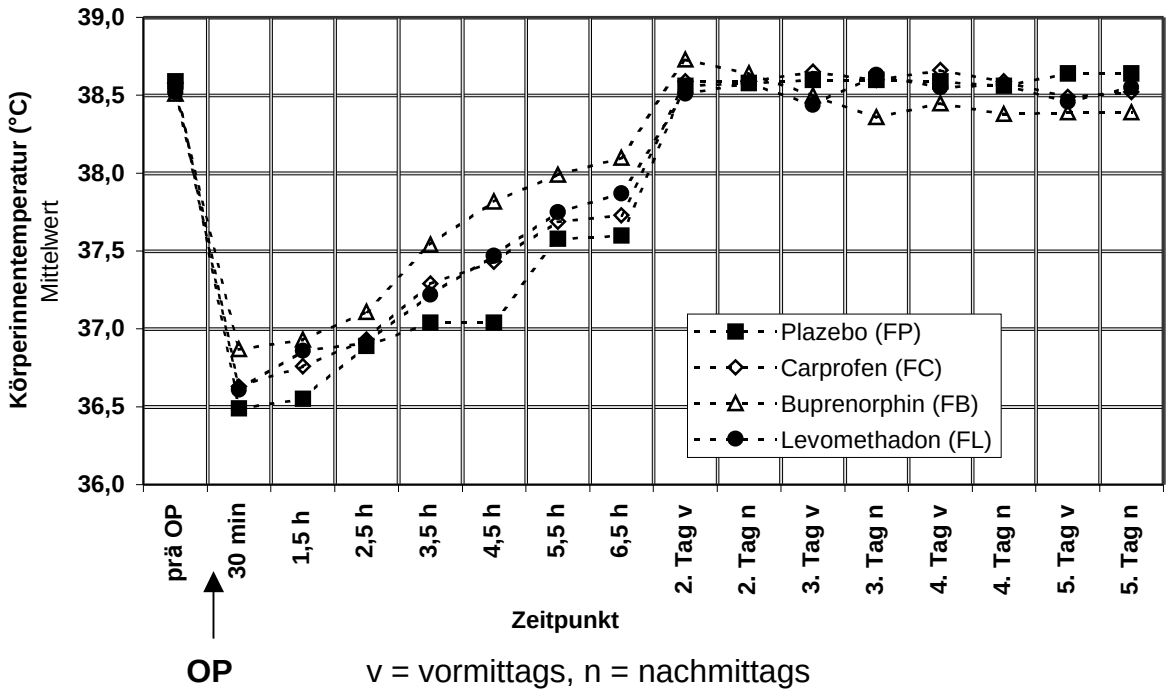


Abb. 12:

Grafische Darstellung der rektalen Körperinnentemperatur (Mittelwert) der Gruppe F bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos

Durch Wärmezufuhr in Form von Wärmelampen, Wärmekissen oder warmen Dauertropfinfusionen stieg die Körperinnentemperatur aller vier Behandlungsgruppen innerhalb des 1. Tages kontinuierlich und deutlich an ($p < 0,05$).

Die Körperinnentemperatur erreichte etwa 3,5 bis 6,5h nach der Extubation in allen Behandlungsgruppen den Referenzbereich, allerdings dauerte der Anstieg der Körperinnentemperatur auf den Ausgangswert bis zum nächsten Tag. Ein statistisch aussagekräftiger Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen konnte zu keinem Untersuchungszeitpunkt errechnet werden.

3.2.13. Hauttemperatur im Bereich des traumatisierten Gewebes

Postoperativ entsprach der Verlauf der Hauttemperatur aller Behandlungsgruppen (FP, FC, FB, FL) in etwa der Entwicklung der Körperinnentemperatur (Abb. 13 und Anhang Tab. 38). Bereits innerhalb der ersten 6,5h begann die Hauttemperatur in allen Behandlungsgruppen, die postoperativ im Vergleich zum Ausgangswert deutlich abgefallen war ($p < 0,05$), zu steigen. Während der folgenden 3 Tage konnte in der Gruppe FP der stärkste Anstieg der Hauttemperatur von 1 bis 2 °C über dem Ausgangsniveau detektiert werden ($p < 0,05$). Alle anderen Behandlungsgruppen überstiegen das präoperativ erhobene Niveau kaum. Ein statistisch deutlicher Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ließ sich allerdings nicht absichern.

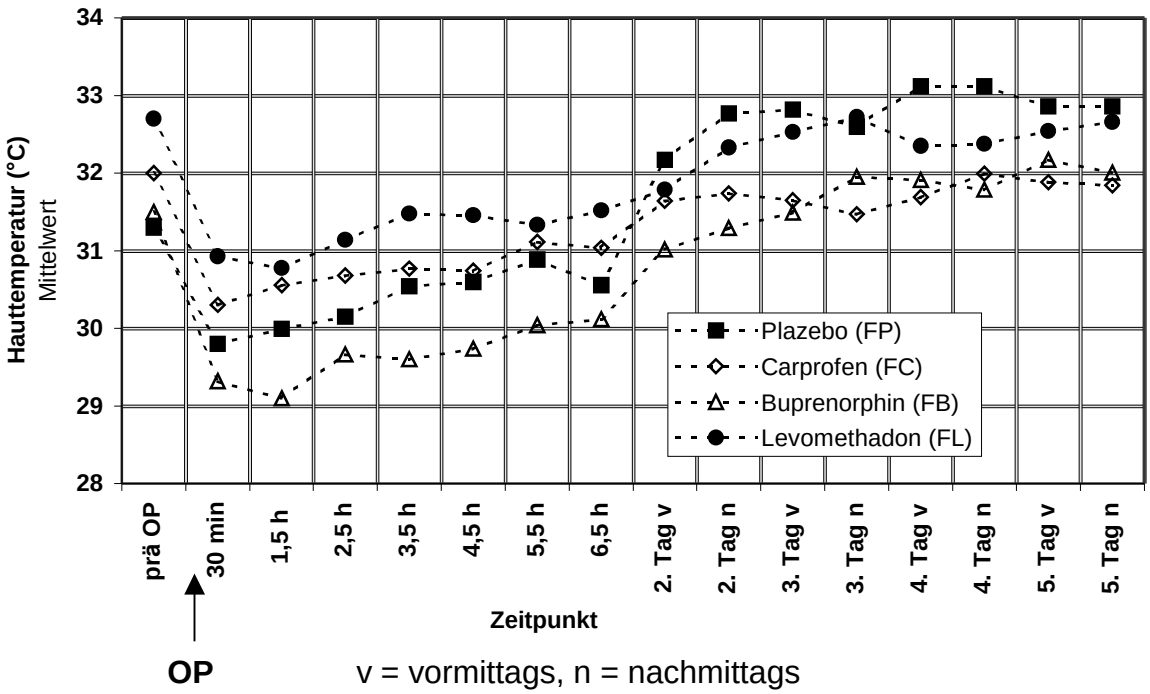


Abb. 13:

Grafische Darstellung der Hauttemperatur des Wundbereiches (Mittelwert) der Gruppe F bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos

3.2.14. Alter und Gewicht

Die Alters- bzw. Gewichtsverteilung der Hunde in den untersuchten Analgetikagruppen sind Tab. 4 zu entnehmen. In der Altersstruktur ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.
Die Hunde der Gruppe FB und FP hatten deutlich niedrigere Körpergewichte im Vergleich zur Gruppe FL ($p < 0,05$).

3.2.15. Säure-Basen-Haushalt und Blutgase

3.2.15.1. pH-Wert des venösen Blutes

Der mittlere pH-Wert des venösen Blutes aller Behandlungsgruppen (FP, FC, FB, FL) bewegte sich präoperativ innerhalb des Referenzbereiches. Für alle Behandlungsgruppen ließ sich 30 min. postoperativ ein Abfall des mittleren pH-Wertes unter das präoperative Niveau feststellen, welcher für die Gruppen FP, FB und FL als deutlich berechnet wurde ($p < 0,05$). Im Überblick konnte anschließend bis zum 5. Tag ein deutlicher Anstieg des mittleren pH-Wertes des venösen Blutes aller Gruppen auf das präoperative Niveau verzeichnet werden ($p < 0,05$). Zu keinem Untersuchungszeitpunkt konnte jedoch ein statistisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gemessen werden (Anhang Tab. 39).

3.2.15.2. Bikarbonatkonzentration und Basenüberschuss des venösen Blutes

Die mittlere Bikarbonatkonzentration des venösen Blutes bewegte sich bei sämtlichen Behandlungsgruppen (FP, FC, FB, FL) zu allen Untersuchungszeitpunkten innerhalb des Referenzbereiches. Die Bikarbonatwerte lagen 30 min. nach der Extubation bei allen Kollektiven noch über dem Ausgangswert, was lediglich in der Gruppe FB als statistisch relevant berechnet werden konnte ($p < 0,05$). Danach fielen die Bikarbonatwerte der Gruppen FP und

FB deutlich ab ($p < 0,05$), was in den anderen Gruppen nur als Tendenz sichtbar wurde. Vom 2. Tag auf den 5. Tag kam es zu einem deutlichen Anstieg der Bikarbonatkonzentration bei den Patienten der Gruppen FC und FB ($p < 0,05$), welcher wiederum für die anderen Gruppen nur gering ausfiel. Eine statistische Relevanz zwischen den Behandlungsgruppen konnte zu keinem Zeitpunkt für den Parameter Bikarbonat errechnet werden.

Die mittleren Werte für den Basenüberschuss des venösen Blutes lagen für alle Behandlungsgruppen (FP, FC, FB, FL) innerhalb des zugrundegelegten Referenzbereiches. Der präoperativ gemessene Basenüberschuss der Gruppe FC lag im Vergleich zu den anderen Behandlungsgruppen deutlich niedriger ($p < 0,05$). Verglichen mit den Bikarbonatwerten entwickelte sich der Basenüberschuss grundsätzlich ähnlich, allerdings lagen die Werte der Gruppen FL, FP und FB 30 min. nach der Extubation zunächst unter den Ausgangswerten. Es kam anschließend bis zum 5. Tag zu einem kontinuierlichen und deutlichen Anstieg des Basenüberschusses aller Gruppen ($p < 0,05$).

Am 2. Tag vormittags lag der Wert des Basenüberschusses der Gruppe FC deutlich niedriger als der der Gruppen FP und FL ($p < 0,05$) (Anhang Tab. 40 und 41).

3.2.15.3. O_2 - Partialdruck des venösen Blutes

Der mittlere O_2-Partialdruck des venösen Blutes aller vier Behandlungsgruppen unterschied sich vor der Operation nicht deutlich. Die O_2-Partialdruckwerte des venösen Blutes lagen bei allen Behandlungsgruppen (FP, FC, FB, FL) zu allen Zeitpunkten im Referenzbereich.

30 min. nach der Extubation lagen die O_2-Partialdruckwerte aller Behandlungsgruppen zunächst noch über dem Ausgangswert, was lediglich für die Gruppe FL deutlich war ($p < 0,05$). In den Gruppen FP und FL ließ sich 2,5h nach der Extubation ein deutlicher Abfall des O_2-Partialdrucks verzeichnen ($p < 0,05$). Im weiteren Verlauf des Untersuchungszeitraums schwankten die Werte aller vier Behandlungsgruppen z.T. enorm. Phasenweise konnte ein Anstieg, aber auch kurzfristiges Absinken des O_2-Partialdrucks beobachtet werden. Zwischen den

Behandlungsgruppen wurden lediglich am 3. Tag vormittags deutliche Unterschiede festgestellt, an dem die Gruppe FC niedrigere Werte im Vergleich zu den Gruppen FB und FL aufzeigte ($p < 0,05$) (Anhang Tab. 42).

3.2.15.4. CO_2-Partialdruck des venösen Blutes

Der mittlere CO_2-Partialdruck des venösen Blutes der vier Behandlungsgruppen (FP, FC, FB, FL) unterschied sich bei der Eingangsuntersuchung nicht auffällig und bewegte sich zu allen Untersuchungszeitpunkten innerhalb des Referenzbereiches. Alle vier Kollektive wiesen einen Anstieg des CO_2–Partialdruckes 30 min. nach der Extubation auf, der für die Gruppen FP, FB und FL deutlich war ($p < 0,05$). Bis zum 2. Tag fiel der CO_2-Partialdruck der Gruppen FP, FB und FL dann wieder deutlich ab ($p < 0,05$). An den darauffolgenden Tagen 3 bis 5 blieb der CO_2-Partialdruck relativ konstant. Statistisch relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bestanden zu keinem Untersuchungszeitpunkt (Anhang Tab. 43).

3.2.16. Weißes Blutbild

3.2.16.1. Gesamtleukozytenzahl

Die mittlere Leukozytenzahl lag bei Eintritt in die Studie in allen vier Behandlungsgruppen (FP, FC, FB, FL) oberhalb des Referenzbereiches, wobei keine deutlichen Unterschiede zwischen den Kollektiven bestanden. Der obere Referenzbereich wurde auch am 5. Tag noch in allen Behandlungsgruppen überschritten. Auch hier war keine Gruppenunterschiede auffällig (Anhang Tab. 44).

3.2.16.2. Segmentkernige Granulozyten

Die mittlere relative Zahl der segmentkernigen neutrophilen Granulozyten lag vor der Operation und am 5. Tag bei allen Behandlungsgruppen innerhalb des Referenzbereiches, wobei nur leichte Unterschiede zu verzeichnen waren.
Allein in den Gruppen FP und FC konnte vom präoperativ erhobenen Wert zum 5. Tag hin ein deutlicher Abfall des mittleren prozentualen Anteils der segmentkernigen neutrophilen Granulozyten an der Gesamtleukozytenzahl gezählt werden ($p < 0,05$) (Anhang Tab. 45).

3.2.16.3. Lymphozyten

Der mittlere prozentuale Anteil der Lymphozyten an der Gesamtleukozytenzahl bewegte sich vor der Operation und am 5. Tag in allen Kollektiven (FP, FC, FB, FL) innerhalb des Referenzbereiches. Es ergaben sich keine statistisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Zum 5. Tag hin war bei den Gruppen FP und FC ein deutlicher Anstieg des Lymphozytenanteils am relativen Differentialblutbild zu erkennen ($p < 0,05$), der prozentuale Anteil der Lymphozyten blieb dabei allerdings im Referenzbereich (Anhang Tab. 46).

3.2.16.4. Eosinophile Granulozyten

Der mittlere Anteil der eosinophilen Granulozyten an der Gesamtleukozytenzahl befand sich in allen Behandlungsgruppen (FP, FC, FB, FL) präoperativ und am 5. Tag innerhalb des Referenzbereiches. Zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen ergaben sich keine Unterschiede (Anhang Tab. 45).

3.2.16.5. Monozyten

Der mittlere Anteil der Monozyten an der Gesamtleukozytenzahl lag bei allen Behandlungsgruppen präoperativ und am 5. Tag etwas über dem Referenzbereich. Es ergaben sich zwischen den Behandlungsgruppen keine statistisch deutlichen Unterschiede. Im Vergleich der beiden Zeitpunkte ergab sich lediglich in der Gruppe FL ein statistisch abzusichernder Anstieg der mittleren prozentualen Monozytenzahl ($p < 0,05$) (Anhang Tab. 46).

3.2.17. Rotes Blutbild

3.2.17.1. Erythrozytenzahl, Hämoglobingehalt, Hämatokrit

Bei Eintritt in die Studie lagen die mittlere Erythrozytenzahl und der mittlere Hämoglobingehalt des Blutes für alle Behandlungsgruppen innerhalb des Referenzbereiches. Der mittlere Hämatokrit der Gruppen FP, FC und FB lag geringfügig unterhalb des Referenzbereiches. Zwischen den Behandlungsgruppen ergaben sich zu keinem Zeitpunkt statistisch zu errechnende Unterschiede. Im Vergleich der präoperativ ermittelten Ausgangswerte zum 5. Tag hin ließ sich in allen vier Behandlungsgruppen ein deutlicher Abfall sämtlicher erhobener Parameter feststellen ($p < 0,05$). Lediglich bei der Erythrozytenzahl der Gruppe FB konnte der Abfall rechnerisch nicht verdeutlicht werden. Die mittlere Erythrozytenzahl, der mittlere Hämoglobingehalt und der mittlere Hämatokrit aller Behandlungsgruppen lagen am 5. Tag unterhalb des Referenzbereiches (Anhang Tab. 47 und 48).

3.2.18. Leberenzymaktivität

3.2.18.1. Aktivität der Alanin-Amino-Transferase (ALT)

Präoperativ überschritt die mittlere Plasma-ALT-Aktivität aller Kollektive den Referenzbereich deutlich. Dabei unterschieden sich die Behandlungsgruppen zu keinem Zeitpunkt deutlich. In allen Behandlungsgruppen war vom präoperativen Niveau ausgehend zum 5. Tag hin ein Abfall der mittleren ALT-Aktivität zu verzeichnen. Dieser Abfall war nur in den Gruppen FP und FL statistisch abzusichern ($p < 0,05$). Am 5. Tag lagen die Werte aller Behandlungsgruppen immer noch oberhalb des Referenzbereiches (Anhang Tab. 49).

3.2.18.2. Aktivität der Glutamat-Dehydrogenase (GLDH)

Die mittlere Plasma-GLDH-Aktivität lag in allen Behandlungsgruppen präoperativ oberhalb des Referenzbereiches. Bis zum 5. Tag kam es zu einem Abfall der GLDH-Aktivität aller Behandlungsgruppen in den Referenzbereich, der lediglich für die Gruppe FC als deutlich berechnet werden konnte ($p < 0,05$). Zwischen den einzelnen Kollektiven ergaben sich keine abzusichernden Unterschiede (Anhang Tab. 49).

3.2.18.3 Aktivität der Alkalischen-Phosphatase (AP)

Die mittlere Plasma-AP-Aktivität lag in allen Behandlungsgruppen (FP, FC, FB, FL) präoperativ und am 5. Tag oberhalb des Referenzbereiches. Die Gruppe FL zeigte an beiden Tagen eine deutlich niedrigere AP-Aktivität im Vergleich zu den anderen Behandlungsgruppen (FB, FC und FP) ($p < 0,05$) (Anhang Tab. 50).

3.2.19. Konzentration von Harnstoff und Kreatinin

Die mittlere Harnstoff- und Kreatininkonzentration des Plasmas aller Behandlungsgruppen bewegte sich zu jedem Zeitpunkt innerhalb des Referenzbereiches. Die mittlere Harnstoff- und Kreatininkonzentration des Plasmas änderte sich in allen Behandlungsgruppen (FP, FC, FB, FL) vom präoperativ erhobenen Niveau auf den 5. Tag nur unwesentlich.
Lediglich am 5. Tag ergab sich ein deutlich höherer Kreatininwert der Gruppe FL im Vergleich zur Gruppe FP ($p < 0,05$). Ansonsten bestanden zwischen den vier Behandlungskollektiven hinsichtlich der Kreatinin- und Harnstoffwerte keine wesentlichen Unterschiede (Anhang Tab. 51).

3.2.20. Gesamteiweißkonzentration

Die mittlere Gesamteiweißkonzentration des Plasmas befand sich bei allen Kollektiven (FP, FC, FB, FL) an beiden Untersuchungstagen innerhalb des Referenzbereiches. Zwischen den Behandlungsgruppen bestanden präoperativ und am 5. Tag keine statistisch relevanten Unterschiede. Die Schwankungen der mittleren Gesamteiweißkonzentration der einzelnen Behandlungsgruppen zwischen den präoperativen Werten und den Werten am 5. Tag waren sehr gering und ließen keine statistische Aussage zu (Anhang Tab. 47).

3.2.21. Elektrolyt-Konzentration

3.2.21.1. Natrium und Kalium

Die mittlere Plasmakonzentration von Natrium und Kalium lag bei Eintritt in die Studie und bei der Abschlussuntersuchung für alle Kollektive (FP, FC, FB, FL) innerhalb des Referenzbereiches und ohne statistische Differenzen zwischen den Behandlungsgruppen (Anhang Tab. 52).

3.2.22. Klinische Nebenwirkungen

3.2.22.1. Gastrointestinale Nebenwirkungen

Vomitus oder Diarrhoe wurden in keiner Behandlungsgruppe (FP, FC, FB, FL) innerhalb der fünftägigen Untersuchungsphase festgestellt. Auch ließen sich makroskopisch in keinem Fall blutige Beimengung des Kotes erkennen. Drei Tiere der Gruppe FC, drei der Gruppe FB, zwei der Gruppe FL und ein Tier der Gruppe FP setzten keinen Kot bzw. nur einmalig Kot innerhalb des Untersuchungszeitraumes ab. Bei jeweils drei Tieren der Gruppen FL und FP sowie bei zwei Tieren der Gruppe FB konnte erst ab dem 3. Tag Kotabsatz beobachtet werden. Die Futteraufnahme war lediglich bei jeweils zwei Tieren der Gruppen FB und FL herabgesetzt oder erfolgte gar nicht.

3.2.22.2. Urinabsatz

Der Urinabsatz war bei allen Tieren innerhalb des Behandlungszeitraumes ungestört.

3.2.22.3. Wundheilung und Schwellung des Operationsgebietes

Bei jeweils einem Hund der Gruppen FP und FB ließ sich postoperativ eine hochgradige Schwellung des traumatisierten Gebietes feststellen. Eine mittelgradige Schwellung des Operationsgebietes zeigte sich bei jeweils drei Tieren der Gruppen FP, FL und FB. Alle anderen Patienten, insbesondere die der Gruppe FC wiesen lediglich geringgradige Schwellungen der operierten Gliedmaße auf.
Wundheilungsstörungen oder Nahtdehiszenzen traten bei keinem der Tiere auf.

3.3. Ergebnisse der Gruppe W (Weichteiloperationen: Thorakotomien und Zwerchfellrupturen)

3.3.1. Visuell analoge Schmerzbeurteilung

Die präoperativen Schmerzgrade der Behandlungskollektive unterschieden sich, obwohl die Gruppe WB tendenziell die höchsten Schmerzgrade aufwies, nicht statistisch gesichert (Abb. 14 und Anhang Tab. 53).
Nach 30 min. wies die Gruppe WC eine deutlich höhere Schmerzhaftigkeit im Vergleich zu den Opioidgruppen auf. Im weiteren Verlauf des 1. Untersuchungstages näherten sich die bestimmten Schmerzgrade der einzelnen Gruppen einander an und unterschieden sich dann nicht mehr statistisch gesichert.
Ab dem 2. Tag zeigte die Gruppe WB eine höheres und die Gruppe WC ein niedrigeres Schmerzempfinden im Vergleich zu den anderen Gruppen, was sich aber nicht zu allen Untersuchungszeitpunkten und Kollektiven verdeutlichen ließ. Die niedrigere Schmerzhaftigkeit der Gruppe WC war auch im Vergleich zur Gruppe WP deutlich (Tab. 19).
Während in der Gruppe WC der mittlere Schmerzgrad bereits ab dem 3. Tag vormittags das präoperative Niveau unterschritt, war dies bei den übrigen Gruppen bis zum 5. Tag nicht der Fall. Die Standardabweichungen aller Behandlungsgruppen waren besonders am 1. Untersuchungstag sehr hoch und überschritten teilweise den Mittelwert. Am 2. bis 5. Untersuchungstag waren die Schwankungen um den Mittelwert bei allen Behandlungsgruppen deutlich geringer.

Tab. 19:

Statistische Signifikanzen (Mann-Whitney-Test) (x = p < 0,05) der mittels visuell analoger Skala erhobenen Schmerzgrade der Gruppe W bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos.

	1. Tag															
	prä OP	30 min	1,5 h	2,5 h	3,5 h	4,5 h	5,5 h	6,5 h	2. Tag v	2. Tag n	3. Tag v	3. Tag n	4. Tag v	4. Tag n	5. Tag v	5. Tag n
Gruppe WP - WC													x	x		
Gruppe WP - WB																
Gruppe WP - WL																
Gruppe WC - WB		x								x	x	x	x	x	x	x
Gruppe WC - WL		x														
Gruppe WB - WL																

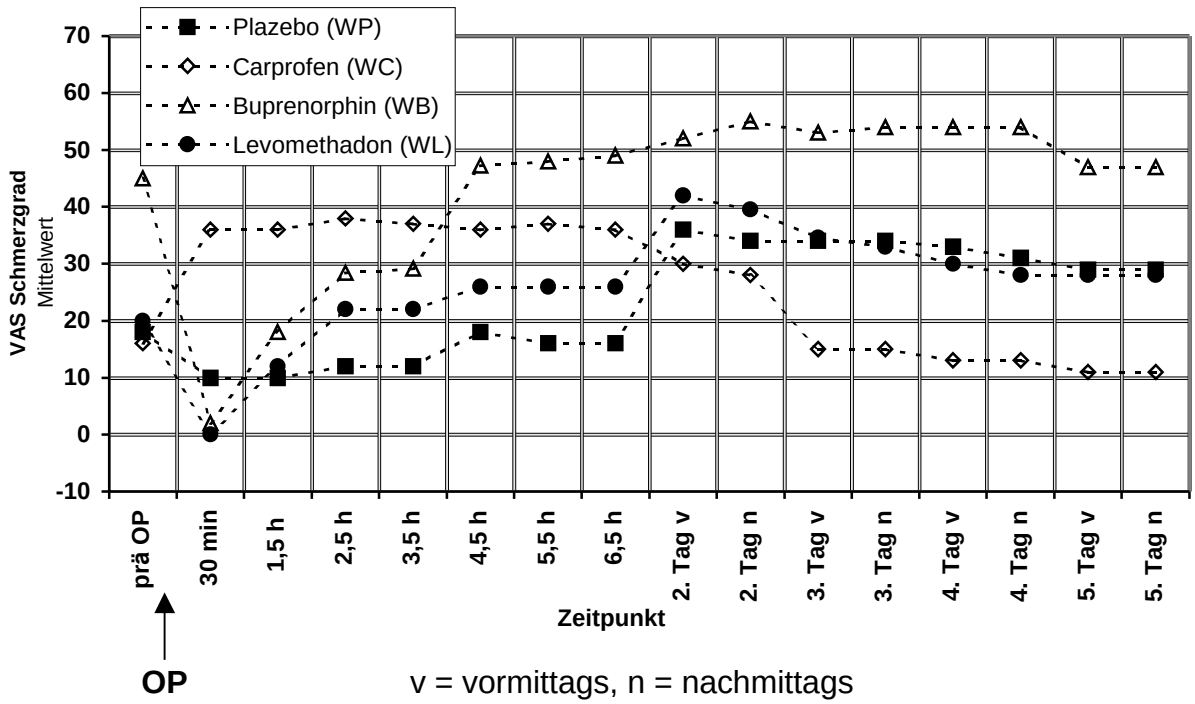


Abb.: 14

Grafische Darstellung des mittels visuell analoger Skala erhobenen Schmerzgrades (Mittelwert) der Gruppe W bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos

3.3.2. Numerische Schmerzbeurteilung

Die mittels numerischer Schmerzskala erhobenen Schmerzgrade zeigten einen im Vergleich zu den visuell analog erhobenen Schmerzgraden (VAS) grundsätzlich ähnlichen Verlauf über den gesamten Beobachtungszeitraum, wobei die Schwankungen der Mittelwerte zwischen den Zeitpunkten innerhalb des 6,5 stündigen postoperativen Beobachtungszeitraums ausgeprägter waren (Abb. 15 und Anhang Tab. 54). Präoperativ unterschieden sich die Ausgangswerte der Kollektive nicht deutlich voneinander. Innerhalb der 6,5 stündigen postoperativen Phase wurde die Gruppe WL als am wenigsten schmerzempfindlich eingestuft, was lediglich gegenüber der Gruppe WC zu einigen Zeitpunkten rechnerisch verdeutlicht werden konnte (Tab. 20). Die anderen Behandlungsgruppen unterschieden sich in dieser Phase nicht. An den Tagen 2 bis 5 wurde die Gruppe WB als deutlich schmerzhafter im Vergleich zu den anderen Gruppen eingestuft. Dies ließ sich nicht zu allen Zeitpunkten und allen Gruppen statistisch absichern.

Tab. 20:
Statistische Signifikanzen (Mann-Whitney-Test) (x = p < 0,05) der mittels numerischem Beurteilungssystem erhobenen Schmerzgrade der Gruppe W bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos.

	1. Tag															
	prä OP	30 min	1,5 h	2,5 h	3,5 h	4,5 h	5,5 h	6,5 h	2. Tag v	2. Tag n	3. Tag v	3. Tag n	4. Tag v	4. Tag n	5. Tag v	5. Tag n
Gruppe WP - WC																
Gruppe WP - WB									x	x	x	x	x	x	x	x
Gruppe WP - WL																
Gruppe WC - WB									x		x	x	x	x	x	x
Gruppe WC - WL		x	x	x												
Gruppe WB - WL									X							

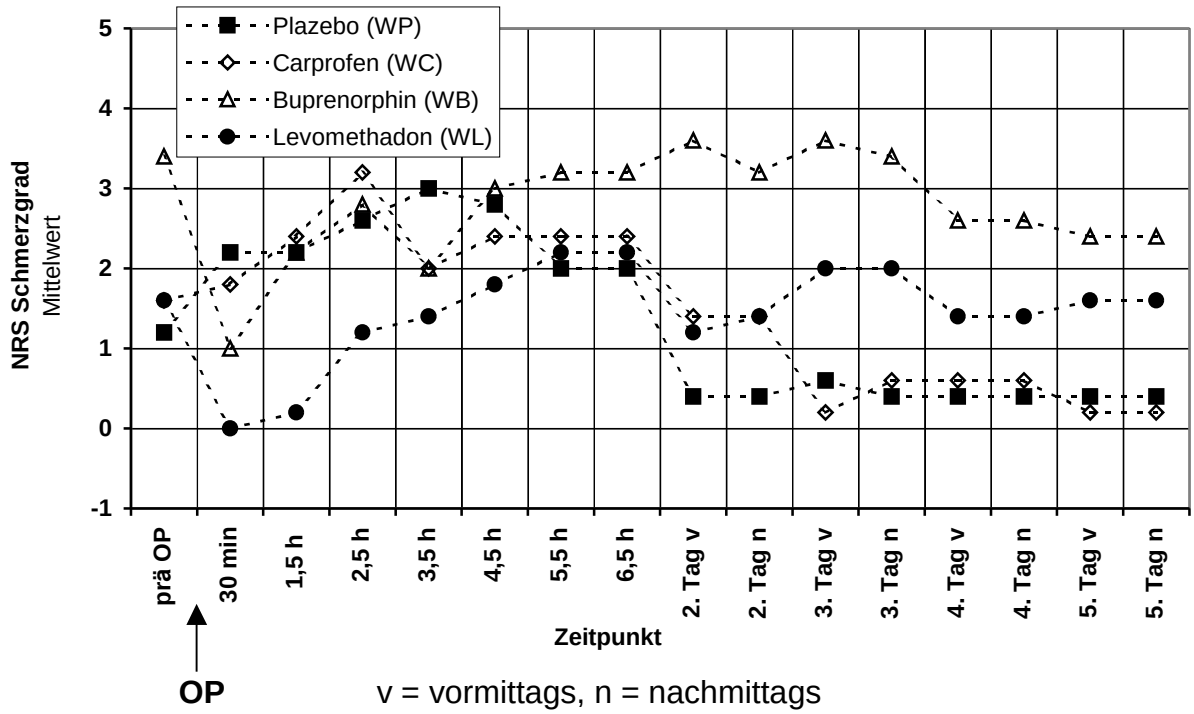


Abb.: 15

Grafische Darstellung des mittels numerischer Schätzskala erhobenen Schmerzgrades (Mittelwert) der Gruppe W bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos

3.3.3. Mechanisch nozizeptive Schwelle des Operationsgebietes

Die präoperativ und am 1. Untersuchungstag ermittelte Schmerzschwelle aller Behandlungsgruppen unterschied sich nicht deutlich (Abb. 16 und Anhang Tab. 55). Erst ab dem 2. Tag zeigten die Opioidgruppen WB und WL eine deutlich niedrigere Schmerzgrenze im Vergleich zu den Gruppen WP und WC, die sich aber nicht zu allen Zeitpunkten statistisch sichern ließ (Tab. 21).

Eine nahezu vollständige Toleranz des maximal zu applizierenden Druckes mit einer Kraft von 20 Newton konnte besonders bei den Gruppen WC und WP bereits ab dem 3. Tag festgestellt werden.

Tab. 21:

Statistische Signifikanzen (Mann-Whitney-Test) (x = p < 0,05) der mechanisch nozizeptiven Schwelle der Gruppe W bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos.

	1. Tag															
	prä OP	30 min	1,5 h	2,5 h	3,5 h	4,5 h	5,5 h	6,5 h	2. Tag v	2. Tag n	3. Tag v	3. Tag n	4. Tag v	4. Tag n	5. Tag v	5. Tag n
Gruppe WP - WC																
Gruppe WP - WB									x	x	x	x				
Gruppe WP - WL									x	x	x	x	x			
Gruppe WC - WB											x	x				
Gruppe WC - WL											x	x				
Gruppe WB - WL																

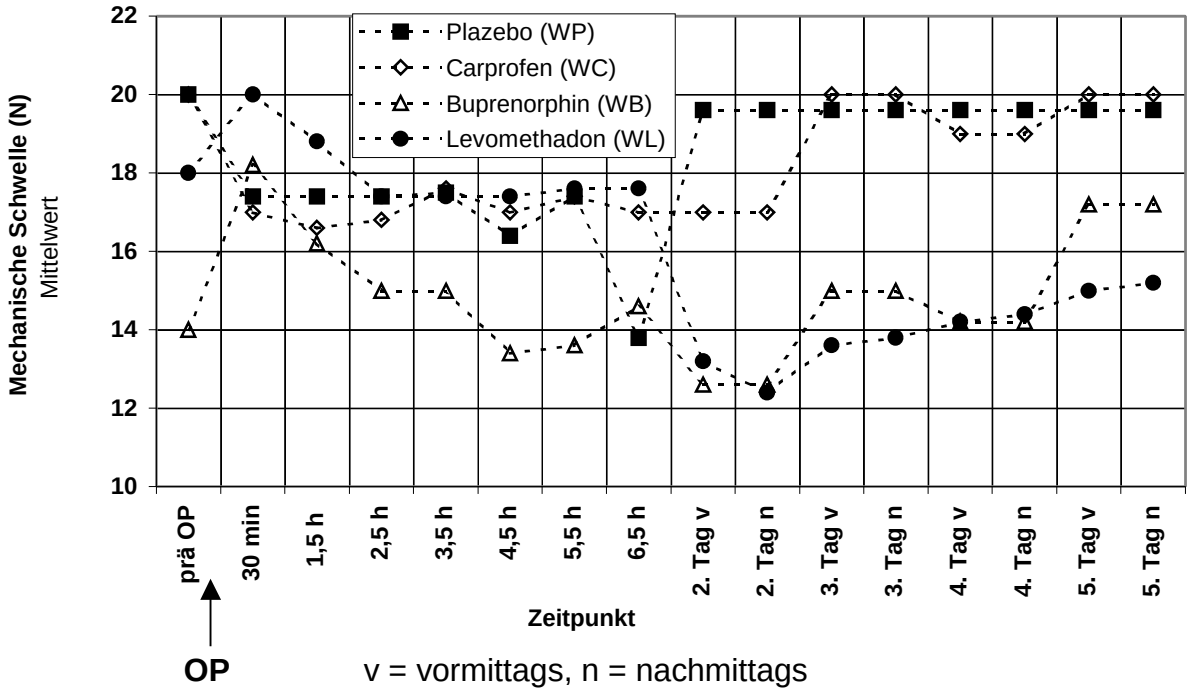


Abb.: 16

Grafische Darstellung der mechanisch nozizeptiven Schmerzschwelle (Mittelwert) der Gruppe W bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos

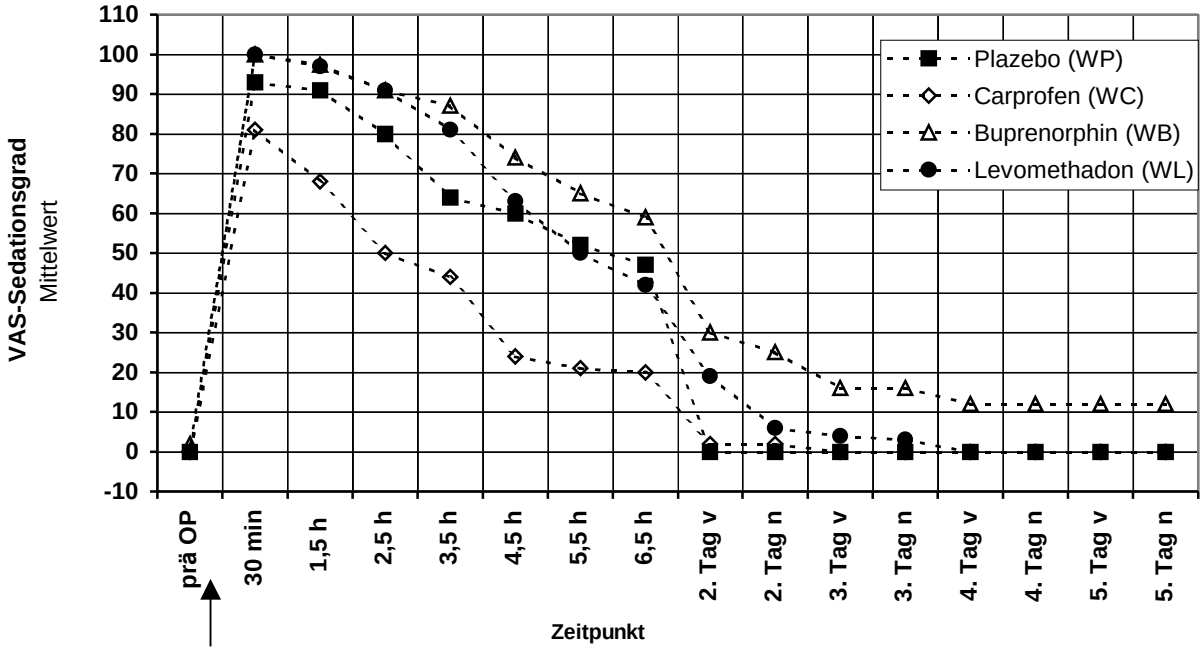
3.3.4. Visuell analoge Beurteilung des Sedationsgrades

30 min. postoperativ zeigten alle Behandlungskollektive noch eine deutliche Sedation (Abb. 17 und Anhang Tab. 56), wobei die Gruppe WC über den gesamten 1. Untersuchungstag einen konstant, jedoch nicht immer deutlich niedrigeren Sedationsgrad im Vergleich zu den anderen Behandlungsgruppen aufwies (Tab. 22). Bei allen Kollektiven fiel der Sedationsgrad mit Abklingen der Anästhetikawirkung bis 6,5h postoperativ deutlich ab ($p < 0,05$). Am 2. Tag konnte eine deutlich geringere Sedation der Gruppe WP im Vergleich zu den Gruppen WB und WL festgestellt werden. Am 2. bis 5. Tag wurden für die Gruppen WP und WC keine Anzeichen einer Sedation mehr festgestellt, wohingegen die Gruppe WL bis zum 4. und die Gruppe WB sogar bis zum 5. Tag geringe Anzeichen einer Sedation zeigten.

Tab. 22:

Statistische Signifikanzen (Mann-Whitney-Test) (x = p < 0,05) der mittels visuell analoger Skala erhobenen Sedationsgrade der Gruppe W bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos.

	1. Tag															
	prä OP	30 min	1,5 h	2,5 h	3,5 h	4,5 h	5,5 h	6,5 h	2. Tag v	2. Tag n	3. Tag v	3. Tag n	4. Tag v	4. Tag n	5. Tag v	5. Tag n
Gruppe WP - WC				x		x										
Gruppe WP - WB					x				x	x						
Gruppe WP - WL									x	x						
Gruppe WC - WB			x	x	x	x	x		x							
Gruppe WC - WL			x	x	x	x										
Gruppe WB - WL																



v = vormittags, n = nachmittags

Abb.: 17

Grafische Darstellung des mittels visuell analoger Skala erhobenen Sedationsgrades (Mittelwert) der Gruppe W bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos

3.3.5. Numerische Beurteilung des Sedationsgrades

Die Sedationsgrade des numerischen Beurteilungssystems aller Behandlungsgruppen (WP, WC, WB, WL) wiesen im Vergleich zum visuell erhobenen Sedationsgrad eine hohe Übereinstimmung auf.

Während anhand der 100 mm langen visuell analogen Sedationsskala die mittleren Sedationsgrade bei maximal 100 mm erhoben wurden, waren bei den numerisch bestimmten Sedationszahlen mit 5 Punkten die maximal mögliche Punktzahl erreicht. 30 min. postoperativ zeigten noch alle Patienten eine deutliche Sedation (Abb. 18 und Anhang Tab. 57). In den ersten 6,5h postoperativ wiesen die Gruppen WC und WP zu fast allen Zeitpunkten deutlich niedrigere Sedationsgrade im Vergleich zu den Gruppen WL und WB auf (Tab. 23). Am 2. Tag vormittags zeigte die Gruppe WL

Tab. 23:

Statistische Signifikanzen (Mann-Whitney-Test) (x = p < 0,05) der mittels numerischem Beurteilungssystem erhobenen Sedationsgrade der Gruppe W bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos.

	1. Tag															
	prä OP	30 min	1,5 h	2,5 h	3,5 h	4,5 h	5,5 h	6,5 h	2. Tag v	2. Tag n	3. Tag v	3. Tag n	4. Tag v	4. Tag n	5. Tag v	5. Tag n
Gruppe WP - WC																
Gruppe WP - WB					x		x		x	x						
Gruppe WP - WL									x							
Gruppe WC - WB				x	x	x	x	x								
Gruppe WC - WL						x	x	x								
Gruppe WB - WL							x	x								

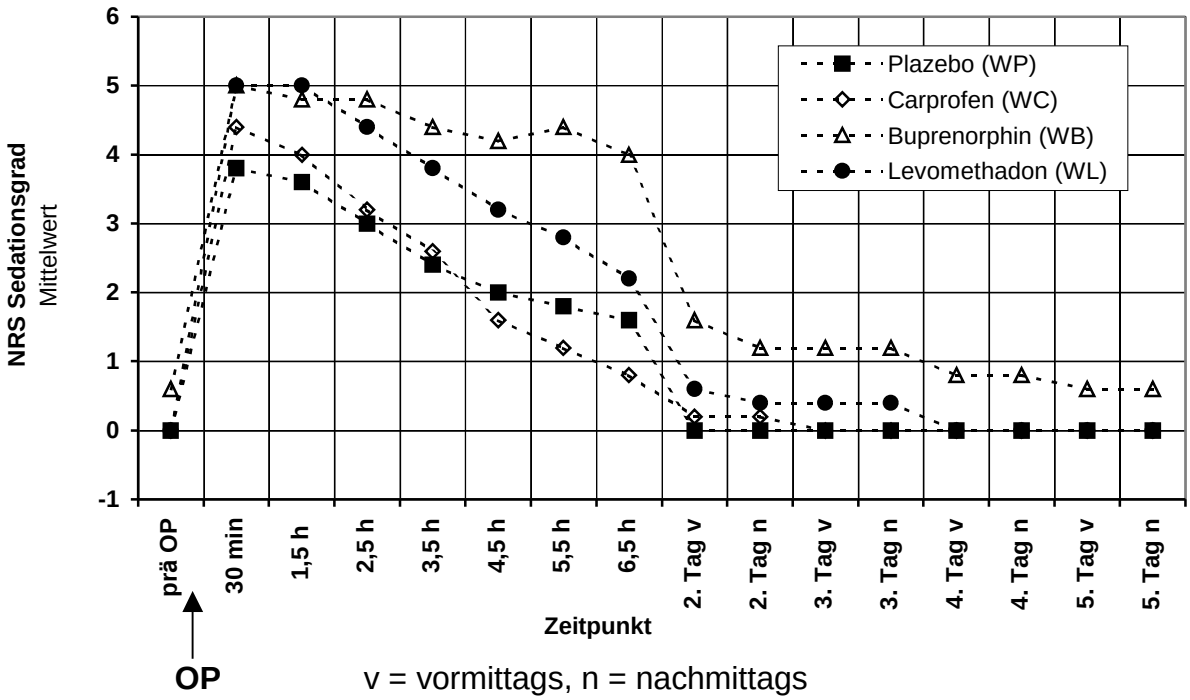


Abb.: 18

Grafische Darstellung des mittels numerischer Schätzskala erhobenen Sedationsgrades (Mittelwert) der Gruppe W bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos

höhere Anzeichen einer Sedation im Vergleich zur Gruppe WP. Der Sedationsgrad der Gruppe WB lag sogar noch den gesamten 2. Tag über dem der Gruppe WP.

3.3.6. Glukosekonzentration

Bei allen Behandlungsgruppen (WP, WC, WB, WL) lagen die Plasmaglukosekonzentrationen vor der Operation im Referenzbereich, ohne sich deutlich zu unterscheiden (Abb. 19 und Anhang Tab. 58). Im weiteren Verlauf des 1. Untersuchungstages schwankten die Glukosewerte zwischen 90 und 175 mg/dl. Dabei wies die Gruppe WB zum Zeitpunkt 30 min. deutlich niedrigere Glukosekonzentrationen im Vergleich zu den anderen Kollektiven auf (Tab. 24). In der Gruppe WC konnten 30 min. und 1,5h deutlich höhere Glukosespiegel im Vergleich zu den Opioidgruppen gemessen werden. Am 2. bis 5. Untersuchungstag ließen sich rechnerisch keine Gruppenunterschiede feststellen.

Tab. 24:
Statistische Signifikanzen (Mann-Whitney-Test) (x = p < 0,05) der Glukosekonzentration der Gruppe W bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos.

	1. Tag															
	prä OP	30 min	1,5 h	2,5 h	3,5 h	4,5 h	5,5 h	6,5 h	2. Tag v	2. Tag n	3. Tag v	3. Tag n	4. Tag v	4. Tag n	5. Tag v	5. Tag n
Gruppe WP - WC																
Gruppe WP - WB		x														
Gruppe WP - WL																
Gruppe WC - WB		x	x	x												
Gruppe WC - WL		x	x													
Gruppe WB - WL		x														

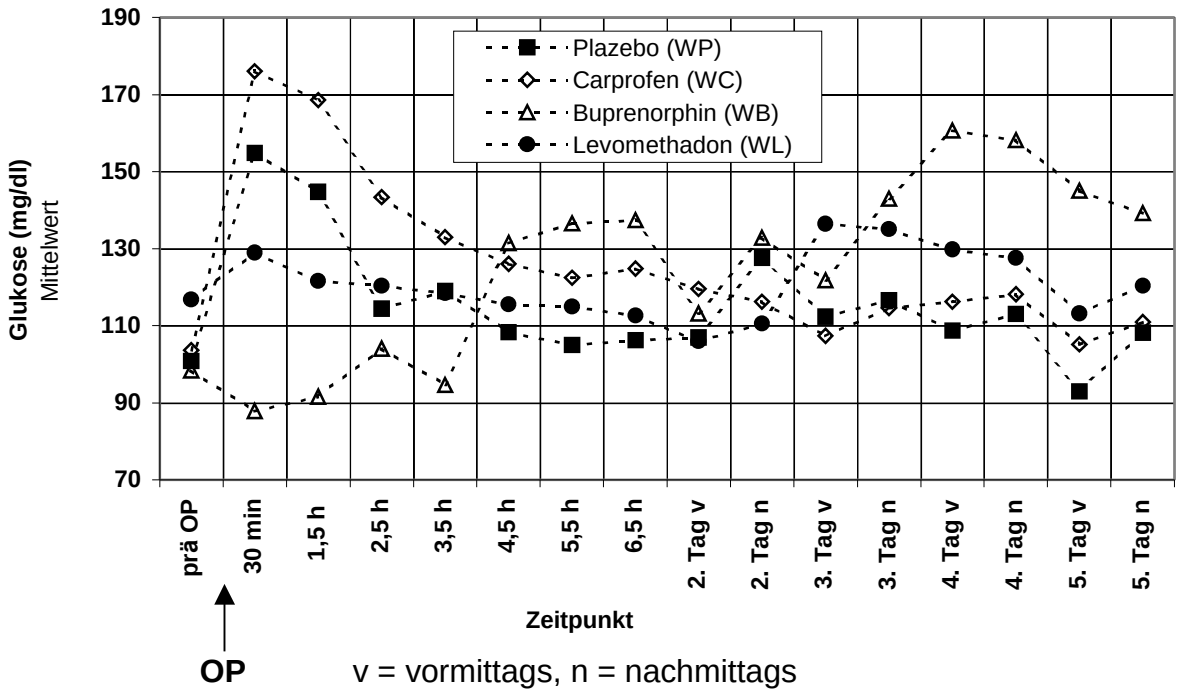


Abb.: 19

Grafische Darstellung der Plasmaglukosekonzentration (Mittelwert) der Gruppe W bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos

3.3.7. Systolischer Blutdruck

In den Behandlungsgruppen WP, WC und WL wurden über den gesamten Untersuchungszeitraum systolische Blutdruckwerte zwischen 140 und 170 mmHg gemessen. Gruppenunterschiede waren dabei nicht auffällig (Abb. 20 und Anhang Tab. 59). In der Gruppe WB zeigte sich 30 min. postoperativ ein deutlicher Abfall der Blutdruckwerte auf durchschnittlich 115 mmHg ($p < 0,05$). Im weiteren Verlauf pendelte der systolische Blutdruck dieser Gruppe um 120 mmHg und lag damit deutlich unterhalb der Blutdruckwerte der anderen Gruppen. Rechnerisch ließ sich dieses zu nahezu allen Untersuchungszeitpunkten in den Gruppen WC, WP und WL absichern (Tab. 25).

Tab. 25:

Statistische Signifikanzen (Mann-Whitney-Test) (x = p < 0,05) des systolischen Blutdrucks der Gruppe W bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos.

	1. Tag															
	prä OP	30 min	1,5 h	2,5 h	3,5 h	4,5 h	5,5 h	6,5 h	2. Tag v	2. Tag n	3. Tag v	3. Tag n	4. Tag v	4. Tag n	5. Tag v	5. Tag n
Gruppe WP - WC															x	
Gruppe WP - WB					x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Gruppe WP - WL			x	x												
Gruppe WC - WB				x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Gruppe WC - WL															x	
Gruppe WB - WL				x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

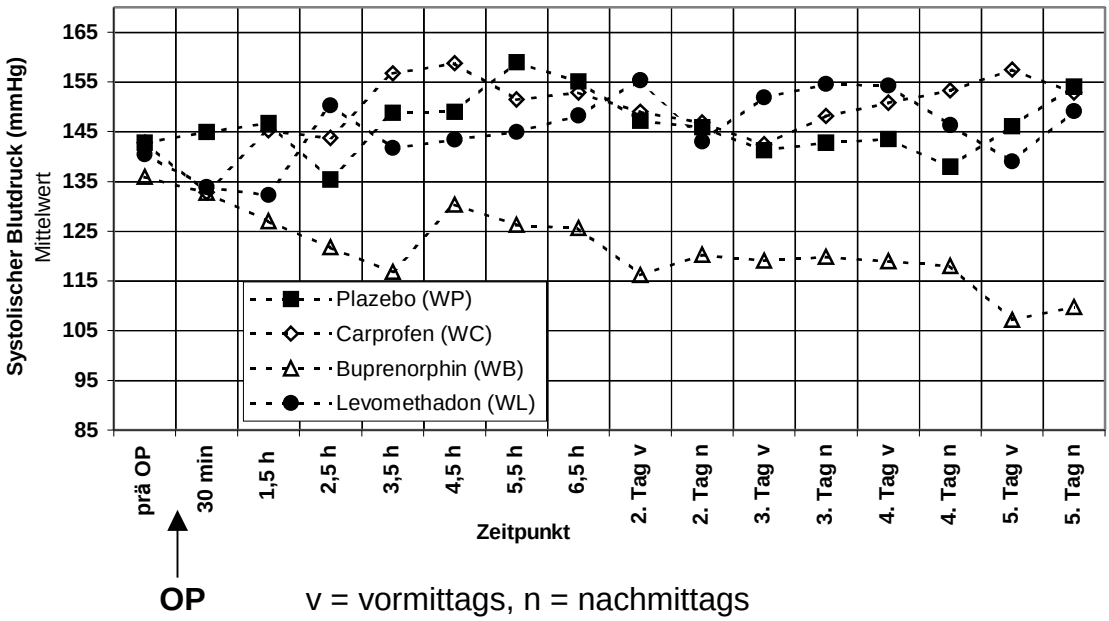


Abb.: 20

Grafische Darstellung des systolischen Blutdrucks (Mittelwert) der Gruppe W bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos

3.3.8. Herzfrequenz

Die präoperativ erhobene Herzfrequenz bewegte sich in den Behandlungsgruppen WP, WC, und WL im Referenzbereich (Abb. 21 und Anhang Tab. 60). Lediglich die Gruppe WB zeigte präoperativ eine deutlich höhere Herzfrequenz als die Gruppen WC und WL ($p < 0,05$). Bei allen Kollektiven fiel die Herzfrequenz innerhalb der ersten 6,5h nach Extubation leicht ab, ohne das sich deutliche Unterschiede zwischen den Gruppen ergaben. Während des 2. bis 5. Tages blieben die mittleren Herzfrequenzen der Gruppen annähernd konstant und wiesen keine deutlichen Unterschiede auf.

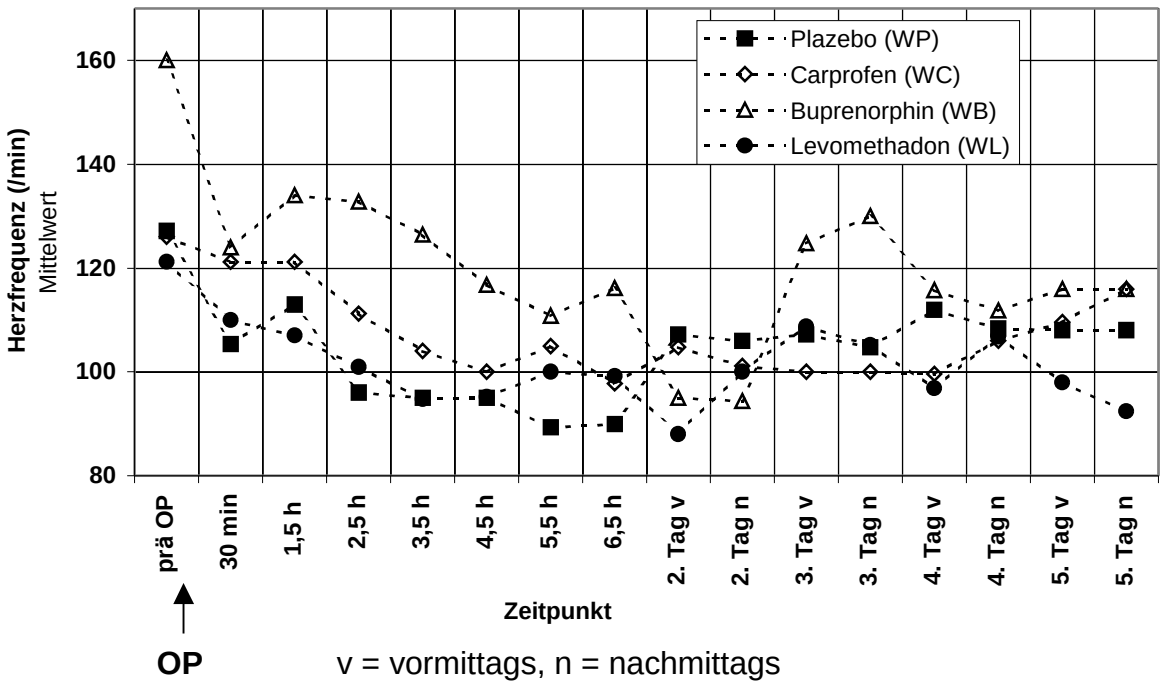


Abb. 21:

Grafische Darstellung der Herzfrequenz (Mittelwert) der Gruppe W bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos

3.3.9. Atemfrequenz

Die mittlere Atemfrequenz aller Gruppen schwankte innerhalb des gesamten Untersuchungszeitraumes zwischen 25-50/min. (Abb. 22 und Anhang Tab. 61), wobei in der Gruppe WB die stärksten Schwankungen auftraten. Der statistische Vergleich der Gruppen ergab jedoch für keinen Untersuchungszeitpunkt deutliche Unterschiede.

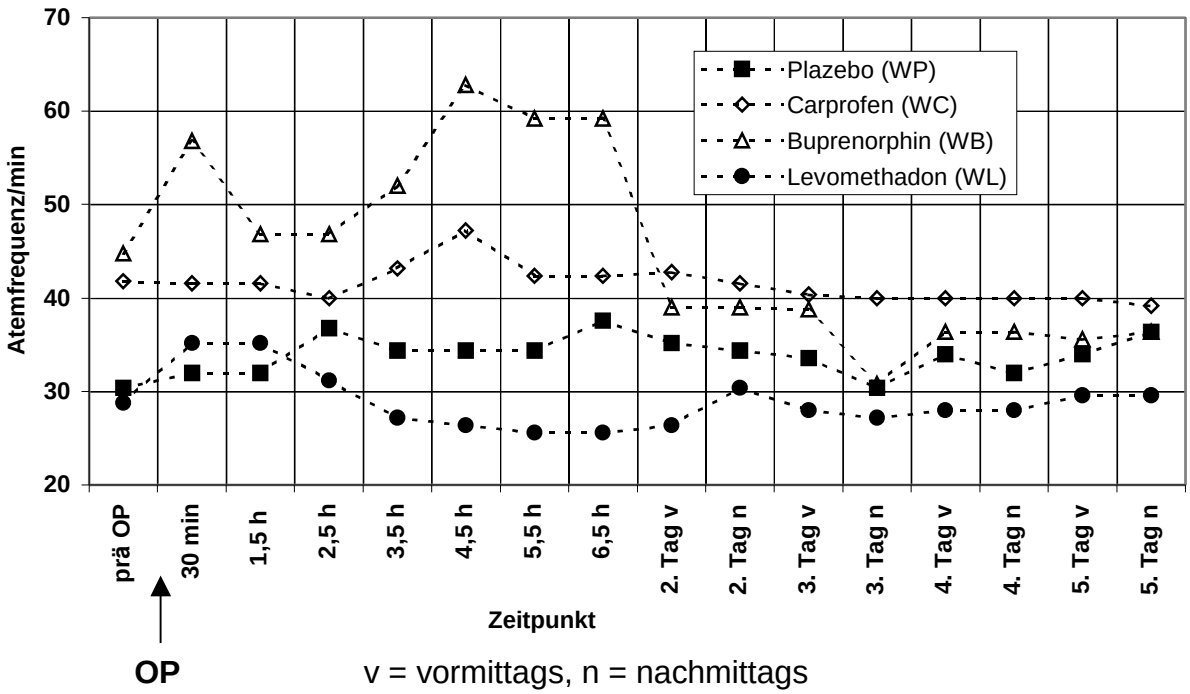


Abb. 22:

Grafische Darstellung der Atemfrequenz (Mittelwert) der Gruppe W bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos

3.3.10. Rektale Körperinnentemperatur

Die mittlere Körperinnentemperatur aller Behandlungsgruppen lag präoperativ im Referenzbereich (Abb. 23 und Anhang Tab. 62). 30 min. nach der Extubation fiel die rektal gemessene Körperinnentemperatur bei den Patienten aller Behandlungsgruppen (WP, WC, WB, WL) deutlich ab ($p < 0,05$).

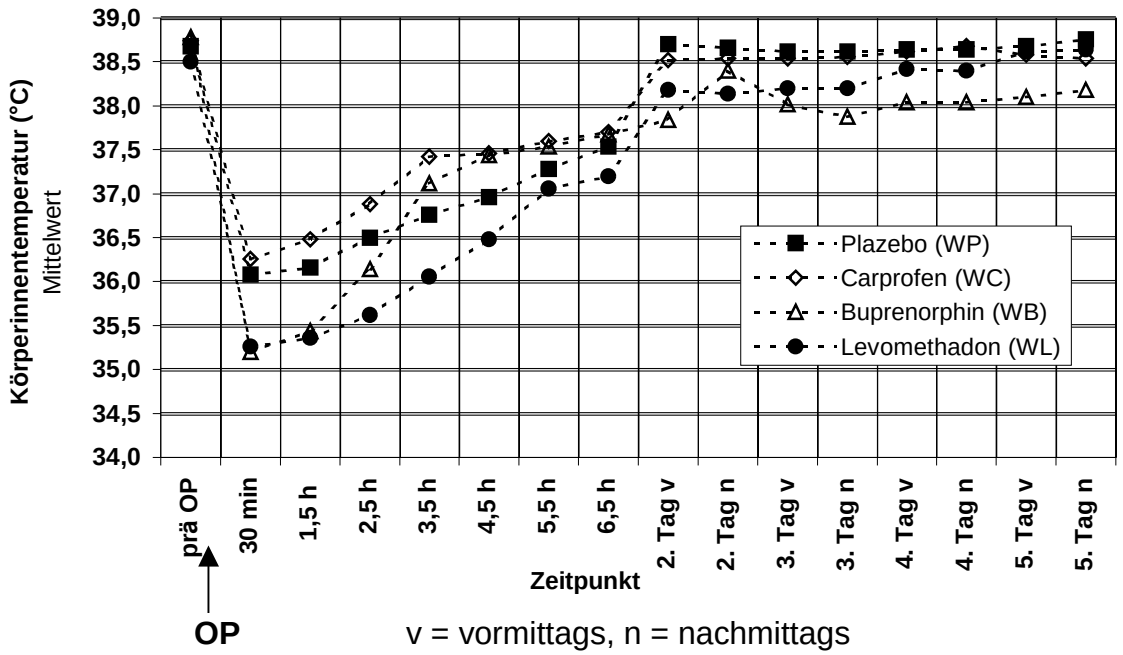


Abb. 23:

Grafische Darstellung der rektalen Körperinnentemperatur (Mittelwert) der Gruppe W bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos

Durch Wärmezufuhr in Form von Wärmelampen, Wärmekissen oder warmen Dauertropfinfusionen stieg die Körperinnentemperatur aller vier Behandlungsgruppen innerhalb des 1. Tages kontinuierlich und deutlich an ($p < 0,05$). Die Körperinnentemperaturen erreichte etwa 5,5h bis 6,5h nach der Extubation in allen Behandlungsgruppen den Referenzbereich. Allerdings dauerte der Anstieg der Körperinnentemperatur auf den Ausgangswert in den Gruppen WP und WC bis zum nächsten Tag und in den Gruppe WL und WB sogar bis zum 5. Tag. Ein statistisch aussagekräftiger Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen konnte zu keinem Zeitpunkt errechnet werden.

3.3.11. Hauttemperatur im Bereich des traumatisierten Gewebes

Präoperativ unterschieden sich die Hauttemperaturen der Gruppen nicht (Abb. 24 und Anhang Tab. 63). 30 min. nach der Extubation lag die Hauttemperatur aller Behandlungsgruppen (WP, WC, WB, WL) bereits über dem präoperativen Ausgangswert, was sich für die Gruppen WP, WC und WL statistisch absichern ließ ($p < 0,05$). Während der ersten 6,5h blieb die Hauttemperatur aller Behandlungsgruppen konstant. In den folgenden vier Tagen war in der Gruppe WP der stärkste Anstieg der Hauttemperatur zu detektieren, welcher sich um 4 °C über dem Ausgangsniveau bewegte ($p < 0,05$). Alle anderen Behandlungsgruppen überstiegen das präoperativ erhobene Niveau lediglich um 2 – 3 °C, was in der Gruppe WC auch statistisch deutlich wurde ($p < 0,05$). Eine statistische Signifikanz zwischen den Behandlungsgruppen ließ sich daraus jedoch nicht ableiten.

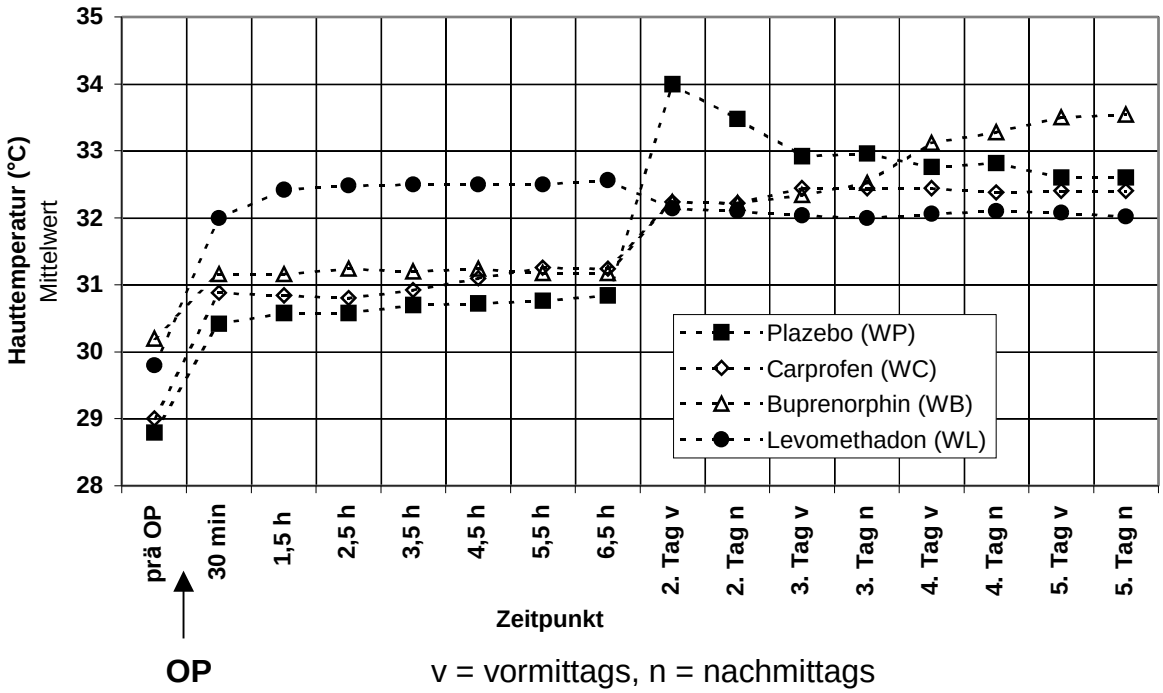


Abb. 23:

Grafische Darstellung der Hauttemperatur des Wundbereiches (Mittelwert) der Gruppe W bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos

3.3.12. Alter und Gewicht

Die Alters- bzw. Gewichtsverteilung der Hunde in den untersuchten Analgetikagruppen sind Tab. 5 zu entnehmen. Die Hunde der Gruppe WB waren deutlich jünger im Vergleich zu den Hunden der Gruppe WP ($p < 0,05$). Außerdem hatten die Patienten der Gruppe WB deutlich niedrigere Körpergewichte im Vergleich zur Gruppe WP und WC ($p < 0,05$). Die Hunde der Gruppe WP waren deutlich schwerer im Vergleich zu denen der Gruppe WL ($p < 0,05$).

3.3.13. Säure-Basen-Haushalt und Blutgase

3.3.13.1. pH-Wert des venösen Blutes

Der mittlere pH-Wert des venösen Blutes aller Behandlungsgruppen (WP, WC, WB, WL) bewegte sich innerhalb des Referenzbereiches. Zu keinem Untersuchungszeitpunkt konnte ein deutlicher Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden (Anhang Tab. 64).

3.3.13.2. Bikarbonatkonzentration und Basenüberschuss des venösen Blutes

Die mittleren Bikarbonatkonzentrationen des venösen Blutes bewegten sich bei sämtlichen Behandlungsgruppen (WP, WC, WB, WL) zu allen Untersuchungszeitpunkten innerhalb des Referenzbereiches. Ein deutlicher Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen konnte zu keinem Zeitpunkt berechnet werden.

Die mittleren Werte für den Basenüberschuss des venösen Blutes lagen für alle Behandlungskollektive innerhalb des zugrundegelegten Referenzbereiches. Ein statistischer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen konnte zu keinem Zeitpunkt für den Parameter Basenüberschuss errechnet werden (Anhang Tab. 65 und 66).

3.3.13.3. O_2-Partialdruck des venösen Blutes

Der mittlere O_2-Partialdruck des venösen Blutes aller vier Behandlungsgruppen (WP, WC, WB, WL) bewegte sich zu allen Untersuchungszeitpunkten im Referenzbereich. Im weiteren Verlauf des Untersuchungszeitraums schwankten die Werte aller vier Behandlungskollektive z.T. enorm, phasenweise wurde ein Anstieg, aber auch ein kurzfristiges Absinken des O_2-Partialdrucks detektiert. Die konstantesten Werte waren dabei in der Gruppe WC zu verzeichnen. Deutliche Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen wurden lediglich am 2. Tag nachmittags festgestellt, an dem die Gruppe WC niedrigere Werte im Vergleich zu den Gruppen WP und WL zeigte ($p < 0,05$). Außerdem wies die Gruppe WB erheblich niedrigere Werte im Vergleich zur Gruppe WL auf ($p < 0,05$) (Anhang Tab. 67).

3.3.13.4. CO_2-Partialdruck des venösen Blutes

Die mittleren CO_2-Partialdrücke des venösen Blutes der vier Behandlungsgruppen (WP, WC, WB, WL) unterschieden sich bei der Eingangsuntersuchung nicht statistisch gesichert und bewegten sich zu allen Untersuchungszeitpunkten innerhalb des Referenzbereiches.

Alle vier Behandlungsgruppen wiesen einen deutlichen Anstieg des CO_2-Partialdruckes 30 min. nach der Extubation auf ($p < 0,05$). Bis zum 2. Tag fielen die CO_2-Partialdrücke aller Kollektive (WP, WC, WB, WL) wieder deutlich ab ($p < 0,05$). An den darauffolgenden Tagen blieb der CO_2-Partialdruck relativ konstant. Die Werte der Gruppe WP lagen vom 2. bis 4. Tag niedriger als die Werte der anderen Behandlungsgruppen. Statistisch deutlich zeigte sich dieser Verlauf nur am 2. Tag vormittags im Vergleich zu den Gruppen WB und WL ($p < 0,05$) (Anhang Tab. 68).

3.3.14. Weißes Blutbild

3.3.14.1. Gesamtleukozytenzahl

Die mittlere Leukozytenzahl lag bei Eintritt in die Studie in allen vier Behandlungsgruppen (WP, WC, WB, WL) oberhalb des Referenzbereiches. Trotz variierender Leukozytenzahl bestanden keine deutlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (WP, WC, WB, WL).
In den Gruppen WP, WB und WL konnte ein Anstieg der Leukozyten am 5. Tag verzeichnet werden, der jedoch lediglich in der Gruppe WB rechnerisch bestätigt werden konnte ($p< 0,05$). In der Gruppe WC kam es am 5. Tag zu einem deutlichen Abfall der Leukozytenzahl ($p< 0,05$).
Alle Gesamtleukozytenzahlen lagen auch am 5. Tag noch oberhalb des Referenzbereiches, wobei keine deutlichen Gruppenunterschiede detektiert werden konnten (Anhang Tab. 69).

3.3.14.2. Segmentkernige Granulozyten

Die mittlere relative Zahl der segmentkernigen neutrophilen Granulozyten lag vor der Operation und am 5. Tag bei allen Behandlungsgruppen (WP, WC, WB, WL) innerhalb des Referenzbereiches. Die Zahl der neutrophilen Granulozyten blieb zum 5. Tag hin in allen Behandlungskollektiven nahezu konstant und unterschied sich zwischen den Gruppen nicht deutlich (Anhang Tab. 70).

3.3.14.3. Lymphozyten

Der mittlere prozentuale Anteil der Lymphozyten an der Gesamtleukozytenzahl bewegte sich vor der Operation und am 5. Tag in allen Behandlungsgruppen (WP, WC, WB, WL) innerhalb des Referenzbereiches. Deutliche Unterschiede ließen sich

dabei rechnerisch weder zwischen den Kollektiven noch bei den Untersuchungszeitpunkten ermitteln (Anhang Tab. 71).

3.3.14.4. Eosinophile Granulozyten

Der mittlere Anteil der eosinophilen Granulozyten an der Gesamtleukozytenzahl befand sich in den Behandlungsgruppen WP, WC und WB präoperativ sowie am 5. Tag innerhalb des Referenzbereiches. In der Gruppe WL lagen die eosinophilen Granulozyten geringfügig über dem Referenzbereich.
Zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen (WP, WC, WB, WL) ergaben sich keine statistischen Unterschiede (Anhang Tab. 70).

3.3.14.5. Monozyten

Der mittlere Anteil der Monozyten an der Gesamtleukozytenzahl lag bei allen Kollektiven präoperativ und am 5. Tag postoperativ leicht über dem Referenzbereich. Es ergaben sich zwischen den Behandlungsgruppen jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die jeweiligen Monozytenzahlen der Kollektive blieben über die beiden Zeitpunkte nahezu konstant (Anhang Tab. 71).

3.3.15. Rotes Blutbild

3.3.15.1. Erythrozytenzahl, Hämoglobingehalt, Hämatokrit

Bei Eintritt in die Studie lag die mittlere Erythrozytenzahl des Blutes in allen Behandlungsgruppen (WP, WC, WB, WL) innerhalb des Referenzbereiches, während der mittlere Hämatokrit der Gruppen WP, WL und WB und der mittlere Hämoglobingehalt der Gruppen WB und WL geringfügig unterhalb des Referenzbereiches lagen.

Es ergaben sich zu keinem Zeitpunkt, weder für die Erythozytenzahl noch für den Hämoglobingehalt oder den Hämatokrit, deutliche Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Vom präoperativen Niveau bis zum 5. Tag ließ sich in allen vier Behandlungsgruppen ein Abfall des Hämoglobingehaltes und der Erythrozytenzahlen feststellen, der für die Gruppen WP, WB und WC deutlich war ($p < 0,05$). Der Abfall des Hämatokrits aller Behandlungsgruppen zum 5. Tag postoperativ konnte allerdings nur für die Gruppen WC und WB statistisch errechnet werden ($p < 0,05$). Die mittlere Erythrozytenzahl, der mittlere Hämoglobingehalt und der mittlere Hämatokrit aller Behandlungsgruppen lagen am 5. Tag unterhalb des Referenzbereiches (Anhang Tab. 72 und 73).

3.3.16. Leberenzymaktivität

3.3.16.1. Aktivität der Alanin-Amino-Transferase (ALT)

Präoperativ und am 5. Tag überschritt die mittlere Plasma-ALT-Aktivität der Gruppen WB und WL den Referenzbereich. Dabei unterschieden sich die Behandlungsgruppen (WP, WC, WB, WL) zu keinem Zeitpunkt deutlich (Anhang Tab. 74).

3.3.16.2. Aktivität der Glutamat-Dehydrogenase (GLDH)

Die mittlere Plasma-GLDH-Aktivität lag in den Gruppen WB und WL präoperativ oberhalb des Referenzbereiches. Zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen ergaben sich präoperativ deutlich höhere Werte der Gruppe WL im Vergleich zu den Gruppen WP und WC sowie deutlich höhere Werte der Gruppe WB im Vergleich zur Gruppe WP ($p < 0,05$). Am 5. Tag konnten keine deutlichen Unterschiede zwischen den Gruppen mehr festgestellt werden. Die Gruppen WP, WC und WL überschritten den Referenzbereich am 5. Tag nur noch geringfügig, wohingegen er von der Gruppe WB noch deutlich darüber lag (Anhang Tab. 74).

3.3.16.3. Aktivität der Alkalischen-Phosphatase (AP)

Die mittleren Plasma-AP-Aktivitäten lagen in allen Behandlungsgruppen (WP, WC, WB, WL) präoperativ und am 5. Tag oberhalb des Referenzbereiches.
Es ergaben sich daraus keine statistisch abzusichernden Aussagen zwischen den vier Kollektiven (Anhang Tab. 75).

3.3.17. Konzentration von Harnstoff und Kreatinin

Die mittlere Harnstoffkonzentration des Plasmas lag allein bei der Gruppe WB präoperativ und am 5. Tag geringfügig oberhalb des Referenzbereiches. Der Referenzbereich der Kreatininkonzentration wurde in den Gruppen WB und WP nur am 5. Tag überschritten. Es bestanden zwischen den vier Behandlungskollektiven (WP, WC, WB, WL) hinsichtlich beider Parameter der Nierenfunktion keine statistisch zu errechnenden Unterschiede (Anhang Tab. 76).

3.3.18. Gesamteiweißkonzentration

Die mittlere Gesamteiweißkonzentration des Plasmas befand sich bei allen Kollektiven (WP, WC, WB, WL) an beiden Untersuchungstagen innerhalb des Referenzbereiches. Zwischen den Behandlungsgruppen bestanden präoperativ und am 5. Tag keine statistisch zu sichernden Unterschiede. Die Schwankungen der mittleren Gesamteiweißkonzentration der einzelnen Kollektive vom präoperativen Ausgangswert auf den 5. Tag waren in den Gruppen WB, WP und WL sehr gering und ließen keine statistischen Aussage zu. Lediglich in der Gruppe WC konnte ein deutlicher Abfall der Gesamteiweißkonzentration auf den 5. Tag hin nachgewiesen werden ($p < 0,05$) (Anhang Tab. 72).

3.3.19. Elektrolyt-Konzentration

3.3.19.1. Natrium und Kalium

Die mittleren Plasmakonzentrationen von Natrium und Kalium lagen bei Eintritt in die Studie und bei der Abschlussuntersuchung für alle Kollektive (WP, WC, WB, WL) innerhalb des Referenzbereiches, ohne Differenzen zwischen den Behandlungsgruppen (Anhang Tab. 77).

3.3.20. Klinische Nebenwirkungen

3.3.20.1. Gastrointestinale Nebenwirkungen

Diarrhöe wurde in keiner Behandlungsgruppe (WP, WC, WB, WL) innerhalb des fünftägigen Untersuchungszeitraumes festgestellt. Jeweils ein Tier der Gruppen WC, WB und WP zeigte Vomitus. Es ließen sich in keinem Fall makroskopisch blutige Beimengungen des Kotes erkennen. Fünf Tiere in der Gruppe WC, zwei der Gruppe WB, ein Tier der Gruppe WL und drei Tiere der Gruppe WP setzten keinen Kot bzw. nur einmalig Kot innerhalb des Untersuchungszeitraumes ab. Die Futteraufnahme war bei jeweils drei Tieren der Gruppen WB und WP herabgesetzt oder erfolgte gar nicht. Ein Tier der Gruppe WB und zwei Tiere der Gruppe WL bekamen aufgrund ihrer Grunderkrankung kein Futter oder erst ab dem 3. Tag suppiges Futter angeboten.

3.3.20.2. Urinabsatz

Der Urinabsatz war bei allen Tieren innerhalb des Behandlungszeitraumes unauffällig.

3.3.20.3. Wundheilung und Schwellung des Operationsgebietes

Bei einem Tier der Gruppe WP trat eine hochgradige Sekretion aus der Drainageöffnung im Bereich der Wunde auf, die allerdings nicht erneut operativ versorgt werden musste. Wundheilungsstörungen oder Nahtdehiszenzen traten bei keinem der Tiere auf.

4. Diskussion

Die Häufigkeit aufwendiger operativer Eingriffe bei Hund und Katze nimmt zu. Das durch solche Operationen gesetzte Trauma erfordert eine adäquate Analgesie, weshalb auch in der Veterinärmedizin nach geeigneten Schmerztherapien gesucht werden muss (WATSON et al. 1996, WATERMAN-PEARSON 1997).

Jedem Tierarzt muss es ein Anliegen sein, einem Tier Leiden und Schmerz zu ersparen. Neben diesem ethischen Aspekt ist die Bekämpfung von Schmerz auch aufgrund seiner negativen Wirkung auf den Gesamtorganismus von großer Wichtigkeit. Schmerz führt zu einer Beeinträchtigung verschiedener Organsysteme, wodurch Tachykardie, Hypertension, Vasokonstriktion und Hypoxämie ausgelöst werden können (FAGELLA 1997).

Es kann angenommen werden, dass Tiere ein dem Menschen entsprechendes Schmerzempfinden haben (MATHEWS 2000). Dies zu beurteilen stellt den Tierarzt häufig jedoch vor große Schwierigkeiten, da überwiegend subjektive Schmerzbeurteilungssysteme herangezogen werden, die auf der Beobachtung des Verhaltens und auf Schmerztests basieren (KRAMER et al. 1998). Mit der vorliegenden Studie sollte die analgetische Wirksamkeit eines NSAIDs und zweier Opioide an definierten Patienten nach Frakturversorgungen und Weichteiloperationen verglichen werden. Zielsetzung war es, die Effektivität dieser Analgetika unter standardisierten Bedingungen zu prüfen. Darüber hinaus sollte ein geeignetes Schmerzbeurteilungssystem evaluiert werden.

4.1. Diskussion Methodik

4.1.1. Homogenität der Gruppen

In der Gruppe F kann durch die spezielle Auswahl der Frakturtypen (Humerus- und Femurfrakturen) von einem möglichst einheitlichen präoperativen Gesamttrauma und Schmerzgrad ausgegangen werden, da die präoperativen Schmerzgrade zwischen den Behandlungsgruppen nicht wesentlich differierten. Auch das anschließend durch die Operation gesetzte Trauma kann bei gleichartigen Frakturtypen als vergleichbar gewertet werden, womit die Beurteilung der einzelnen Patienten untereinander ermöglicht werden sollte.

Die Humerus- und Femurfrakturen der Gruppe F waren innerhalb der Behandlungsgruppen homogen verteilt, die Gruppen FB und FL wiesen allerdings bei jeweils drei Tieren zusätzlich hochgradige Traumata (Femursplitterfrakturen, Abschürfverletzungen und hgr. Weichteiltraumata) auf und die Gruppe FC zwei Tiere mit zusätzlich hochgradigen Traumata (Weichteiltraumata und Hüftluxation), wohingegen die Gruppe FP Patienten mit Humerus- oder Femurfrakturen ohne zusätzliches Trauma umfaßte.

Das Ausmaß des Gesamttraumas war in der Gruppe der Weichteiloperationen (Gruppe W) dagegen nicht als einheitlich anzusehen, da es sich um sehr unterschiedliche Verletzungen mit uneinheitlichen Ausgangssituationen handelte, was sich auch an den zwischen den Behandlungsgruppen z.T. stark variierenden präoperativen Schmerzgraden verdeutlichen ließ. So zeichneten sich besonders die Gruppen WB und WL durch hochgradige präoperative Traumata (z.B. Bissverletzungen Thorax, Zwerchfellrupturen mit Vorfall von abdominalen Organen inkl. Inkarzerationen, Lungenabszesse) aus, wohingegen die Tiere der Gruppen WC und WP präoperativ keine Traumata aufwiesen, sondern aufgrund von Lungentumoren, Fremdkörpern im Thorax und alten Zwerchfellrupturen oder -hernien ohne Organvorfall operiert werden mussten.

In der Literatur werden operative Frakturversorgungen, besonders im Bereich Humerus und Femur mit einer moderaten bis starken Schmerzhaftigkeit in Verbindung gebracht, während nach Thorakotomien oder Oberbauchoperationen

jeglicher Art mit einer starken Schmerzhaftigkeit gerechnet werden muss (JOHNSON 1991, MATHEWS 2000, HENKE und ERHARDT 2001 c).
Die in die Studie einbezogenen Patienten variierten aufgrund ihrer Rasse und ihres Alters sehr stark. Zudem waren die Hunde der Gruppe FB als hysterischer einzustufen, wohingegen die Hunde der Gruppe WB (4 – 60 Monate) jünger waren und kleineren Rassen angehörten. Dagegen enthielt die Gruppe WP (12 – 120 Monate) ältere Hunde größerer Rassen, was als herausragender Unterschied zu den anderen Behandlungskollektiven zu sehen ist.
Die Beurteilung von Schmerz wurde dadurch erheblich erschwert, da es rasse- und altersbedingt sowie individuell zu unterschiedlichen Schmerzempfindungen und Schmerzäußerungen kommt (HART und MILLER 1985, WRIGHT et al. 1985, JOHNSON 1991).
Die Anzahl der Patienten in der Weichteilgruppe war mit jeweils fünf Patienten pro Analgetikagruppe an der unteren Grenze der statistischen Auswertbarkeit, wohingegen die Patienten der Frakturgruppe mit zehn Patienten pro Analgetikagruppe statistisch eindeutigere Ergebnisse brachten.

4.1.2. Versuchsbedingungen

Die Patienten wurden präoperativ einer klinischen Allgemeinuntersuchung unterzogen, die auch eine Laboruntersuchung und Schmerzbeurteilung beinhaltete. Im weiteren Verlauf erfolgten die Untersuchungen am Operationstag (Tag 1) 30 min bis 6,5h post extubationem und an den Tagen 2 bis 5 jeweils morgens 1h nach der 1. Injektion des Analgetikum bzw. Plazebos (9 Uhr) sowie nachmittags 1h vor der 2. Injektion (15 Uhr). Die subkutanen Applikationen der Opioide und des Plazebos erfolgten am Tag 1 direkt nach der Extubation sowie 8h später und an den Folgetagen jeweils um 8 Uhr, 16 Uhr und 24 Uhr. Die Carprofeninjektion wurde am Tag 1 als Bolus subkutan verabreicht und an den Folgetagen gedrittelt zu den oben genannten Zeitpunkten subkutan appliziert. Dadurch kann im Anschluss an eine Bolusinjektion eine gleichmäßigere Plasmakonzentrationen des Wirkstoffs erreicht

werden, ohne die Gefahr einer Intoxikation durch zu hohe Plasmakonzentrationen einzugehen (JAGE 1989, FOLEY 1993).

Während der präoperativen Untersuchung löste bei den untersuchten Tieren sicherlich nicht nur das Trauma und der damit verbundene Schmerz Stress aus, sondern auch die ungewohnte Umgebung, die fremden Menschen und die Trennung vom Besitzer waren stressauslösende Faktoren.
Eine unbekannte Umgebung, Manipulation und Lärm beeinflussen in nicht geringem Maße die untersuchten Parameter und auch die Verhaltensmuster, welche zur Schmerzbeurteilung herangezogen werden und können somit zu veränderten Resultaten führen (SACKMANN 1991, PASCOE 1992, WATERMAN-PEARSON 1997).
Umgebungsfaktoren beeinflussen die emotionale Seite von Schmerz und sind deshalb unbedingt im Umgang mit dem Tier zu beachten (SACKMANN 1997).
Diese Ausgangssituation war durch den Untersucher schlecht zu beeinflussen, allerdings konnte durch ruhigen Umgang, Belohnung und Zuwendung in den Folgetagen eine Vertrauensbasis geschaffen werden, sodass bei einem Großteil der Hunde die Kooperationsbereitschaft sehr hoch war und die Beeinflussung der Ergebnisse durch Angst und Anspannung vom 2. bis zum 5. Untersuchungstag als gering einzustufen waren.
Der 6,5 stündige Beobachtungszeitraum am Operationstag ließ eine Überwachung der Aufwachphase gut zu, allerdings waren die Hunde z.T. noch in starker Sedation, was die Verhaltensäußerung hinsichtlich Schmerz eingeschränkt haben könnte. Im Gegensatz dazu könnten die Gruppen FC und WC durch die geringere Sedation und eine damit verbundene verbesserte Ausdrucksfähigkeit im Vergleich zu den anderen Kollektiven in der 6,5 stündigen postoperativen Beobachtungsphase als zu schmerzhaft eingestuft worden sein. In der Literatur wird in diesem Zusammenhang häufig von einer sedationsbedingten reduzierten Ausdrucksfähigkeit und damit möglichen Maskierung des Schmerzes gesprochen (TAYLOR und HOULTON 1984, SLINGSBY und WATERMAN-PEARSON 1998).
An den Tagen 2 bis 5 der Studie erfolgten die Untersuchungen lediglich intermittierend. Die Untersuchungszeit betrug um 9 Uhr und um 15 Uhr etwa 45 min.

Durch eine kontinuierliche, über den gesamten Tag dauernde Beobachtung der Hunde könnten dem Untersucher allerdings mehr Informationen hinsichtlich Fressverhalten, Lage und Gesamteindruck vermittelt werden (PASCOE und DYSON 1993).
Darüber hinaus war dem Untersucher das Verhalten der Hunde in völlig ungestörtem Zustand unbekannt, da die Tiere erstmalig zum Zeitpunkt des bereits bestehenden Traumas oder der Erkrankung vorstellig wurden. Dadurch wurde im Einzelnen die Beurteilung des Verhaltens zusätzlich erschwert.

4.2. Beurteilung von Schmerz

4.2.1. Schmerzbeurteilungssysteme

Die mittels numerischer Schmerzskala erhobenen Schmerzgrade zeigten einen im Vergleich zu den VAS-Schmerzgraden grundsätzlich ähnlichen Verlauf über den gesamten Beobachtungszeitraum. Das in der Studie angewandte visuell analoge Beurteilungssystem erwies sich in der Grupper F über den gesamten Zeitraum als das sensitivere System, denn die daraus hervorgegangenen Schmerzzahlen wiesen als komplexester Schmerzindikator die größte Anzahl statistischer Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen auf.
Im Vergleich zu den in dieser Studie ebenfalls als geeignet anzusehenden Schmerzindikatoren wie nozizeptive Schwelle und Lahmheitsgrad konnten im Fall des VAS ebenfalls mehr statistische Unterschiede deutlich gemacht werden. Allerdings stützte die Bestimmung anderer Schmerzindikatoren die Zuverlässigkeit dieses Systems. Die physiologischen Parameter Herzfrequenz, Atemfrequenz, Blutdruck, Plasmaglukose und Plasmakortisol bestätigten die mittels VAS und NRS erhobenen Schmerzzahlen nur vereinzelt und erscheinen damit als nicht geeignet, um isoliert gesehen den Schmerzgrad eines Tieres wiederzuspiegeln, was in zahlreichen Studien bestätigt werden konnte (CONZEMIUS et al. 1997, HANSEN et al. 1997, HOLTON et al. 1998). Die Standardabweichungen der numerisch ermittelten Schmerzgrade waren in allen Behandlungsgruppen, besonders in der

Gruppe F, deutlich höher als die visuell analog ermittelten Schmerzgrade. Daran ließen sich z.T. große Unterschiede im Einzelfall verdeutlichen. Die Eignung des visuell analogen Systems für verschiedene Spezies lässt sich in bereits durchgeführten Studien in großem Umfang bestätigen (JOYCE et al. 1975, REID und NOLAN 1991, LASCELLES et al. 1994, LASCELLES et al. 1995, LASCELLES et al. 1998, MÖLLENHOFF 2001). Allerdings zeigten gerade die Gruppen FB und WB sowohl beim visuell analogen System als auch beim numerischen System die höchsten Standardabweichungen, sodass besonders in diesen Kollektiven größere Schwankungen im Einzelfall auffielen. Als Vorteil des visuell analogen Systems kann für den geübten Beobachter der große Beurteilungsspielraum, in dem Verhaltensweisen zur Einschätzung von Schmerz herangezogen werden können, gelten. Er ist dabei nicht an starre Kategorien gebunden, wie es in den numerischen Systemen der Fall ist. Gerade beim Hund ist die Gefahr der Überbewertung, im speziellen der Kategorie Lautäußerung, bei numerischen Systemen in der Literatur vermerkt (CONZEMIUS et al. 1997). Dadurch sind in dieser Studie möglicherweise Beurteilungsfehler aufgetreten, da die Hunde der Gruppe FB, die als hysterischer auffielen, durch eine postoperative Vokalisation unter Umständen als zu schmerzhaft eingestuft wurden. Beobachter schätzen Laut- und extreme Verhaltensäußerungen instinktiv als schmerzhafter ein (HANSEN 1997). Darüber hinaus beschreiben FIRTH und HALDANE (1999) für den Hund eine durch Buprenorphin ausgelöste gehäufte postoperative Vokalisation im Vergleich zu analgetisch nicht behandelten oder mit Carprofen therapierten Patienten. Allerdings kann für den ungeübten Beobachter durch die Einteilung in vorgegebene Kategorien eine Richtlinie und Vereinfachung der Schmerzbeurteilung gegeben werden.

In der im Vergleich zur Gruppe WP als schmerzhafter eingeschätzten Gruppe WB waren Hunde sehr kleiner Rassen und jüngere Tiere, wohingegen der Gruppe WP großwüchsige und ältere Hunde angehörten. Kleinere Rassen, insbesondere Terrier und junge Hunde reagieren häufig wesentlich deutlicher und früher auf schmerzhafte Reize, als großrassige ältere Hunde (HART und MILLER 1985, HANSEN 1997). Daher muss eine Einteilung in falsch hohe Schmerzgrade durch die Untersucherin bei der Gruppe WB sowie eine gewisse Unterschätzung der Gruppe WP in Betracht gezogen werden.

Die in der 6,5 stündigen postoperativen Phase mittels VAS und NRS bestimmten Schmerzzahlen der Gruppe WC weisen auf eine im Vergleich zur Gruppe WL und WP schlechtere Wirksamkeit des Carprofens hin. Allerdings konnte dies mit der Bestimmung der nozizeptiven Schwelle nicht bestätigt werden.
Die hohen VAS-Schmerzzahlen könnten durch eine Überbewertung des Schmerzes am 1. Tag zustande gekommen sein, da die Gruppe WC eine anhand der Sedation bestimmte schnellere Aufwachphase im Vergleich zu den anderen Behandlungsgruppen zeigte. TAYLOR und HOULTON (1984) sowie SLINGSBY und WATERMAN-PEARSON (1998) sprechen von einer Maskierung des Schmerzes durch eine bestehende Sedation, was möglicherweise bei den anderen Kollektiven zu einer Unterbewertung des Schmerzes geführt hat. Hierdurch muss der in dieser Studie in den ersten 6,5h höhere Schmerzgrad der Gruppe WC relativiert werden.
Die nozizeptive Schwelle bei WATERMAN und KALTHUM (1992) als wirksame Methode zur Unterscheidung zwischen Sedation und Analgesie herangezogen werden.
In den Gruppen FB befanden sich jeweils drei Tiere mit zusätzlich hochgradigen Traumata (Femursplitterfraktur und zusätzlich hgr. Weichteiltraumata), sodass sich dadurch die im Vergleich zur Gruppe FP höheren Schmerzgrade erklären ließen. Um die Unterschiede zwischen den Analgetikagruppen deutlicher zu machen, ist möglicherweise eine größere Anzahl von Patienten notwendig, was besonders für die Gruppe W zutrifft.

4.2.2. Mechanisch nozizeptive Schmerzgrenze

Als weiterer Schmerzindikator wurde die Bestimmung der mechanisch nozizeptiven Schwelle herangezogen. Hierbei ist durch die Bestimmung der mechanisch nozizeptiven Schmerzgrenze eine direkte Reaktion auf den schmerzhaften Stimulus Druck zu erwarten. Die Ergebnisse waren denen des VAS grundsätzlich ähnlich, sodass durch die mechanisch nozizeptive Schwelle ein weiterer Parameter zur Beurteilung von Schmerz zur Verfügung steht. Im Vergleich zu den anderen Parametern, wie Blutzucker, Kortisol oder Lahmheitsgrad, konnten mit der

nozizeptiven Schwelle die meisten statistisch abzusichernden Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden. Allerdings blieben diese hinter den VAS-Schmerzzahlen zurück. Am 1. Tag lag die nozizeptive Schwelle der Gruppen FB niedriger, was in der Gruppe FB mit den VAS-Schmerzzahlen und tendenziell auch mit den Blutzuckerwerten übereinstimmte. Der Grund für die niedrigere Schmerzschwelle der Gruppen FB könnte die bereits beschriebene Verhaltensauffälligkeit (Hysterie) gegenüber den anderen Behandlungskollektiven sein. Die niedrige Schmerzschwelle könnte allerdings ebenso als Ausdruck einer echten Schmerzhaftigkeit, infolge einer Antagonisierung der analgetischen Wirkung des zur Prämedikation eingesetzten reinen µ-Agonisten Levomethadon durch den partiellen Agonisten/Antagonisten Buprenorphin, zu werten sein (JENKINS 1987, BENSON und TRANQUILLI 1992, SAGER 1993, JAGE 1997, SHORT 1997).

Im weiteren Verlauf (2. bis 5. Tag) wies die Gruppe FC bereits am 2. Tag eine vollständige Toleranz des maximalen Drucks auf. Dieses konnte mit niedrigeren VAS Schmerzzahlen sowie mit einem geringeren Lahmheitsgrad belegt werden. Die Gruppen WB und WL wiesen am 2. bis 5. Untersuchungstag die niedrigste Schmerzschwelle auf, wohingegen die Gruppen WP und WC ab dem 3. Tag eine nahezu vollständige Toleranz des applizierten Drucks zeigten, was durch niedrigere Schmerzzahlen besonders der Gruppe WC und in beiden Gruppen tendenziell mit einem niedrigeren Plasmaglukosespiegel bestätigt werden konnte. In der Gruppe WB könnten die Unterschiede mit der Alters- und Rassestruktur zusammenhängen, wodurch die Reaktion auf den ausgeübten Druck als zu schmerzhaft eingeschätzt wurde. Die Hunde der Gruppen WB und WL hatten im Vergleich zu den Gruppen WC und WP allerdings ein schwereres Trauma im Bereich des Thoraxes (Zwerchfellruptur mit Organvorfall, hgr. Pleuritis, Bissverletzungen). Durch die niedrige Schmerzschwelle könnte ebenso die zu erwartende höhere Schmerzhaftigkeit verdeutlicht worden sein. WATERMAN et al. (1991), ABBOTT et al. (1995), CONZEMIUS et al. (1997) und MÖLLENHOFF (2001) bezeichnen die mechanisch nozizeptive Schwelle ebenfalls als geeignet und in hohem Maße mit den VAS Schmerzzahlen und anderen Indikatoren vergleichbar, um Schmerz zu erkennen.

Die Bestimmung der mechanisch nozizeptiven Schwelle ist auch bei schlafenden Patienten zur Unterscheidung von Sedation und Analgesie geeignet (SHORT et al. 1971), was sich durch diese Studie bestätigen ließ, da die schlafenden Tiere bei Druckpalpation den Kopf hoben und in Richtung Operationswunde schauten, was sie bei den vorgenommenen Blutentnahmen nicht taten. Daher muss diese Reaktion als Schmerz, ausgelöst durch die Druckpalpation im Operationsgebiet, gewertet werden. Allerdings sind auch hier durch individuell schwankende Verhaltensäußerung sowie durch Rasse, Alter und Umgebung subjektive Interpretationen möglich (MÖLLENHOFF 2001).

Die Variation der Messlokalisation, Fixierung des Patienten und Aufregung können die Ergebnisse außerdem beeinflussen (LASCELLES et al. 1998). Die in dieser Studie eingesetzte mechanische Druckmessmethode könnte ebenfalls zur Verfälschung des Ergebnisses beigetragen haben, da das Ablesen durch die Untersucherin mit geringer Verzögerung erfolgt und es in dieser Zeit zur Drucksteigerung gekommen sein kann (CHAMBERS et al. 1990). Eine Verbesserung dieser Methode ist durch elektronische oder druckluftbetriebene Geräte möglich (CHAMBERS et al. 1990, LEY et al. 1996, LASCELLES et al. 1998).

4.2.3. Lahmheitsgrad

In der Gruppe F wurde als weiterer Schmerzindikator der Lahmheitsgrad der operierten Gliedmaße geprüft. In vielen Studien wird der Lahmheitsgrad als Kriterium zur Beurteilung von Schmerz mit einbezogen und zeigt dort eine gute Korrelation mit dem ermittelten Schmerzgrad (WELSH et al. 1993, HARDIE 2001, MÖLLENHOFF 2001). Die Zuverlässigkeit des Lahmheitsgrades als Schmerzindikator ist allerdings begrenzt durch mechanische Faktoren und neurologische Defizite nach operativer Versorgung (VASSEUR et al. 1995).

In der vorliegenden Studie zeigten die Tiere der Gruppe FC im Vergleich zu den anderen Gruppen zwar keine deutlich geringere Lahmheit an den Tagen 2 bis 5, aber es konnte eine deutliche Verbesserung der Belastung vermerkt werden, was auf eine gute Wirkung des Carprofens schließen lässt. Dies wurde ebenfalls durch die

Ergebnisse der VAS-Schmerzzahlen sowie die Bestimmung der mechanisch nozizeptiven Schwelle bestätigt, jedoch nicht durch die gemessenen Glukosewerte, Kortisolwerte, Herzfrequenzen oder Blutdruckwerte der Gruppe FC.
Die Einzelparameter Palpation der Operationswunde (Bestimmung der mechanisch nozizeptiven Schwelle) sowie Lahmheitsgrad gingen darüber hinaus als integrativer Bestandteil in die Festlegung des VAS-Schmerzgrades ein müssen aber als isolierte Schmerzindikatoren kritisch beurteilt werden, da insbesondere bei der Ermittlung des Lahmheitsgrades wenig statistisch deutliche Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden konnten, und sich dieser Indikator demnach als wenig sensitiv im Vergleich zu den VAS-Schmerzzahlen herausstellte

4.2.4. Herzfrequenz

In den Gruppen F und W fiel die Herzfrequenz postoperativ im Vergleich zur präoperativ erhobenen Frequenz zunächst ab. Allerdings bewegte sie sich innerhalb der physiologischen Norm von 70 – 180/min (GILROY 1992). Die Ursachen für einen Herzfrequenzabfall intraoperativ können die Anästhetikawirkung oder auch metabolische Störungen sein (WARE 1999). Die Herzfrequenzen in der Gruppe W unterschieden sich in den einzelnen Behandlungskollektiven nicht und wurden durch die Untersuchungs- oder Umgebungsbedingungen nicht beeinflusst. Da die Herzfrequenzen der Opioidgruppen (FB und FL) niedriger lagen, könnte dadurch in diesen Kollektiven eine leichte Herzfrequenz senkende Wirkung der Opioide deutlich geworden sein, die aber zu keinem Zeitpunkt klinisch relevant erschien (JENKINS 1987, ROBINSON et al. 1988, SAGER 1993).
Obwohl in der Gruppe FB ein erhöhter VAS-Schmerzgrad, teilweise übereinstimmend mit höheren Plasmaglukosewerten sowie einer niedrigeren mechanisch nozizeptiven Schwelle, festgestellt wurde, ergab sich daraus keine Korrelation zu einer erhöhten Herzfrequenz, daher ist nach Ergebnissen dieser Untersuchung die Herzfrequenz als Schmerzindikator nicht geeignet, was Ergebnissen anderer Autoren entspricht (CONZEMIUS et al. 1997, HANSEN et al. 1997, HOLTON et al. 1998). Im Gegensatz dazu konnte in einer Studie von

MÖLLENHOFF (2001) eine teilweise statistisch deutlich niedrigere Herzfrequenz der mit Carprofen behandelten Katzen in Korrelation mit einem niedrigeren Schmerzgrad dieser Gruppe festgestellt werden. Allerdings konnte in dieser Studie eine durch Schmerz bedingte Aktivierung des sympatho-adrenalen Systems und eine dadurch bedingte Tachykardie nicht bestätigt werden (FRAYN 1986, HABERSTROH 1993).

4.2.5. Atemfrequenz, Blutgase und Säure-Basen-Status

In der vorliegenden Studie ließ sich eine durch Buprenorphin oder Levomethadon hervorgerufene Atemdepression, wie sie teilweise als klinisch relevant für Opioide beschrieben wird (BEDNARSKY 1989, BAILEY 1993, FOLEY 1993), nicht nachweisen. In der Gruppe W bewegte sich die Atemfrequenz der Gruppen WB, WC und WP während des gesamten Untersuchungszeitraums im oberen Referenzbereich oder leicht darüber, was einerseits auf eine durch Schmerzen induzierte Tachypnoe hinweisen könnte (JOHNSON 1991, BROCK 1995, FAGELLA 1997), andererseits aber auch eine durch Aufregung, Umgebung oder die Erkrankung selbst verursachte Atemfrequenzerhöhung darstellen könnte (AITKENHEAD 1989, CONZEMIUS et al. 1997). Dahingegen bewegten sich die Atemfrequenzen der Gruppe F zu allen Zeitpunkten nahezu im Referenzbereich. Der Vergleich der Atemfrequenz mit den erhobenen Schmerzgraden ergab keine Übereinstimmung. Daher ist die Atemfrequenz als Schmerzindikator im Hinblick auf die Ergebnisse dieser Untersuchung als nicht geeignet anzusehen. Diese Ergebnisse stimmen mit denen von MÖLLENHOFF (2001) überein.

Die Analyse der Blutgase erlaubt eine Aussage über die alveoläre Ventilation eines Patienten. Die gemessenen mittleren venösen CO_2-Partialdrücke bewegten sich überwiegend in einem physiologischen Bereich, lediglich während des 1. Tages überschritten sie den Referenzbereich in den Gruppen F und W vereinzelt. Daraus ergab sich jedoch kein Hinweis auf eine gravierende respiratorische Azidose, da ansonsten der pCO_2 infolge einer starken Hypoventilation deutlicher hätte ansteigen müssen (WIRTH 1997). Eine verbesserte alveoläre Ventilation durch die verabreichten Analgetika, wie es besonders für Thorakotomien beschrieben wird

(ROSE und ATTAR 1992, CONZEMIUS et al. 1994) konnte in dieser Studie nicht nachgewiesen werden. Allerdings könnten durch Anhebung der Patientenzahl und arterielle Analysen möglicherweise deutlichere Ergebnisse erzielt werden.

4.2.6. Systolischer Blutdruck

Es ergab sich allenfalls in der Gruppe F während der direkten postoperativen Phase eine positive Korrelation des systolischen Blutdrucks mit den ermittelten Schmerzgraden. Die Standardabweichungen in den Gruppen F und W waren jedoch sehr hoch und wiesen damit auf starke Schwankungen des Blutdruckes im Einzelfall hin. Schmerz kann sowohl eine Steigerung, als auch einen Abfall des Blutdrucks hervorrufen. Aber auch Angst, Stress, Anästhetika und Analgetika sowie Störungen im Flüssigkeitshaushalt und andere bestehende Erkrankungen beeinflussen den Blutdruck (CONZEMIUS et al. 1997, KIRBY et al. 2000). Daher sollte die Messung des Blutdrucks nicht als alleiniger Schmerzindikator eingesetzt werden.
Diese Erkenntnis deckt sich mit Ergebnissen anderer Autoren, die z.T. allenfalls geringe, nicht statistisch deutliche Korrelationen zwischen erhobenen Schmerzgraden und Blutdruckwerten feststellen konnten (CONZEMIUS et al 1994, HENDRIX et al. 1996, PIBAROT et al. 1997, MÖLLENHOFF 2001). Allerdings existieren auch Studien, in denen eine Korrelation zwischen erhöhtem Blutdruck und Schmerzgrad gezeigt werden konnte (SAMMARCO et al. 1996, HANSEN et al. 1997, HARDIE et al. 1997, GRISNEAUX et al. 1999).
Der systolische Blutdruck der Gruppe WB lag im Referenzbereich, aber zu fast allen Untersuchungszeiten deutlich niedriger als bei den Gruppen WP, WC und WL. Damit konnte eine klinisch relevante Hypotension nach Gabe von Levomethadon oder Buprenorphin (JENKINS 1987, ROBINSON et al. 1988, SAGER 1993) nicht festgestellt werden, was MÖLLENHOFF (2001) für die Katze ebenfalls bestätigen konnte.

4.2.7. Glukosekonzentration und Kortisolspiegel

Die in dieser Studie durchgeführten Bestimmungen der Glukosekonzentrationen ergaben teilweise eine positive Korrelation zwischen der Höhe des Blutglukosespiegels und der Höhe des Schmerzgrades. In der Gruppe FL konnten bis 4,5h post OP niedrigere Glukosewerte festgestellt werden, die Gruppe FB wies ab 4,5h bis zum 5. Tag postoperativ tendenziell höhere Glukosewerte auf. In der Gruppe WC konnten bis 3,5h post OP die höchsten Glukosewerte gemessen werden, abgelöst von der Gruppe WB die ab 4,5h post OP im Vergleich zu den anderen Gruppen tendenziell erhöhte Glukosewerte aufwies. Diese Ergebnisse korrelierten mit einem jeweils niedrigen bzw. hohen VAS-Schmerzgrad, teilweise unterstützt durch die Ergebnisse des Schmerzindikators nozizeptive Schwelle.

Die lediglich in der Gruppe F bestimmten Plasmakortisolspiegel waren in der Gruppe FL innerhalb des 1. Tages deutlich höher im Vergleich zu den anderen Behandlungsgruppen, was nicht mit den erhobenen Schmerzgraden übereinstimmte. Die Gruppe FP wies zu wenigen Zeitpunkten einen deutlich höheren Kortisolspiegel im Vergleich zu den Gruppen FC und FB auf und korrelierte damit ebenfalls nicht mit den erhobenen Schmerzgraden. Allerdings schwankten die Kortisolwerte z.T. enorm und lagen außer in der Gruppe FL zu allen Erhebungszeitpunkten im Referenzbereich.
Andere Autoren (WALSH et al. 1999, MÖLLENHOFF 2001) fanden in ihren Studien niedrige bzw. erhöhte Blutglukosespiegel und Kortisolspiegel in Zusammenhang mit erhobenen niedrigen bzw. hohen Schmerzgraden.
Chirurgisches Trauma und postoperativer Schmerz können eine Erhöhung von Kortisol- und Katecholaminspiegeln auslösen (RUTBERG et al. 1984). Erhöhte Blutglukosespiegel und Kortisolspiegel lassen sich aber auch durch die bestehende Erkrankung, Angst und Stress in der jeweiligen Situation erklären und können nicht selbstverständlich mit einem erhöhten Schmerzgrad in Verbindung gebracht werden. Sie sind daher als alleinige Schmerzindikatoren unzuverlässige Parameter (AITKENHEAD 1989, CONZEMIUS et al. 1997).

4.3. Sedation und Nachschlafphase

Die Verlängerung der postoperativen Nachschlafphase wird in ihrem Nutzen kontrovers diskutiert. Manche Autoren bevorzugen bei stabilem Allgemeinbefinden einen langen Nachschlaf, andere wünschen ein möglichst sofortiges Aufwachen nach der Operation, um eine kardiopulmonale Depression sowie Untertemperatur und damit verbundene längere Erholungsphasen zu vermeiden. (LASCELLES et al. 1994, FREY et al. 1996, HELLYER 1997).

In der vorliegenden Studie waren innerhalb des 6,5 stündigen postoperativen Untersuchungszeitraums und teilweise bis zum 2. Tag deutlich niedrigere Sedationsgrade beider Carprofengruppen (FC und WC) zu verzeichnen als bei den Opioidgruppen (FB, FL und WB, WL). Die höheren Sedationsgrade der Opioidgruppen machten sich durch eine verlängerte Nachschlafphase bemerkbar. Beim Hund ist eine sedative Wirkung der Opioide gut bekannt, wird aber im Hinblick auf Buprenorphin als sehr variabel beschrieben (TAYLOR und HOULTON 1984, WATERMAN und KALTHUM 1992, PYPENDOP und VERSTEGEN 1994). Eine kürzere Nachschlafphase von mit Carprofen behandelten Hunden wurde auch in anderen Studien im Vergleich mit Opioiden gefunden (NOLAN und REID 1993, LASCELLES et al. 1994, MÖLLENHOFF 2001). Der in dieser Studie auffällig längere sedative Effekt in den mit Plazebo behandelten Gruppen FP und WP im Vergleich zu den Gruppen FC und WC konnte bei Katzen nach Ovariohysterektomien zwischen einem Plazebo und Carprofen ebenfalls nachgewiesen werden (LASCELLES et al. 1995).

Durch die reduzierte Ausdrucksfähigkeit wird häufig von einer Maskierung des Schmerzes durch den bestehenden Sedationsgrad gesprochen, sodass eine Beurteilung erschwert wird (TAYLOR und HOULTON 1984, HELLYER 1997).

Eine verminderte Ausdrucksweise hinsichtlich Schmerzäußerung konnte auch in der vorliegenden Studie während der Sedationsphase bestätigt werden, da eine verzögerte und langsamere Reaktion der Hunde auf die Druckpalpation zu beobachten war. Allerdings konnte gerade durch die Druckpalpation auf die Operationswunde eine Schmerzhaftigkeit ausgelöst werden, die sich durch Heben des Kopfes aus dem Schlaf und Umschauen in Richtung der Wunde deutlich machte.

WATERMAN und KALTHUM (1992) sehen den Test durch Druckpalpation daher als nützliches Kriterium an, um zwischen Sedation und Analgesie zu unterscheiden.

4.4. Rektale Körperinnentemperatur

Der postoperativ raschere Anstieg der Körperinnentemperatur besonders der Gruppe WC ist im Hinblick auf einen herabgesetzten Arzneimittelmetabolismus bei Hypothermien positiv zu werten und hängt sicherlich mit der früheren Mobilisation der mit Carprofen behandelten Gruppe durch einen geringeren postoperativen Sedationsgrad zusammen (PYPENDOP und VERSTEGEN 1994, LASCELLES und WATERMAN 1997).

Der Abfall der rektalen Körperinnentemperatur der Gruppen F und W intraoperativ mit postoperativ anhaltender Senkung wird in der Literatur häufiger beschrieben und kommt durch den herabgesetzten Stoffwechsel, durch Veränderungen der Thermoregulation während der Anästhesie sowie durch erhöhte Wärmeverluste zustande (HASKINS 1992).

Die Körperinnentemperatur der Gruppe F lag zu jedem Zeitpunkt über 36 °C, wohingegen die Körperinnentemperatur in den Gruppen WB und WL zu den Zeitpunkten 30 min bis 2,5h postoperativ durchschnittlich bei 35 °C lag. Dieses Ergebnis ist unter Umständen mit einem erhöhten Wärmeverlust durch die Operation an offenen Körperhöhlen im Vergleich zu den Gliedmaßenoperationen zu sehen (HASKINS und HABERSTROH 1992).

In der Literatur werden bei Temperaturen über 36°C keine negativen Folgen beschrieben, sinkt die Körperinnentemperatur allerdings weiter ab, kann die Aufwachphase deutlich verlängert sein (HASKINS 1992), wie es in den Gruppen WB und WL anhand der Sedationsgrade dokumentiert werden konnte. Somit könnte neben der Opioidwirkung auch die starke Hypothermie Ursache für die postoperativ höheren Sedationsgrade darstellen.

Durch geeignete Maßnahmen exogener Wärmezufuhr, wie Infrarotlampe und Wärmekissen, war die Steigerung der rektalen Körperinnentemperatur in allen Behandlungsgruppen gut möglich.

4.5. Hauttemperatur

In der vorliegenden Studie ließ sich zwar für die Gruppen FP und WP ein deutlicher Anstieg der Hauttemperatur am 2. Tag feststellen, aber es konnten keine Unterschiede zwischen den Behandlungskollektiven der Gruppen F und W berechnet werden. In einer Studie von MÖLLENHOFF (2001) konnte dagegen eine statistisch abzusichernde niedrigere Hauttemperatur der Carprofengruppe im Vergleich zu zwei Opioidgruppen sowie einer Plazebogruppe gefunden werden.
Insgesamt fiel die Hauttemperatur, wie auch die rektale Körperinnentemperatur der Gruppe F postoperativ zunächst ab, was sicherlich durch den erhöhten intraoperativen Wärmeverlust zu erklären ist (HASKINS 1992). Sie stieg dann aber entsprechend des Verlaufs der Körperinnentemperatur postoperativ langsam an. Die Hauttemperatur der Gruppe W lag in ihren präoperativen Werten unterhalb der der Gruppe F, stieg allerdings ebenfalls entsprechend des Verlaufs der Körperinnentemperatur in den nächsten Tagen auf das Niveau der Gruppe F an. Die präoperativ niedrigeren Hauttemperaturen der Gruppe W lassen sich möglicherweise durch die Messung der Temperatur erst nach großflächiger Rasur des Operationsfeldes und damit nach größerem Wärmeverlust über die Haut erklären (HASKINS 1992), wohingegen die präoperative Hauttemperatur der Gruppe F in der Regel am Innenschenkel der nicht frakturierten Gliedmaße ohne jegliche Rasur gemessen wurde. Durch das Anlegen eines Verbandes postoperativ ist allerdings eine unbeeinflusste Messung der Hauttemperatur in der Gruppe W nicht möglich gewesen.

4.6. Wirksamkeit der analgetischen Therapie und Dosierungsregime

Buprenorphin schien in dieser Studie in seiner analgetischen Effizienz den anderen Analgetikagruppen unterlegen zu sein, was sich insbesondere im Vergleich mit Carprofen zu vielen Zeitpunkten als statistisch gesichert herausstellte.
WATERMAN und KALTHUM (1992) sowie KRAMER et al. (1998) fanden nach postoperativer Buprenorphingabe ebenfalls eine eingeschränkte analgetische

Wirkung. In anderen Studien besaß Buprenorphin eine gute analgetische Wirkung bei orthopädischen sowie bei Weichteiloperationen (TAYLOR und HOULTON 1984, CONZEMIUS et al. 1994, BRODBELT et al. 1997).

Gründe für die als höher bewerteten Schmerzgrade der mit Buprenorphin behandelten Hunde der Gruppen F und W könnte die Schwierigkeit in der Beurteilung speziell dieser Hunde aufgrund der Rasse-, Alters- und Verhaltensauffälligkeit sein, wie sie bereits näher erläutert wurde, sodass diese Gruppen möglicherweise als zu schmerzhaft eingestuft wurden. Auffällig war auch die bereits präoperativ höhere Schmerzeinschätzung der Gruppen WB. Außerdem hatten die Hunde der Gruppe WB ein stärkeres Trauma, sodass hier zusätzlich von einer höheren Schmerzhaftigkeit ausgegangen werden kann.

Infolge einer langsameren Assoziation des Buprenorphins mit dem Rezeptor kommt es zu einem verzögerten analgetischen Wirkungseintritt, der erst ca. 30-45 min. nach Applikation eintritt (FLECKNELL und LILES 1990, WATERMAN und KALTHUM 1992, LASCELLES und WATERMAN 1997, HELLYER 1997). Diese Aussage könnte auf den in dieser Studie dargestellten Verlauf der analgetischen Wirkung des Buprenorphins zutreffen. Allerdings wurden besonders hohe Schmerzgrade innerhalb der ersten 6,5h der postoperativen Phase für Buprenorphin vergeben, sodass hier nicht allein der verzögerte Wirkungseintritt als Erklärung angeführt werden kann. Vielmehr kann es durch die Applikation eines partiellen Agonisten/Antagonisten wie Buprenorphin nach der Gabe eines reinen Agonisten im Rahmen der Narkoseprämedikation aufgrund der hohen Rezeptoraffinität des Buprenorphin zur Antagonisierung der analgetischen Wirkung des reinen μ-Agonisten kommen. Dadurch sollen schwere Schmerzzustände auslösbar sein (JENKINS 1987, BENSON und TRANQUILLI 1992, SAGER 1993, JAGE 1997, SHORT 1997).

Diese mögliche Antagonisierung könnte ebenfalls ein Grund für die deutlich höhere Einschätzung der Schmerzgrade der Gruppen FB und WB zumindest in der unmittelbaren postoperativen Phase sein und ließe damit die Überlegung zu, die Prämedikation bei der späteren Verwendung eines partiellen Agonist/Antagonisten als Analgetikum zu ändern. In neueren Studien wird allerdings nur von einer Antagonisierung der Nebenwirkung des reinen Agonisten und einer guten

analgetischen Wirkung des Buprenorphins infolge der κ-Wirkung am Rezeptor gesprochen (DUNCAN und LASCELLES 2001, OTTO 2001 a).

Der Dosierungsspielraum für Buprenorphin wird in der Literatur sehr variabel angegeben. Er reicht beim Hund von 0,005 bis 0,02 mg/kg bei intramuskulärer oder subkutaner Injektion (JENKINS 1987, SAGER 1993, PASCOE 2000, HELLEBREKERS 2001 a, HENKE und ERHARDT 2001 a). Da in der Literatur im unteren Dosierungsbereich oft von einer unzureichenden Analgesie bereichtet wird (KRAMER et al. 1998), wurde in dieser Studie eine Dosierung von 0,05 mg/kg subkutan verabreicht. Es konnten weder Nebenwirkungen wie Atemdepression oder Bradykardie, noch eine ausgeprägte Sedation an den Tagen 2 bis 5 festgestellt werden. Die beschriebene Abnahme der Analgesie bei Dosissteigerung durch den sogenannten Ceiling Effekt tritt wahrscheinlich erst bei sehr hohen, klinisch nicht relevanten Dosierungen auf (McQUAY 1991, DUNCAN und LASCELLES 2001), sodass durch eine weitere Dosiserhöhung eine Steigerung der Analgesie möglich scheint. Außerdem könnte unter Umständen durch die intravenöse Injektion des Buprenorphins, die in der Literatur als geeignetste Applikationsform der Opioide gilt, eine Steigerung der analgetischen Wirkung durch schnelleren Wirkungseintritt und höhere Plasmaspiegel erreicht werden (HELLEBREKERS 2001 a, OTTO 2001 a). Auch HELLEBREKERS (2001 a) sieht eine Dosissteigerung über die in der Literatur empfohlene Dosis hinaus nicht als bedenklich an, da in Studien bei Hunden erst bei 100 – 150 fach höherer Dosierung eine Antagonisierung der Analgesie durch Buprenorphin auftrat. In Untersuchungen an Hunden konnte bei einer Dosissteigerung von Buprenorphin auf 0,1 mg/kg (i.v.) zwar eine stärkere Sedation und Bradykardie festgestellt werden, aber keine verstärkte Atemdepression (STEPHIEN et al. 1995).

Auch PIERCY (1985), JOHNSON (1991) und FOLEY (1993) beschreiben den Ceiling Effekt lediglich für die atemdepressive Wirkung. Andere Autoren sehen eine Steigerung der analgetischen Wirkung aufgrund des Ceiling Effekts des partiellen Agonist/Antagonisten Buprenorphin jedoch als fraglich an. Eine Dosissteigerung über den Schwellenwert soll sogar zur Abnahme der analgetischen Wirkung führen (SCHMIDT et al. 1985, PEDERSEN et al. 1986, LEHMANN et al. 1988, ILLES et al.

1996, HELLYER 1997, LASCELLES und WATERMAN 1997). Allerdings ist dieser Schwellenwert bei Hunden bisher nicht bekannt (HELLEBREKERS 2001 a).

Levomethadon gilt in der Humanmedizin als hochwirksames Analgetikum bei postoperative Schmerzzuständen (JAGE 1990, LEHMANN et al. 1990, JAGE und HARTJE 1997, HELLYER und GARNOR 1998).
Die Wirkungsdauer des Levomethadons wird in der Literatur mit zwei bis sechs Stunden angegeben. Die empfohlene Dosierung schwankt zwischen 0,05 bis 1 mg/kg subkutan (SAGER 1993, HELLEBREKERS 2001 a, HENKE und ERHARDT 2001 a).
In der vorliegenden Studie fiel besonders in der Gruppe F, aber auch in der Gruppe W eine im Vergleich zu Carprofen, Buprenorphin und Plazebo gute analgetische Wirksamkeit des Levomethadons innerhalb des 1. Tages auf. Die Gruppe FL wies am 2. bis 5. Tag eine bessere Analgesie auf als die Gruppen FB. Da Levomethadon durch eine lange Eliminationshalbwertzeit gekennzeichnet ist und es nach wiederholter Gabe zu einer Kumulation des Medikaments kommen kann, lässt sich durch gezielte Nachdosierung eine gute Analgesie erreichen (JAGE 1989, FOLEY 1993). Dieser Sachverhalt könnte zu einer im Vergleich zu Buprenorphin verbesserten Analgesie an den Tagen 2 bis 5 geführt haben. Die gute analgetische Wirkung während des 1. Tages hängt möglicherweise auch mit diesem kumulativen Effekt des Levomethadons zusammen, da eine Applikation bereits im Rahmen der Prämedikation stattgefunden hatte.
Die Verbesserung der analgetische Wirkung beider Levomethadongruppen (FL und WL) könnte durch Verkürzung des Dosierungsintervalls erreicht werden, da das Applikationsintervall mit 8h möglicherweise zu lang gewählt wurde. Die hier gewählte Dosierung von 0,2 mg/kg könnte noch gesteigert werden, da sie sich im unteren Bereich des Dosierungsspielraums befindet. Außerdem soll die intravenöse Applikation, wie bereits bei Buprenorphin beschrieben, die wirkungsvollere Applikationsart der Opioide darstellen, sodass eine Steigerung der Analgesie durch intravenöse Applikation des Levomethadons möglich wäre (HELLEBREKERS 2001 a, OTTO 2001 a).

Im Vergleich zu den eingesetzten Opioiden zeigte Carprofen in dieser Studie am 2. bis 5. Tag einen besseren, statistisch aber nur teilweise zu bestätigenden analgetischen Effekt in den Gruppen F und W. Diese verbesserte analgetische Wirkung konnte auch durch die Schmerzindikatoren Lahmheitsgrad, mechanisch nozizeptive Schwelle sowie teilweise durch die physiologischen Parameter Plasmaglukose und Herzfrequenz bestätigt werden.

LASCELLES et al. (1994) stellten beim Hund nach orthopädischen Operationen eine bessere Analgesie durch Carprofen im Vergleich zu Pethidin fest. NOLAN und REID (1993) sahen nach Weichteiloperationen und nach orthopädischen Eingriffen innerhalb eines sechsstündigen Beobachtungszeitraums eine vergleichbare, aber längere analgetische Wirkung und bessere Rekonvaleszenz der mit Carprofen behandelten Hunde im Vergleich zu Hunden, die mit Papavertum behandelt worden waren. Carprofen wurde in anderen Studien als effektives Analgetikum zur postoperativen Gabe nach Ovariohysterektomien und Mundhöhlenoperationen bewertet (CLARK et al. 1989, LASCELLES et al. 1998).

Die analgetische Wirksamkeit der NSAIDs alter Generation galt als nicht effizient, um schwere Schmerzzustände lindern zu können (LEES et al. 1991, CRIBB 1992, DODMAN 1992, WELSH et al. 1997). Allerdings wurde mittlerweile wiederholt die gute und teilweise den Opioiden überlegene Wirkung der NSAIDs neuer Generation nachgewiesen (REID und NOLAN 1991, MATHEWS 1996, 1997, GRISNEAUX et al. 1997, 1999, PIBAROT et al. 1997, POPILSKIS et al. 1997).

Innerhalb der ersten 6,5h wurde in den Gruppen FC und WC eine schlechtere analgetische Wirkung im Vergleich zu den Levomethadongruppen FL und WL durch die VAS- bzw. NRS-Schmerzzahlen festgestellt. Ursache hierfür könnte ein verzögerter Wirkungseintritt des Carprofens sein, der von MATHEWS (1997) sowie FIRTH und HALDANE (1999) für NSAIDs von 45 bis 60 Minuten, für Carprofen sogar bis zu 2h nach subkutaner postoperativer Gabe beschrieben wird. In anderen Studien wurde ein rascher Wirkungseintritt von Carprofen bei Hunden und Katzen bereits 20 bis 30 Minuten nach subkutaner Gabe gebunden (LASCELLES et al. 1994, MÖLLENHOFF 2001). Trotzdem könnte die Carprofengabe präoperativ im Sinne einer präemptiven Schmerztherapie die analgetische Effizienz wahrscheinlich verbessern, wie dies bereits in anderen Studien nachgewiesen wurde (LASCELLES

et al. 1998, FIRTH und HALDANE 1999). Die präemptive Gabe von Analgetika führt zur Verhinderung einer peripheren wie zentralen Sensibilisierung, womit die analgetische Effizienz erhöht, die Entstehung chronischer Schmerzzustände verhindert und der Verbrauch an Analgetika verringert werden soll (LUTZ und LAMER 1990, HANSEN 1992, WONG 1992, JAGE und HARTJE 1997, LASCELLES et al. 1998, PASCOE 2000).

Die in dieser Studie verwendete Dosierung von Carprofen (4 mg/kg Initialdosis) stützt sich auf Angaben in der Literatur (MATHEWS 1997, TRAEDER 1998, MATHEWS 2000, HELLEBREKERS 2001 a, HENKE und ERHARDT 2001 a). Die weiterführende Aufsplittung der Gesamtdosis auf drei Einzeldosen richtete sich nach pharmakokinetischen Grundlagen. Für den Hund wurde eine therapeutisch ausreichend hohe, aber keine toxische Plasmakonzentration von Naproxen durch Gabe des Medikaments in drei Einzeldosierungen erreicht (FREY und RIEH 1981). Die Art der Nachdosierung im Anschluss an eine Bolusinjektion führt zu gleichmäßigeren Plasmakonzentrationen des Wirkstoffs, ohne das Risiko einer Intoxikation durch zu hohe Plasmakonzentrationen einzugehen (JAGE 1989, FOLEY 1993).

Durch die Gabe von Levomethadon im Rahmen der Prämedikation erfolgte in dieser Studie bereits eine präoperative Analgesie, die allerdings in Kombination mit Buprenorphin postoperativ möglicherweise zu der beschriebenen schlechteren Wirksamkeit geführt haben könnte. Durch die postoperativen Kombination mit Levomethadon könnte jedoch die bessere Analgesie des Levomethadons am des 1. Tag erklärt werden. Ob die Applikation von Carprofen zu einem früheren Zeitpunkt eine Verbesserung der postoperativen Analgesie bewirken kann, muss in weiteren Untersuchungen geklärt werden.

Die großen Schwankungen der erhobenen Schmerzzahlen der einzelnen Patienten, dargestellt an den hohen Standardabweichungen, werden durch die Verwendung des Mittelwertes teilweise nivelliert. Daher ist aufgrund der hohen Schmerzzahlen bei einigen Patienten eine Schmerztherapie auf jeden Fall indiziert, auch wenn die dargestellten Mittelwerte besonders der Plazebogruppe dies nicht immer wiederspiegeln. In der Humanmedizin werden VAS-Schmerzzahlen unter 30

angestrebt, da die Mehrzahl der Patienten dann mit dem Schmerzmanagement zufrieden ist (JAGE und HARTJE 1997).

4.7. Nebenwirkungen

4.7.1. Gastrointestinale Nebenwirkungen

In der vorliegenden Studie gab es infolge der lediglich fünftägigen analgetischen Behandlung mit Carprofen bei keinem Hund der Gruppe FC Hinweise auf gastrointestinale Störungen wie Vomitus, Diarrhoe oder blutigen Kot. Die gastrointestinalen Nebenwirkungen sind für nichtsteroidale Antiphlogistika als Hauptnebenwirkung beschrieben. Die Ergebnisse dieser Untersuchung entsprechen hingegen anderen Studien in der Literatur, in denen für Carprofen auch eine insgesamt gute Magen-Darm-Verträglichkeit festgestellt werden konnte (RUBIN 1986, HOLTSINGER et al. 1992, JONES et al. 1992, VASSEUR et al. 1995, FORSYTH et al. 1998, PAPICH 2000).
In den Gruppen WB, WC und WP wurde bei jeweils einem Tier Vomitus beobachtet. Da von keiner Häufung in den Gruppen WB und WC gegenüber der Gruppe WP gesprochen werden kann, ist eine Arzneimittelwirkung in diesen Fällen nicht als wahrscheinlich anzusehen. Andererseits sind für den Hund jedoch NSAID induzierte Magen-Darm-Ulzerationen auch ohne klinische Symptomatik beschrieben (STANTON und BRIGHT 1989), sodass durch die vorgelegte Studie ein sicherer Ausschluss von gastrointestinalen Läsionen nicht erfolgte.
Im Zusammenhang mit der Gabe von Carprofen wird in der Literatur von gelegentlichen Obstipationen berichtet (VASSEUR et al. 1995). Der in den Carprofenkollektiven der Gruppen F und W tendenziell weniger häufige Kotabsatz zeigten, ließe sich damit möglicherweise erklären. Bekannt ist darüber hinaus auch, dass die Motilität des Magen-Darmtraktes durch die Gabe von Opioiden herabgesetzt wird, wodurch, infolge einer spastischen Obstipation, eine Störung des Kotabsatzes erfolgen kann (JENKINS 1987, SAGER 1993, PAPICH 1997). In dieser Studie ergaben sich allerdings keine Hinweise auf eine durch Opioide ausgelöste

Obstipation, da sich die etwas verminderte Frequenz des Kotabsatzes bei allen Kollektiven inklusive der Gruppen FP und WP postoperativ zeigte, sodass möglicherweise Faktoren wie Narkose, präoperative Nahrungskarenz und mangelnde postoperative Bewegung als Ursache für die verminderte Frequenz des Kotabsatzes angesehen werden müssen.
Die erhobenen Parameter des roten Blutbildes (Hämatokrit, Hämoglobin und Erythrozytenzahl) fielen im Vergleich zu den präoperativ erhobenen Werten in den Gruppen F und W deutlich ab. Ursachen dafür sind der chirurgisch bedingte Blutverlust, die häufige Blutentnahme während des fünftägigen Untersuchungszeitraumes, aber auch der verbesserte Hydratationszustand der Hunde am 5. Untersuchungstag durch Tropfinfusionen und ausreichende Futter - und Wasseraufnahme im Vergleich zu den präoperativ erhobenen Ausgangswerten. Ähnliche Ergebnisse in Bezug auf die Parameter des roten Blutbildes ergaben sich in einer Studie an Katzen nach postoperativen Blutentnahmen (MÖLLENHOFF 2001).
Die Gesamteiweißkonzentration der Gruppen bewegte sich während des gesamten Untersuchungszeitraumes innerhalb des Referenzbereiches. CLIVE und STOFF (1984), STILLMAN et al. (1984), JENKINS (1987), STANTON und BRIGHT (1989) sowie KORE (1990) weisen auf einen Proteinverlust über den Darm durch NSAID Gabe hin, der sich in dieser Studie jedoch aufgrund der normalen Gesamteiweißkonzentrationen nicht bestätigen ließ.

4.7.2. Renale Toleranz

Anhand der Harnstoff- und Kreatininkonzentrationen ergab sich in der Gruppe F kein Hinweis auf eine nephrotoxische Wirkung durch die fünftägige Behandlung mit Analgetika. Die geringgradig über dem Referenzbereich liegenden Harnstoff- und Kreatininkonzentrationen des Plasmas der Gruppe WB zeichneten sich bereits präoperativ ab. Drei von fünf Hunden der Gruppe WB wurden mit schweren Traumata und Schock eingeliefert, was sicherlich der Grund für die bereits präoperativ erhöhten Harnstoff- und Kreatininwerte war. Allerdings muss einschränkend erwähnt werden, dass prätraumatische Werte nicht bekannt waren.

Da es sich um junge Tiere ohne Störung des Allgemeinbefindens vor dem Trauma handelte, ist eine vorbestehende Nierenerkrankung aber eher unwahrscheinlich. In der Literatur wird eine Schädigung der Niere durch NSAIDs beschrieben. Infolge Hemmung sogenannter protektiver Prostaglandine und der damit verbundenen Vasokonstriktion kann es im Bereich der Niere zu einer verminderten Durchblutung kommen (CLIVE und STOFF 1984, STILLMAN et al. 1984, McPHAIL et al. 1998). Opioide können eine verminderte Nierendurchblutung und eine herabgesetzte Urinproduktion durch vermehrte Freisetzung von Vasopressin verursachen (JENKINS 1987, ROBINSON et al. 1988).
Diese in der Literatur beschriebenen Nebenwirkungen im Zusammenhang mit NSAID- und Opioidgaben konnten in dieser Studie durch Harnstoff und Kreatinin-Analyse nicht festgestellt werden. Allerdings lassen sich mit den gewählten Laboruntersuchungen nur bereits fortgeschrittene Einschränkungen der Nierenfunktion überprüfen, sodass durch sensitivere Untersuchungsmethoden eine genauere Einschätzung vorgenommen werden müsste, um eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion vollständig auszuschließen (MEYER-LINDENBERG et al. 1996, WESTHOFF 1996, MEYER-LINDENBERG et al. 1998,).

4.7.3. Hepatische Toleranz

Bei Eintritt in die Studie zeigten alle Behandlungskollektive der Gruppe F sowie die Gruppen WB und WL eine Erhöhung der Plasma-ALT-Aktivität über den Referenzbereich, was wahrscheinlich durch ein hepatisches Trauma verursacht worden war (KRAFT et al. 1997 b), denn alle Patienten der Gruppe F sowie insbesondere die Patienten der Gruppen WB und WL hatten zuvor ein schweres Trauma (Frakturen, Zwerchfellruptur mit Lebervorfall und schwere Bißverletzungen) erlitten, was auch der deutlichere Anstieg der ALT-Aktivität dieser Gruppen (WB und WL) im Vergleich zu den anderen Behandlungskollektiven am 5. Tag verdeutlichte. Im Gegensatz dazu wurden alle Patienten der Gruppe WC und vier von fünf Patienten der Gruppe WP nicht aufgrund eines Traumas operiert. Für NSAIDs wird eine Idiosyncrasie und patientenabhängige Ursachen für eine mögliche

Leberschädigung vermutet (BOELSTERLI et al. 1995, McPHAIL et al. 1998), allerdings wurde in einer Studie von HOLTSINGER et al. (1992) eine postoperative Leberenzymaktivitätserhöhung sowohl in der Plazebogruppe, als auch in der Carprofengruppe festgestellt.
Die ALT-Aktivität gilt aufgrund der Lokalisation im Hepatozytenzytoplasma als sensitivster Parameter für Leberzellschädigung. Obwohl die GLDH-Aktivität als weniger sensitiver Parameter für eine Hepatotoxizität aufgrund der Lokalisation in den Mitochondrien gilt (KRAFT et al. 1997 b), zeigten sich im Vergleich zur ALT-Aktivität der Gruppen ähnliche Tendenzen.
Durch die deutliche Reduktion der ALT-Aktivität der Frakturengruppe am 5. Tag mit nur geringfügiger Erhöhung über dem Referenzbereich ergibt sich kein Hinweis auf eine durch Opioide oder Carprofen induzierte Leberzellschädigung, und die vermutete traumatisch bedingte Ursache wird durch die deutliche Verbesserung der Werte innerhalb des fünftägigen Untersuchungszeitraums gestützt.

4.7.4. Weißes Blutbild

Die oberhalb des Referenzbereichs angesiedelte Leukozytenzahl aller Behandlungskollektive der Gruppen F und W zu beiden Erhebungszeitpunkten lässt sich auf eine infektiös bedingte Reaktion des Organismus sowie auf durch Trauma bedingte Resorption von endogenen Proteinen zurückführen (KRAFT et al. 1997 c). Der deutliche Abfall der Leukozytenzahl in der Gruppe WC im Verlauf des Behandlungszeitraums könnte ein Hinweis auf die antiphlogistische Wirkung des Carprofens sein, aber auch durch eine verminderte Einwanderung von Leukozyten in das Entzündungsgebiet infolge Carprofenwirkung verursacht worden sein kann (TRAEDER 1998).

5. Schlussfolgerung

Die Traumata in der Gruppe F können als homogen angesehen werden, da es sich ausschließlich um Femur- und Humerusfrakturen handelte, die hinsichtlich ihres Schmerzgrades als vergleichbar eingestuft werden dürfen. Allerdings fanden sich auch in dieser Gruppe Hunde mit zusätzlich stärkeren Traumata (Splitterfrakturen mit starkem Weichteiltrauma). In der Gruppe W handelte es sich hingegen um sehr unterschiedliche, z.T. erst operativ gesetzte Traumata, wodurch hier auch unterschiedliche präoperative Schmerzgrade vorausgesetzt werden müssen.

In dieser Studie zeigte Levomethadon in beiden Gruppen (FL und WL) eine gute Wirksamkeit während des 1. Tages. Carprofen erzielte in den Gruppen FC und WC die größte Schmerzfreiheit am 2. bis 5. Tag. Im Gegensatz dazu schnitt Buprenorphin über den gesamten Untersuchungszeitraum hinsichtlich der analgetischen Wirkung am schlechtesten auch gegenüber der Plazebogruppe ab. Statistisch deutlich zeigten sich die Ergebnisse allerdings nicht zu allen Untersuchungszeitpunkten. Eine Verbesserung der analgetischen Wirkung könnte in den Carprofengruppen möglicherweise durch die präoperative Gabe des Analgetikums und in den Opioidgruppen (Buprenorphin und Levomethadon) durch die Verkürzung des Dosierungsintervalls, durch eine intravenöse Applikation und eine Dosiserhöhung erreicht werden. Außerdem muss bei Verwendung von Buprenorphin als postoperatives Analgetikum über eine Änderung der Prämedikation, die hier mit einem reinen Opioidagonisten (Levomethadon) erfolgte, nachgedacht werden.

Die ermittelten Sedationsgrade wiesen auf eine verstärkte Sedation der mit Buprenorphin oder Levomethadon behandelten Patienten bis zum 2. Untersuchungstag hin, hatten aber für die Tiere keine Einschränkung des Allgemeinbefindens zur Folge. Dagegen hatten beide Carprofengruppen eine kürzere Nachschlafphase, was sich durch eine frühere Mobilisation der Hunde bemerkbar machte.

Die in dieser Untersuchung beschriebenen Nebenwirkungen sind als gering anzusehen und schränken eine Verwendung der untersuchten Analgetika zur postoperativen Schmerztherapie nicht ein.

Die schlechte analgetische Wirkung des Buprenorphins gegenüber den jeweiligen Plazebogruppen (FP und WP) könnte durch Fehleinschätzungen des Schmerzes verursacht worden sein. Durch die vorliegende Untersuchung wird die Schwierigkeit der Schmerzeinschätzung beim Hund deutlich. Das auffällig hysterische Verhalten der Hunde in der Gruppe FB und die Rasse- bzw. Altersstruktur (kleine Rassen und junge Hunde) der Gruppe WB sowie individuell unterschiedliche Schmerzempfindung und Schmerzäußerung könnten zu einer Fehleinschätzung durch Über- oder Unterschätzung des tatsächlich bestehenden Schmerzes geführt haben. Durch eine Überwachungsphase mit intermittierenden Untersuchungszeiten wird die Beobachtung schmerztypischer Verhaltensweisen beim Hund zusätzlich erschwert und ist möglicherweise durch eine kontinuierliche Beobachtung, z.B. durch Videoüberwachung, zu verbessern. Die präoperativ erhobenen Schmerzgrade lagen bei einzelnen Patienten teilweise so hoch, dass eine postoperative Schmerztherapie bei den vorliegenden chirurgischen Eingriffen als dringend notwendig angesehen werden muss. Das visuell analoge Schmerzbeurteilungssystem erwies sich als das sensitivste Beurteilungssystem getestet. Obwohl auch die Ergebnisse des numerischen Systems hohe Übereinstimmungen aufwiesen, konnten bei den VAS-Schmerzgraden die meisten statistisch abzusichernden Ergebnisse festgestellt werden. Mit den Schmerzindikatoren Lahmheitsgrad, nozizeptive Schwelle und Plasmaglukosewert konnte die Zuverlässigkeit des visuell analogen Systems gestützt werden. Allerdings ist aufgrund der geringeren Sensitivität dieser Schmerzindikatoren infolge geringer Anzahl statistisch zu sichernder Unterschiede zwischen den Behandlungskollektiven von einer alleinigen Verwendung dieser Schmerzindikatoren zur Schmerzbeurteilung abzuraten. Die physiologischen Parameter Herzfrequenz, Blutdruck und Atemfrequenz erwiesen sich zur Beurteilung des Schmerzes als ungeeignet, da nur tendenziell eine Übereinstimmung mit den erhobenen VAS-Schmerzgraden erzielt werden konnte, sie aber durch Angst, Stress, fremde Umgebung sowie Analgetikawirkung ebenfalls beeinflusst werden können und z.T. großen Schwankungen unterworfen waren.

6. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden randomisierten, plazebokontrollierten Blindstudie war die Überprüfung der analgetischen Wirkung und der klinischen Akzeptanz des nicht-steroidalen Antiphlogistikums Carprofen (Rimadyl®), des partiellen Opioid-Agonisten-Antagonisten Buprenorphin (Temgesic®) und des Opioid-Agonisten Levomethadon (L-Polamivet®) während eines fünftägigen postoperativen Untersuchungszeitraumes bei Hunden nach Humerus- und Femurfrakturen sowie nach Weichteiloperationen (Thorakotomien, Oberbauchoperationen).

Am Operationstag erfolgte die Applikation von Levomethadon, Buprenorphin und des Plazebos zum Zeitpunkt der Extubation und 8h nach der Extubation. An den vier Folgetagen wurden die Analgetika bzw. das Plazebo dreimal täglich subkutan verabreicht. Die Analgetika wurden in folgender Dosierung subkutan verabreicht:
Levomethadon 0,2 mg/kg KG 3 x täglich, Buprenorphin 0,05 mg/kg KG 3 x täglich.
Die Applikation von Carprofen erfolgte einmalig zum Zeitpunkt der Extubation am Operationstag mit 4mg/kg KG. Am 2. bis 5. Untersuchungstag wurde die Dosierung gedrittelt und dreimal täglich appliziert. Die Untersuchungen erfolgten präoperativ, am Tag der Operation bis zu 6,5h postoperativ sowie an den vier Folgetagen jeweils vormittags 1h nach und nachmittags 1h vor der Gabe des Analgetikums.

Anhand eines visuell analogen und numerischen Schmerzbeurteilungssystems, unter Zuhilfenahme der Schmerzindikatoren Lahmheitsgrad und mechanisch nozizeptive Schwelle konnte für Carprofen eine im Vergleich zu den anderen Analgetikagruppen, allerdings nur teilweise zur Plazebogruppe abgesicherte bessere Analgesie am 2. bis 5. Tag festgestellt werden. Eine stärkere analgetische Wirkung des Levomethadons zeichnete sich nur am 1. Tag im Vergleich zu den anderen Gruppen ab. Buprenorphin schnitt als Analgetikum über den gesamten Untersuchungszeitraum am schlechtesten, auch gegenüber der Plazebogruppe, ab.

Der als schwach gemessene postoperative Schmerz in der Plazebogruppe und die als deutlich schlechter eingestufte analgetische Wirkung von Buprenorphin deuten auf Schwierigkeiten der postoperativen Schmerzbeurteilung beim Hund hin. Durch Alters- und Gewichtsverteilung bzw. Rassezugehörigkeit und nicht zuletzt Charakterunterschiede der einzelnen Hunde ist es möglicherweise zu einer Fehleinschätzung des tatsächlich bestehenden Schmerzes gekommen. Gerade aufgrund dieser Schwierigkeiten und der Möglichkeit der Fehleinschätzung von Schmerz beim Hund sollte bei Zweifeln, ob ein Tier Schmerz empfindet oder nicht, unbedingt ein Analgetikum gegeben werden. Chirurgische Eingriffe, die beim Menschen schmerzhaft sind, können beim Tier gleichermaßen als schmerzhaft eingestuft werden, da die Entstehungsmechanismen von Schmerz dieselben sind.

Das visuell analoge System konnte im Vergleich zum numerischen System als sensitiveres Schmerzbeurteilungssystem bewertet werden. Mit den Schmerzindikatoren Lahmheitsgrad, nozizeptive Schwelle und Plasmaglukosewert konnte die Zuverlässigkeit dieses Systems bestätigt werden. Die physiologischen Parameter Plasmakortisol, Herzfrequenz, Blutdruck und Atemfrequenz erwiesen sich dagegen zur Beurteilung des Schmerzes als ungeeignet.
Die mit Carprofen behandelten Hunde zeigten in Form einer verkürzten Nachschlafphase geringere postoperative Sedationsgrade. Außerdem ergaben sich Hinweise auf eine antiinflammatorische durch weniger starken Entzündungssymptomen im Wundbereich sowie aufgrund eines schnelleren Abfalls der Gesamtleukozytenzahl.
Weder klinisch noch labordiagnostisch konnten Hinweise auf atemdepressive Effekte der Opioidanalgetika festgestellt werden. Die Verträglichkeit aller eingesetzten Analgetika hinsichtlich kardialer, renaler, hepatischer und gastrointestinaler Nebenwirkungen konnte als unbedenklich eingestuft werden.

Insgesamt zeichneten sich alle Analgetika durch eine gute klinische Verträglichkeit aus und sind somit grundsätzlich zur postoperativen Schmerztherapie geeignet, wobei jedoch Carprofen der Vorzug gegeben werden sollte. Allerdings sollte in der

unmittelbaren Phase durch eine Kombination z.B. mit Levomethadon, die antinozizeptive Effizienz verbessert werden.

In weiteren Studien muss geklärt werden, wie durch eine präoperative Schmerztherapie und eine Kombination von Analgetika bzw. durch den Einsatz von Lokalanästhetika die antinozizeptive Effizienz verbessert werden kann. Buprenorphin sollte in der direkten postoperativen Phase als Analgetikum in Kombination mit einem reinen Morphinagonisten nicht eingesetzt werden, da die analgetische Wirkung nicht ausreicht oder sogar verschlechtert wird.

7. Summary

Katja Wacker

Postoperative analgesic therapy with carprofen, levomethadon and buprenorphin: A comparative study

This randomised placebo controlled blind study examined the analgetic efficacy and clinical tolerability of the non-steroidal anti-inflammatory agent Carprofen (Rimadyl®), the partial opioid agonist-antagonist Buprenorphin (Temgesic®) and the opioid agonist Levomethadon (L-Polamivet®) in dogs following fractures of the femur and humerus as well as following tissue surgery (thoracotomy, abdominal surgery). The examination took place within a five days' postoperative period.

Levomethadon, buprenorphin and placebo were administered the day of surgery at the moment of extubation as well as 8 hours afterwards. On the following four days the analgetics and the placebo were administered subcutaneously 3 times a day at the following dosages:

Levomethadon 0,2 mg per kg body weight 3 times a day, Buprenorphin 0,05 mg per kg body weight 3 times a day.

Carprofen was given once at a dose of 4 mg per kg body weight at the moment of extubation. The following days (2nd to 5th day) it was administered three times a day 1,33 mg per kg body weight.

The dogs were examined preoperatively and postoperatively on an hourly schedule up to 6 hours following the surgery. The following four days examinations took place in the morning one hour following and in the afternoon one hour prior to drug administration.

Using a visual-analog and a numeric pain-scoring-system, including the pain indications degree of lameness and mechanical-nociceptive threshold of pain, the analgesic effect of Carprofen at the days 1 - 5 after the operation seemed to be stronger when compared to the other analgesics.

A stronger analgesic effect of levomethadon was only apparent during the first postoperative day, whilst the analgesic effect of buprenorphin, even compared to the placebo, was the weakest.

The postoperative pain which was measured as low in the placebo group and the analgetic effect of buprenorphin which was graded significantly lower hint at difficulties in the postoperative assessment of pain in the dog. Age and weight distribution respectively breed as well as differences in character of the respective dogs may have led to misjudgement of the pain actually present. Especially based on these difficulties and the possibility of misjudgement of pain in the dog, it is absolutely necessary to apply an analgesic if there is doubt whether the animal might be experiencing pain. Surgical procedures which are painful in humans can be expected to be similarily painful in animals since the mechanism of pain is the same.

The visual-analog pain-scoring-system was shown to be more sensitive than the numeric system, since degree of lameness, mechanical-nociceptive threshold of pain and degree of plasma glucose proved its reliability, while the physiological parameters heart rate, blood pressure and respiratory rate had no validity concerning pain assessment.

Those dogs treated with carprofen showed a lower degree of sedation in exhibiting a decrease in time of postoperative sleeping phase. Moreover, there were some signs of an anti-inflammatory effect including less stronger symptoms of inflammation in the surgery site as well as due to a more rapid decrease in leucocyte number.

There was no evidence of respiratory depressant effect by opioid analgesics, neither clinically nor based on laboratory test results. The tolerability of all analgesics used regarding cardiac, renal, hepatic or gastrointestinal side effects could be classified as safe.

The analgesics showed an overall good clinical tolerance and are, therefore, generally suitable for postoperative pain management. However, Carprofen should be preferred. Nevertheless, during the acute phase, the antinoziceptive efficacy should be enhanced by a combination with e.g. levomethadon.

Further studies are necessary in order to clarify how the antinoziceptive efficacy can be improved through postoperative pain management and a combination of analgesics respectively the use of local anaesthetics.

Following a pure μ-agonisten, buprenorphin should not be used as an analgesic in the direct postoperative phase, since the analgesic effect is possibly antagonized partly and may, therefore, also be reduced.

8. Literaturverzeichnis

ABBOTT, F.V., K.B.J. FRANKLIN u. R.F. WESTBROOK (1995):
The formalin test: scoring properties of the first and second phases of the pain response in rats.
Pain 60, 91 – 102

AITKENHEAD, A. R. (1989):
Analgesia and sedation in intensive care.
Br. J. Anaesth. 63, 196 - 206

AKARASEREENONT P., J.A. MITCHELL und C. THIEMERMANN (1994):
Relative potency of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of cyclooxygenase-1 or cyclooxygenase-2.
Br. J. Pharmacol. 122 , 183

ANAND, K.J.S., D. PHIL u. P.R. HICKEY (1992):
Halothan – morphine compared with high – dose sufentanil for anesthesia and postoperative analgesia in neonatal cardiac surgery.
New Engl. J. Med. 326, 1 - 9

BAILEY, P.L. (1993):
Opioids in operative anesthesia.
In: Herz, A. (Hrsg.): Opioids II.
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, S. 745 - 761

BAILEY, P.L. u. T.H. STANLEY (1994):
Intravenous opioid anesthetics.
In: Miller, R.D. (Hrsg.): Anesthesia Vol. 1
Churchill Livingstone, New York, NY, S. 291 – 387

BATEMAN, K.E., P.A. CATTON, P.W. PENNOCK u. S.A. KRUTH (1994):
Radiation therapy for the palliation of advanced cancer in dogs.
J. Vet. Intern. Med. 8, 394 - 399

BEDNARSKY, R.M. (1989):
Anesthesia and pain control.
Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 19, 1223 – 1238

BENSON, G.J. u. W. I. TRANQUILLI (1992):
Advantages and guidelines for using agonist-antagonist opioid analgesics.
Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 22, 363 - 365

BENTON, H.P., P.B. VASSEUR, G.A. BRODERICK-VILLA u. M. KOOLPE (1997):
Effect of carprofen on sulphated glycosaminoglycan metabolism, protein synthesis, and prostaglandin release by cultured osteoarthritic canine chondrozytes.
Am. J. Vet. Res. 58, 286 – 292

BOELSTERLI, U.A., H.J. ZIMMERMAN, A. KRETZ-ROMMEL (1995):
Idiosyncratic liver toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: molecular mechanisms and pathology.
Crit. Rev. Toxicol. 25, 207 – 235

BROCK, N. (1995):
Treating moderate and severe pain in small animals.
Can. Vet. J. 36, 658 - 660

BRODBELT, D.C., P.M. TAYLOR u. G.W. STANWAY (1997):
A comparison of preoperative morphin and buprenorphin for postoperative analgesia for arthrotomy in dogs.
J. Vet. Pharmacol. Therap. 20, 284 –289

CEUPPENS, J.L. M.A. RODRIGUEZ u. J.S. GOODWIN (1982):
Non-steroidal anti-inflammatory agents inhibit the synthesis of IgM rheumatoid factor in vivo.
Lancet 1, 528 – 530

CHAMBERS, J.P., A. LIVINGSTON u. A.E. WATERMAN (1990):
A device for testing nociceptive thresholds on horses.
J. Assoc. Vet. Anaesth. 17, 42 – 44

CHERNY, N.I. u. R.K. PORTENOZ (1994):
The management of cancer pain.
CA Cancer J. Clin. 44, 263 - 303

CLARK, M.S., J.E. LINDENMUTH, L.M SILVERSTONE u. G.E. FRYER (1989):
A double-blind single-dose evaluation of the relative analgesic efficacy and safety of carprofen in the treatment of postoperative pain after oral surgery.
Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. 68, 273 – 278

CLIVE, D.M. u. J.S. STOFF (1984):
Renal syndromes associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs.
N. Engl. J. Med. 310, 563 - 572

CONZEMIUS, M.G., D.J. BROCKMANN, L.G. KING u. S.Z. PERKOWSKI (1994):
Analgesia in dogs after intercostal thoracotomy: a clinical trial comparing intravenous buprenorphin and interpleural bupivacaine.
Vet. Surg. 23, 291 – 298

CONZEMIUS, M.G., C.M. HILL, J.L. SAMMARCO u. S.Z. PERKOWSKI (1997):
Correlation between subjective and objective measures used to determine severity of postoperative pain in dogs.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 11, 1619 - 1622

COX, K.R. u. D. RIEDESEL (1997):
Evaluation of femoral nerve blockade for postoperative analgesia in dogs undergoing stifle arthrotomy.
Vet. Comp. Orthop. Traumatol. 10, 37 – 44

CRANE, S.W. (1987):
Perioperative analgesia: a surgeon´s perspective.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 191, 1254 – 1257

CRIBB, P.H. (1992):
Precautions with using antiprostaglandins.
Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 22, 370 – 374

DAY, T.K., W.T. PEPPER, T.A. TOBIAS, A.F. FLYNN u. K.M. CLARKE (1995):
Comparison of intra-articular and epidural morphine for analgesia following stifle arthrotomy in dogs.
Vet. Surg. 24, 522 – 530

DODMAN, N.H. (1992):
Advantages and guidelines for using antiprostaglandins.
Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 22, 367 – 369

DODMAN, N.H., G.H. CLARK, M.H. COURT, L.L. FIKES u. R.J. BOURDRIEAU (1992):
Epidural opioid administration for postoperative pain relief in the dog.
In: Short, C.E. (Hrsg.): Animal pain. Verlag Churchill Livingstone, New York
S. 274 - 277

DOMBROMYLSKYJ , P. (1993):
The pharmacokinetics of methadone during the perioperative period in dogs.
J. Vet. Anaesth. 20, 45

DUKE, T., C.L. CULLEN u. J.D. FOWLER (1998):
Anesthesia case of the month.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 212, 649 – 650

DUNCAN, B. u. X. LASCELLES (2001):
Klinische Pharmakologie analgetischer Wirkstoffe.
In: Hellebrekers, L.J. (Hrsg.): Schmerz und Schmerztherapie beim Tier. Schlütersche Verlag, Utrecht, S. 61 - 82

FAGELLA, A.M. (1997):
Management of pain in the critically ill patient.
Semin. Vet. Med. Surg. (Small Anim.) 12, 115 – 121

FIRTH, A.M. u. S.L. HALDANE (1999):
Development of a scale to evaluate postoperative pain in dogs.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 5, 651 - 659

FLECKNELL, P.A. u. J.H. LILES (1990):
Assessment of the analgesic action of opioid agonist-antagonists in the rabbit.
J. Assoc. Vet. Anaesth. 17, 24 – 29

FLECKNELL, P.A. (1991):
Post-operative analgesia in rabbits and rodents.
Lab. Anim. 10, 34 - 37

FLECKNELL, P.A. (1994):
Advances in the assessement and alleviation of pain in laboratory and domestic animals.
J. Vet. Anaesth. 21, 98 - 105

FOLEY, K.M. (1993):
Opioid analgesics in clinical pain management.
In: Herz, A. (Hrsg.): Opioids II.
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, S. 697 – 743

FORSYTH, S.F., W.G. GUILFORD, S.J. HASLETT u. J. GODFREY (1998):
Endoscopy of the gastroduodenal mucosa after carprofen, meloxicam and ketoprofen administration in dogs.
J. Small Anim. Prac. 39, 421 – 424

FOX ST.M. u. SP.A. JOHNSTON (1997):
Use of carprofen for the treatment of pain and inflammation in dogs.
J. Am. Vet. med. Assoc. 210, 1493 – 1498

FRAYN, K.N. (1986):
Hormonal control of metabolism in trauma and sepsis.
Clin. Endo. 24, 577 – 599

FREY, H.-H. u. B. RIEH (1981):
Pharmacokinetics of narproxen in the dog.
Am. J. Vet. Res. 42, 1615 – 1617

FREY, H.-H., R. SCHULZ u. E. WERNER (1996):
Pharmakologie des Zentralnervensystems (ZNS):
4.7. Analgetika.
In: Frey, H.-H. u. W. Löscher (Hrsg.):
Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin.
Verlag Enke, Stuttgart, S. 184 - 203

FRÖLICH, J.C. (1996):
Analgetika-Antipyretika.
In: Frölich, J.C. u. Kirch W. (Hrsg.): Praktische Arzneitherapie. Verlag Fischer, Stuttgart, Jena, S. 411 – 426

FRÖHLICH, J.C., F. JEUNET, G.KUNOVITS u. H.J. SCHOLZ (1984):
Wirkung von Indometacin und Carprofen auf die gastrale Prostaglandin-Biosynthese.
Arzneim. Forsch. 34, 1783 – 1785

GARRETT, E.R. u. V.R. CHANDRAN (1985):
Pharmacokinetics of morphin and its surrogates VI: Bioanalysis, solvolysis kinetics, solubility, pK`a values, and protein binding of buprenorphin.
J. Pharm. Sci. 74, 515 - 524

GARRETT, E.R. u. V.R. CHANDRAN (1990):
Pharmacokinetics of morphin and its surrogates X: Analyses and pharmacokinetics of buprenorphin in dogs.
Biopharm. Drug Dispos. 11, 311 – 350

GAUT, Z.N., H. BARUTH, L.O. RANDALL, C. ASHLEY u. J.R. Paulsrud (1975):
Stereoisomeric relationships among anti-inflammatory activity, inhibition of platelet aggregation and inhibition of prostaglandin synthetase.
Prostagland. 10, 59 – 66

GILROY, B.A. (1992):
Präanästhetische Untersuchung und Beurteilung des Patienten.
In: Paddleford, R.R. u. W. Erhardt (Hrsg.): Anästhesie bei Kleintieren.
Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, S. 3 - 15

GODDARD, P.J., Y.-C. J. KAO u. L.M. LICHTENBERGER (1990):
Luminal surface hydrophobicity of canine gastric mucosa is dependent on a surface mucous gel.
Gastroenterology 98, 361 – 370

GOURLAY, G.K., P. R. WILSON u. C.J. GLYNN (1982) :
Pharmacodynamics and pharmacokinetics of methadone during the perioperative period.
Anesth. 57, 458 - 467

GRIMM, K.A., W.J. TRANQUILLI, J.C. THURMON u. G.J. BENSON (2000):
Duration of nonresponse to noxious stimulation after intramuscular administration of butorphanol, medetomidine, or a butorphanol-medetomidine combination during isofluran administration in dogs.
Am. J. Vet. Res. 1, 42 – 46

GRISNEAUX, E., P. PIBAROT, J. DUPUIS u. D. BLAIS (1997) :
A comparison of the administration of ketoprofen and carprofen preoperatively in the treatment of postoperative pain in dogs.
In: 6th Int. Congr. Vet. Anaesth., Thessaloniki 1997. Proc., S. 109

GRISNEAUX, E., P. PIBAROT, J. DUPUIS u. D. BLAIS (1999) :
Comparison of ketoprofen and carprofen administered prior to orthopedic surgery for control of postoperative pain in dogs.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 215, 1105 - 1110

HABERSTROH, J. (1993):
Perioperatives anästhesiologisches Management beim polytraumatisierten Patienten Hund und Katze.
Tierärztl. Prax. 21, 329 - 337

HANSEN, B. (1992):
Analgesics in cardiac surgical and intensive care patients.
In: Kirk, R.W. und J. D. Bonagura (Hrsg.): Current Veterinary Therapy, Small Animal Practice XI. W.B. Saunders, Philadelphia, S. 82 - 87

HANSEN, B.D. (1994):
Analgesic therapy.
Comp. Cont. Educ. 16, 868 – 875

HANSEN, B.D. (1997):
Through a glass darkly: using behavior to assess pain.
Sem. Vet. Med. 12, 61 - 74

HANSEN, B.D. u. E. HARDIE (1993):
Prescription and use of analgesics in dogs and cats in a veterinary teaching hospital: 258 cases (1983 – 1989).
J. Am. Vet. Med. Assoc. 9, 1485 – 1494

HANSEN, B.D., E.M. HARDIE u. G.S. CARROLL (1997):
Physiological measurements after ovariohysterectomy in dogs: what´s normal ?
Appl. Anim. Beh. Sci. 51, 101 - 109

HARDIE, E.M., B.D. HANSEN u. G.S. CARROLL (1997):
Behavior after ovariohysterectomy in the dog: what´s normal?.
Appl. Anim. Beh. Sci. 51, 111 - 128

HARDIE, E.M. (2001):
Erkennen des Schmerzverhaltens bei Tieren.
In: Hellebrekers, L.J. (Hrsg.): Schmerz und Schmerztherapie beim Tier. Schlütersche Verlag, Utrecht, S. 39 - 51

HART, B.L. u. M.F. MILLER (1985):
Behavioral profiles of dog breeds.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 186, 1175 – 1180

HASKINS, S.C. (1992):
Die Überwachung des anästhesierten Patienten.
In: Paddleford R.R. u. W. Erhardt (Hrsg.): Anästhesie bei Kleintieren. Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, S. 157 – 188

HASKINS, S.C. u. J. HABERSTROH (1992):
Kontrollierte Beatmung und Beatmungsgeräte.
In: Paddleford R.R. u. W. Erhardt (Hrsg.): Anästhesie bei Kleintieren. Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, S. 129 - 153

HELLEBREKERS, L.J. (2001 a):
Praktische Analgesie bei Kaniden.
In: Hellebrekers, L.J. (Hrsg.): Schmerz und Schmerztherapie beim Tier. Schlütersche Verlag, Utrecht, S. 83 - 91

HELLEBREKERS, L.J. (2001 b):
Pathophysiologie des Schmerzes bei Tieren und die Konsequenz für eine analgetische Therapie.
In: Hellebrekers, L.J. (Hrsg.): Schmerz und Schmerztherapie beim Tier. Schlütersche Verlag, Utrecht, S. 53 - 60

HELLYER, P.W. (1997):
Management of acute and surgical pain.
Sem. Vet. Med. Surg. (Small Anim.) 12, 106 – 114

HELLYER, P.W. u. J.S. GAYNOR (1998):
Acute postsurgical pain in dogs and cats.
Compend. contin. Educ. Pract. Vet. 20, 140 – 153

HENDRIX, P.K., M.R. RAFFE, E.P. ROBINSON, L.J. FELICE u. H. RANDALL (1996) :
Epidural administration of bupivacaine, morphin, or their combination for postoperative analgesia in dogs.
J. Am Vet. Med. Assoc. 209, 598 - 607

HENDRIX, P.K. u. B. HANSEN (2000) :
Acute pain management.
In: Bonagura, J.D. (Hrsg.): Kirk´s current veterinary therapy XIII small animal practice. W.B. Saunders company, Philadelphia, S. 57 – 61

HENKE, J. u. W. EHRHARDT (2001 a):
Welche Analgetika stehen zur Verfügung ?
In: Henke, J. u. W. Erhardt (Hrsg.): Schmerzmanagement bei Klein- und Heimtieren. Enke Verlag, Stuttgart, S. 32 – 66

HENKE, J. u. W. EHRHARDT (2001 b):
Wie entsteht Schmerz?
In: Henke, J. u. W. Erhardt (Hrsg.): Schmerzmanagement bei Klein- und Heimtieren. Enke Verlag, Stuttgart, S. 11 - 21

HENKE, J. u. W. EHRHARDT (2001 c):
Das Problem Schmerz.
In: Henke, J. u. W. Erhardt (Hrsg.): Schmerzmanagement bei Klein- und Heimtieren. Enke Verlag, Stuttgart, S. 1 - 6

HENKE, J. u. W. EHRHARDT (2001 d):
Indikation für eine Schmerzbehandlung
In: Henke, J. u. W. Erhardt (Hrsg.): Schmerzmanagement bei Klein- und Heimtieren. Enke Verlag, Stuttgart, S. 101 - 116

HOLTON, L.L., E.M. SCOTT, A.M. NOLAN, J. REID, E. WELSH u. D. FLAHERTY (1998):
Comparison of three methods used for assessment of pain in dogs.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 1, 61 - 66

HOLTSINGER, R. H., R.B. PARKER, B.S. BEALE u. R.L FRIEDMAN (1992):
The therapeutic efficacy of carprofen (Rimadyl-V™) in 209 cases of canine degenerative joint disease.
Vet. Comp. Orthop. Traumatol. 5, 140 – 144

HOPE, W.C. u. A.F. WELTON (1983):
Comparison of nonsteroidal anti-inflammatory drugs as inhibitors of phospholipase A_2.
Fed. Am. Soc. Exp. Biol., Fed. Proc. 42, 875

HUBBELL J.A. u. W.W. MUIR (1996):
Evaluation of a survey of the diplomats of the American College of laboratory animal medicine on use of analgesic agents in animals uses in biomedical research.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 209, 918 - 921

ILLES, P., I. JURNA, V. KAEVER u. K. RESCH (1996) :
Analgetika und Antiphlogistika. Schmerzbekämpfung und antirheumatische Therapie:
In: Forth, W., D. Henschler, W. Rummel u. K. Starke (Hrsg.):
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.
7. Aufl., Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, S. 201 – 225

IWAKAWA, S., T. SUGANUMA, S.-F. LEE, H. SPAHN, L.Z. BENET u. E. T. LIN (1988):
Direct determination of diastereomeric carprofen glucuronides in human plasma and urine and preliminary measurements of stereoselective metabolic and renal elimination after oral administration of carprofen in man.
Drug Metab. Dispos. 17, 414 - 419

JACOBSON, J.D., C.J. MC GRATH, E.P SMITH (1994):
Cardiorespiratory effects of four opioid-tranquilizer combinations in dogs.
Vet. Surg. 23, 299 – 306

JAGE, J. (1989):
Methadon – Pharmakokinetik und Pharmakodynamik eines Opiates.
Anaesth. 38, 159 – 166

JAGE, J. (1990):
Wirkungen und Nebenwirkungen von Methadon.
Dtsch. Med. Wochenschr. 115, 552 - 555

JAGE, J. (1997):
Opiate.
In: Jage, J. (Hrsg.): Schmerz nach Operationen – Ein Leitfaden zur Therapie, wiss. Verlagsgesellschaft mbH, 214 - 241

JAGE, J. u. H. HARTJE (1997):
Postoperative Schmerztherapie Teil I und II.
Anaesthesist 46, 65 – 77; 161 – 173

JENKINS, W.L. (1987):
Pharmacologic aspects of analgesic drugs in animals: An overview.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 191, 1231 - 1240

JOHNSON, M.J. (1991):
The veterinarian´s responsibility: Assessing and amaging acute pain in dogs and cats. Part I, II.
Compend. Contin. Educ. Pract. Vet. 13, 804 – 807, 911 – 916; 921

JOHNSON, C.B., P.M. TAYLOR, S.S. YOUNG u. J.C. BREARLEY (1993):
Postoperative analgesia using phenylbutazon, flunixin or carprofen in horses.
Vet. Rec. 133, 336 – 338

JOHNSTON, SP.A. u. ST. C. BUDSBERG (1997):
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids for the management of canine osteoarthritis.
Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 27, 841 – 862

JONES, R.D., E. BAYNES u. C.T. NIMITZ (1992) :
Nonsteroidal anti-inflammatory drug toxicoses in dogs and cats: 240 cases (1989 – 1990).
J. Vet. Med. Assoc. 201, 475 – 477

JOYCE, G.R.B., D.W. ZUTSHI, V. HRUBES u. R.M. MASON (1975)
Comparison of fixed interval and visual analogue scales for rating chronic pain.
Europ. J. Clin. Pharmacol. 8, 415 – 420

KARAS, A.Z. (1999):
Sedation and chemical restraint in the dog and cat.
Clin. Tech. Small Anim. Pract. 14, 15 –26

KATZ, J., M. JACKSON u. B. KAVANAGH (1996):
Acute pain after thoracic surgery predicts longterm post-thoracotomy pain.
Clin. J. Pain 12, 50 – 55

KAUFFMAN, G. (1989) :
Aspirin-induces gastric mucosal injury: Lessons learned from animal models.
Gastroenterology 96, 606 - 614

KEHLET, H. (1989):
Surgical stress: the role of pain and analgesia.
Br. J. Anaesth. 63, 189 - 195

KIRBY, R. E. RUDLOFF u. W. WILSON (2000):
Cats are not dogs in critical care.
In: Bonagura, J.D. (Hrsg.):
Kirk´s Current Veterinary Therapy XIII. Small Animal Practice.
Verlag W.B. Saunder´s, Philadelphia, London, S. 99 - 104

KLEINKNECHT, D. (1993):
Diseases of the kidney caused by nonsteroidal antiinflammatory drugs.
In: Stewart, J.H. (Hrsg.): Analgesic and NSAID-induced kidney diseases, Oxford University Press, Oxford, S. 160 - 179

KLEMM, W.R. (1998):
Letters to the editor, assessing pain in dogs.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 6, 795

KORE, A.M. (1990):
Toxicology of nonsteroidal antiinflammatory drugs.
Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 20, 419 - 430

KRAMER, S., I. NOLTE, J. ALBRECHT, A. KLEIN, L. BUSSE u.
SP. FARLOPOULOS (1998) :
Schmerztherapie bei Hund und Katze – klinische Erfahrung mit Buprenorphin (Temgesic ®).
Berl. Münch. Tierärztl. Wochenschr. 111, 285 - 290

KRAFT, W., U.M. DÜRR, H. BOSTEDT u. K. HEINRITZI (1997 a):
Klinische Endokrinologie.
In: Kraft. W. u. U.M. Dürr (Hrsg.):
Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin.
4. Aufl., Verlag Schattauer, Stuttgart, New York, S. 210 - 231

KRAFT, W., U.M. DÜRR, H. BOSTEDT u. K. HEINRITZI (1997 b):
Leber.
In: Kraft. W. u. U.M. Dürr (Hrsg.):
Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin.
4. Aufl., Verlag Schattauer, Stuttgart, New York, S. 112 – 132

KRAFT, W., U.M. DÜRR, H. BOSTEDT u. K. HEINRITZI (1997 c):
Hämatologie
In: Kraft. W. u. U.M. Dürr (Hrsg.):
Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin.
4. Aufl., Verlag Schattauer, Stuttgart, New York, S. 43 - 77

LAMONT, L.A., W. J. TRANQUILLI u. K.A. GRIMM (2000) :
Physiology of pain.
Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 30, 703 - 728

LASCELLES, B.D.X., S.J. BUTTERWORTH u. A.E. WATERMAN (1994):
Postoperative analgesic and sedative effects of carprofen and pethidine in dogs.
Vet. Rec. 134, 187 – 191

LASCELLES , B.D.X., P. CRIPPS, S. MIRCHANDANI u. A.E. WATERMAN (1995):
Carprofen as an analgesic for postoperative pain in cats: Dose titration and assessment of efficacy in comparison to pethidine hydrochloride.
J. Small Anim. Pract. 36, 535 - 541

LASCELLES , B.D.X. u. A. WATERMAN (1997):
Anlagesia in cats.
In Practice. 19, 203 - 213

LASCELLES , D., A., P.J. CRIPPS, A. JONES u. A.E. WATERMAN-PEARSON (1998) :
Efficacy and kinetics of carprofen, administered preoperatively or postoperatively, for prevention of pain in dogs undergoing ovariohysterektomie.
Vet. Surg. 27, 568 - 582

LEES, P., S. A. MAY u. Q.A. McKELLAR (1991):
Pharmacology and therapeutics of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the dog and cat: 1. General pharmacology.
J. Small Anim. Pract. 32, 183 – 193

LEHMANN, K.A., U. REICHLING u. R. WITZ (1988):
Influence of naloxone on the postoperative analgesic and respiratory effects of buprenorphin.
Eur. J. Clin. Pharmacol. 34, 3434 – 352

LEHMANN, K.A., M. ABU-SHIBIKA u. HORRICHS-HAERMEYER (1990) :
Postoperative Schmerztherapie mit l-Methadon und Metamizol.
Eine randomisierte Untersuchung im Rahmen der intravenösen On-Demand Analgesie.
Anasth. Intensivther. Notfallmed. 25, 152 - 159

LEY, S.J., A.E. WATERMAN u. A. LIVINGSTON (1996):
Measurement of mechanical thresholds, plasma cortisol and catecholamines in control and lame cattle: A preliminary study.
Res. Vet. Sci. 61, 172 – 173

LILES, J.H. u. P.A. FLECKNELL (1993) :
The effects of surgical stimulus on the rat and the influence of analgesic treatment.
Br. Vet. J. 149, 515 - 525

LIVINGSTON, A. (2000) :
Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs
Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 30, 773 – 781

LÖSCHER, W. (1999) :
Pharmaka mit Wirkung auf das Zentralnervensystem.
In : Löscher, W., F.R. Ungemach u. R. Kroker:
Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren.
4. Auflage, Parey Buchverlag, Berlin, S. 67 - 117

LUTZ, L.J. u. T.J. LAMER (1990) :
Management of postoperative pain: Review of current.
Mayo. Clin. Proc. 65, 584

MANNE, S.L., P.B. JACOBSON, W.H. REDD (1992):
Assessment of acute pediatric pain: do child self-report, parent ratings and nurse ratings measure the same phenomenon ?
Pain 48, 45 – 52

MARTINEZ, E.A., S.M. HARTSFIELD, L.D. MELENDEZ, N.S. MATTHEWS u. M.R. SLATER (1997):
Cardiovascular effects of buprenorphin in anesthetized dogs.
Am. J. Vet. Res. 58, 1280 - 1284

MATHER, L. E. u. G. K. GOURLY (1984):
The biotransformation of opioids.
In: Nimmo, W.S. u. G. Smith (Hrsg.): Opioid Aonist/Antagonist Drugs in clinical practice.
Exerpta Medica Verlag, Amsterdam Geneva, Hongkong, S. 113 - 250

MATHEWS, K.A. (1996):
Nonsteroidal anti-inflammatory analgesics in pain management in dogs and cats.
Can. Vet. J. 37, 539 – 543

MATHEWS, K.A. (1997):
Non-steroidal anti-inflammatory analgesics for acute pain management in dogs and cats.
Vet. Comp. Orthop. Traumatol. 10, 122 – 129

MATHEWS, K.A. (2000):
Pain assessment and general approach to management.
Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 30, 729 - 752

McKELLAR, Q.A., T. PEARSON, J.A. BOGAN, E.A. GALBRAITH, P. LEES, B. LUDWIG u. M.P. TIBERGHIEN (1990):
Pharmacokinetics, tolerance and serum thromboxane inhibition of carprofen in the dog.
J. Small Anim. Pract. 31, 443 – 448

McKELLAR, Q.A., P. DELATOUR u. P. LEES (1994):
Stereospecific pharmacodynamics and pharmacokinetics of carprofen in the dog.
J. Vet. Pharmacol. Therap. 17, 447 - 454

McLAUGHLIN, R. (2000)
Mangement of chronic osteoarthritic pain.
Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 30, 933 - 949

McPHAIL, M., R. LAPPIN, D.J. MEYER, S.G. SMITH, C.R.L. WEBSTER u. P.J. ARMSTRONG (1998):
Hepatocellular toxicosis associated with administration of carprofen in 21 dogs.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 12, 1895 – 1901

McQUAY, H.J. (1991):
Opioid clinical pharmacology and routes of administration.
Br. Med. Bull. 47, 703 – 717

MEYER-LINDENBERG, A., A. WESTHOFF, P. WOHLSEIN u. I. NOLTE (1996):
Wertigkeit diagnostischer Verfahren zur Nierenfunktionsprüfung bei der Katze.
Tierärztl. Prax. 24, 395 - 401

MEYER-LINDENBERG, A., A. WESTHOFF, P. WOHLSEIN, J. POHLENZ u. I. NOLTE (1998):
Die Messung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) nach Jodkontrastmittelgabe mit dem Renalyzer PRX90 bei gesunden und nierenkranken Katzen.
Berl. Münch. tierärztl. Wochenschr. 111, 344 - 351

MIESCHER, P.A. (1986):
Blood dyscrasias secondary to nonsteroidal antiinflammatory drugs.
Med. Toxicol, 1, 57 – 70

MISRA, A.L., R. BLOCH, N. L. VADLAMANI u. S.J. MULE (1974):
Physiological disposition and biotransformation of levo-Methadone-1-^{3}H in the dog.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 188, 34 – 44

MITCHELL, J.A., P. AKARASEREENONT, C. THIEMERMANN, R.J. FLOWER u. J.R. VANE (1993):
Selektivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase.
Proc. Nat. Acad. Sci. 90, 11693 - 11697

MÖLLENHOFF, A. (2001):
Klinische placebokontrollierte Blindstudie zur postoperativen Schmerztherapie bei Katzen mit Carprofen, Levomethadon und Buprenorphin.
Hannover, Tierärztliche Hochschule, Klinik für kleine Haustiere, Diss.

MURRAY, M.J. (1990):
Pain problems in the ICU.
Crit. Care Clin. 6, 235 - 253

MURRIN, K.R. u. M. ROSEN (1985):
Pain measurement.
In: Smith, G. u. B.G. Covino (Hrsg.): Acute pain. Butterworths, London, S. 104 – 132

NOLAN, A. u. J. REID (1993):
Comparison of the postoperative analgesic and sedative effects of carprofen and papavertum in the dog.
Vet. Rec. 133, 240 – 242

O´BRIEN, W.M u. G.F. BAGBY (1987):
Carprofen a new nonsteroidal anti-inflammatory drug.
Pharmacotherapy 7, 16 - 24

OTTO, K. (2001 a):
Schmerztherapie.
In: Otto, K. (Hrsg.): Schmerztherapie bei Klein-, Heim- und Versuchstieren. Verlag Parey, Berlin, S. 51 – 87

OTTO, K. (2001 b):
Pathophysiologische Mechanismen von Schmerz und Gewebeschädigung.
In: Otto, K. (Hrsg.): Schmerztherapie bei Klein-, Heim- und Versuchstieren. Verlag Parey, Berlin, S. 19 - 32

PADDLEFORD, R.R. (1972):
Preanesthetic Medication in the dog and cat.
J. Am. Anim. Hosp. Assoc. 8, 340 - 345

PAPICH, M.G. (1997):
Principles of analgesics drug therapy.
Sem. Vet. Med. Surg. (Small Anim.) 12, 80 - 93

PAPICH, M.G (2000):
Pharmacologic considerations for opiate analgesics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs.
Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 30, 815 – 837

PASCOE, P.J (1992) :
The case of routine use of analgesics.
Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 22, 357 – 359

PASCOE, P.J. u. D.H. DYSON (1993):
Analgesia after lateral thoracotomy in dogs. Epidural morphin vs. intercostal bupivacaine.
Vet. Surg. 22, 141 - 147

PASCOE, P.J. (2000):
Opioid analgesics.
Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 30, 757 - 772

PEDERSEN, J.E., B.CHRAEMMER-JORGENSEN, J.F. SCHMIDT u. A. RISBO (1986):
Peroperative buprenorphin: Do high dosages shorten analgesia postoperatively ?
Acta. Anaesth. Scand. 30, 660 – 663

PELLETIER, J.P., D. LAJEUNESSE, D.V. JOVANOVIC, V. LASCAU-COMAN, F.C. JOLICOEUR, G. HILAL, J.C. FERNADES, J. MARTEL-PELLETIER (2000):
Carprofen simultaneously reduces progression of morphological changes in cartilage and subchondral bone in experimental dog osteoarthritis.
J. Rheumatol. 27, 2893 – 2902

PIBAROT, P., J. DUPUIS, E. GRISNEAUX, S. CUVELLIEZ, J. PLANTE, G. BEAUREGARD, N.H. BONNEAU, J. BOUFFARD, D. BLAIS (1997) :
Comparison of ketoprofen, oxymorphone hydrochlorid, and butorphanol in the treatment of postoperative pain in dogs.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 4, 438 - 444

PIERCY, A.D. (1985):
Use of buprenorphin.
Vet. Rec. 117, 256

PLOTNIKOFF, N.P. (1985):
Enkephalins: Immunmodulators.
Fed. Proc. 44, 118 – 122

POPILSKI, S., D. JORDAN, L. LAURENT, D. KOHN u. P. DNILO (1997):
Comparison of ketorolac and oxymorphon on postoperative pain relief and neuroendocrine response in dogs.
In: 6th Int. Congr. Vet. Anaesth., Thessaloniki 1997. Proc., S. 107

PORRECA, F. u. T. F. BURKS (1993):
Supraspinal opioid receptors in antinociception.
In: Herz, A. (Hrsg.): Opioids II.
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, S. 21 - 51

PORTENOY, R.K. (1992):
Cancer pain: pathophysiology and syndromes.
Lancet 339, 1026 - 1031

POULSEN-NAUTRUP, B. u. C. JUSTUS (1999) :
Einfluß verschiedener nicht-steroidaler Antiphlogistika auf die Thromboxan B_2-Synthese sowie auf die renale Natriumausscheidung und das Harnvolumen beim Hund.
Kleintierprax. 44, 281 – 290

PRIYMENKO N., F. GARNIER, J.-P. FERRE, P. DELATOUR u. P.-L. TOUTAIN (1998):
Enantioselectivity of the enterohepatic recycling of carprofen in the dog.
Drug Metab. Dispos. 26, 170 – 176

PYBENDOP, B. u. J. VERSTEGEN (1994):
A comparison of the sedative and analgesic effects of buprenorphin in combination with acepromazine, midazolam or medetomidin in dogs.
J. Vet. Anaesth. 21, 15 – 20

RAFFE, M.R. (1988):
Management of pain in the traumatized animal.
Sem. Vet. Med. Surg. (Small Anim.) 3, 210 - 215

RAFFE, M.R. (1992):
Precautions when using opioid agonist-antagonist analgesics.
Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 22, 365 - 366

RAFFE, M.R. (1997):
Recent advances in our understanding of pain: How should they affect management.
Sem. Vet. Med. Surg. (Small Anim.) 12, 75 – 79

RANDALL, L.O. u. H. BARUTH (1976):
Analgesic and anti-inflammatory activity of 6-chloro-alpha-methyl-carbazol-2-acetic-acid (C-5720).
Arch. Int. Pharmacodyn. 220, 94 - 114

REID, J. u. A.M. NOLAN (1991):
A comparison of the postoperative analgesic and sedative effects of flunixin and papavertum in the dog.
J. Small Anim. Pract. 32, 603 - 608

RICKETTS, A.P., K.M. LUNDY u. A.B. SEIBEL (1998):
Evaluation of selective inhibition of canine cyclooxygenase 1 and 2 by carprofen and other nonsteroidal ant-inflammatory drugs.
Am. J. Vet. Res. 59, 1441 – 1446

ROBINSON, E.P., A.M. FAGELLA, D.P. HENRY u. W.L. RUSSELL (1988):
Comparison of histamin release induced by morphin and oxymorphon administration in dogs.
Am. J. Vet. Res. 49, 1699 – 1701

ROSE, U. u. Z. ATTAR (1992):
Interpleurales Bupivacain und parenterales Opioid zur postoperativen Analgesie.
Anaesth. 41, 53 – 57

RUBIN, S.I. (1986):
Nonsteroidal antiinflammatory drugs, prostaglandins, and the kidney.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 188, 1065 – 1068

RUBIO, E.S., R. SEAWALL, R. POCELINKO, B. DEBARBIERI, W. BENZ, L.BERGER, L. MORGAN, J.PAO, T.H. WILLIAMS u. B. KOECHLIN (1980):
Metabolism of carprofen, a nonsteroidal anti-inflammatory agent, in rats, dogs, and humans.
J. Pharm. Sci. 69, 1245 – 1253

RUTBERG, H., E. HAKANSON, B. ANDERBERG, J. JORFELDT, J. MARTENSSON u. B. SCHILDT (1984):
Effects of the extradural administration of morphin, or bupivacaine, on the endocrine response to upper abdominal surgery.
Br. J. Anaesth. 56, 233 - 238

SACKMANN, J.E. (1991):
Pain. part II. Control of pain in animals.
Compend. contin. Educ. Pract. Vet. 13, 181 – 192

SACKMANN, J.E. (1997):
Pain and its management.
Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 27, 1487 - 1504

SAGER, M. (1993):
Schmerzprophylaxe und Schmerztherapie bei kleinen und großen Haustieren.
Tierärztl. Prax. 21, 87 – 94

SAMMARCO, J.L., M.G. CONZEMIUS, S.Z. PERKOWSKI, M.J. WEINSTEIN, T.P. GREGOR u. G.K. SMITH (1996):
Postoperative analgesia for stifle surgery: A comparison of intra-articular bupivacaine, morphine, or saline.
Vet. Surg. 25, 59 – 69

SANDMANN, H., I. NOLTE, K. BONATH u. K. FAILING (1983):
Eine Methode der kapillären Blutgewinnung beim Hund für die Messung der Blutgase und des Säure-Basen-Status.
Kleintierprax. 28, 75 - 87

SAXON, W.D. (1994):
The acute abdomen.
Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 24, 1207 – 1224

SCHLEIMER, R.P. u. E. BENJAMINI (1981):
The effects of prostaglandin synthesis inhibition of the immune response.
J. Immunopharmacol. 3, 205 – 219

SCHMIDT, J.F., B. CHRAEMMER-JORGENSEN, J.E. PEDERSEN u. A. RISBO (1985):
Postoperative pain relief with naloxon. Severe respiratory depression and pain after high dose buprenorphin.
Anaesthesia 40, 583 – 586

SCHMIDT, G.U., U. FRUCHT, H. OECHTERING u. E. TRAUTVETTER (1986):
Die Kontrolle der Sauerstoffsättigung nach Gabe von l-Methadon/Acepromazin und Epiduralanaesthesie beim Hund.
In: 31. Jahrestagung d. Dtsch. Veterinärmed. Ges.,
Fachgr. Kleintierkr., Fellbach, 1985, Ber., S 120 – 127

SCHOEN, R.T. u. R.J. VENDER (1989):
Mechanisms of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric damage.
Am. J. Med. 86, 449 – 458

SHORT, C.E. (1997):
The place of opiods in veterinary anaesthesia.
In: 6th int. Congr. Vet. Anaesth., Thessaloniki 1997. Proc., S. 67 - 74

SLINGSBY, L.S. u. A.E. WATERMAN-PEARSON (1998):
Comparison of pethidine, buprenorphine and ketoprofen for postoperative analgesia after ovariohysterectomy in the cat.
Vet. Rec. 143, 185 – 189

SOSNOWSKI, M., P. LEBRUN u. L. FODDERIE (1992):
Receptors, neuropathways and mechanisms.
Anesth. Clin. North Am. 10, 211 - 228

SPAHN H., I. SPAHN u. L.Z. BENET (1989):
Probenecid-induced changes in the clearance of carprofen enantiomers: A preliminary study.
Clin. Pharmacol. Ther. 45, 500 – 505

STANTON, M.E. u. R.M. BRIGHT (1989):
Gastroduodenal ulceration in dogs.
Retrospective study of 43 cases and literature review.
J. Vet. Int. Med. 3, 238 – 244

STEIN, C. (1993):
Peripheral mechanisms of opioid analgesics.
In: Herz, A. (Hrsg.): Opioids II.
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, S. 91 - 103

STEPIEN, R.L., J.D. BONAGURA, R.M. BEDNARSKI u. W.W. MUIR (1995):
Cardiorespiratory effects of acepromazine maleate and buprenorphine hydrochloride in clinically normal dogs.
Am. J. Vet. Res. 56, 78 – 84

STICHTENOTH, D.O., H. ZEIDLER u. J.C. FRÖHLICH (1998):
Neue nichtsteroidale Antirheumatika: Selektive Hemmstoffe der induzierbaren Cyclooxygenase.
Med. Klin. 93, 407 – 415

STILLMANN, M.T., J. NAPIER u. J.L. BLACKSHEAR (1984):
Adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the kidney.
Med. Clin. North Am. 68, 371 – 385

STRUB, K.M., L. AEPPLI u. R.K.M. MÜLLER (1982):
Pharmacological properties of carprofen.
Eur. J. Rheumatol. Inflamm. 5, 478 - 487

TAYLOR, P.M. u. J.E.F. HOULTON (1984):
Post-operative analgesia in the dog: a comparison of morphin, buprenorphin and pentazocine.
J. Small Anim. Pract. 25, 437 – 451

TAYLOR, P.M., P. DELATOUR, F.M. LANDONI, C. DEAL, C. PICKETT, F. SHOJAEE ALIABADI, R. FOOT u. P. LEES (1996):
Pharmacodynamics and enantioselective pharmacokinetics of carprofen in the cat.
Res. Vet. Sci. 60, 144 – 151

TRAEDER, W. (1998):
Carprofen (Rimadyl^{R}). Ein neues Antiphlogistikum beim Hund.
Kleintiermed. 1, 18; 23 – 24; 26 - 29

UNGEMACH, F.R. (1999):
Pharmaka zur Beeinflussung von Entzündungen:
1. Nicht-steroidale Antiphlogistika.
In: Löscher, W., F.R. Ungemach u. R. Kroker:
Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren.
4. Auflage, Parey Buchverlag, Berlin, S. 319 – 329

VASSEUR, P.B., A.L. JOHNSON, S.C. BUDSBERG, J.D. LINCOLN, J.P. TOOMBS, J.G. WHITEHAIR u. E.L. LENTZ (1995):
Randomized, controlled trial of the efficacy of carprofen, a nonsteroidal anti-inflammatory drug, in the treatment of osteoarthritis.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 206, 807 - 811

VAN LOVEREN, H., N. GIANOTTEN, C.F.M. HENDRIKSEN, H.J. SCHUURMAN u. J.W. VAN DER LAAN (1994):
Assessment of immunotoxicity of buprenorphin.
Lab. Anim. 28, 355 – 363

WALCO, G.A., R.C. CASSIDY u. N.L. SCHECHTER (1994):
Pain, hurt and harm: The ethics of pain in infants and children.
N. Engl. J. Med. 331, 541 – 544

WALLACE, J.L. (1992):
Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy and cytoprotection : Pathogenesis and mechanisms re-examined.
Scand. J. Gastroenterol. 27 (Suppl 192), 3 – 8

WALSH, P.J., A.M. REMEDIOS, J.F. FERGUSON, D.D. WALKER, S. CANTWELL u. T. DUKE (1999):
Thoracoscopic versus open partial pericardectomy in dogs: comparison of postoperative pain and morbidity.
Vet. Surg. 28, 472 - 479

WANG, C., M.K. CHAKRABARTH u. J.G. WITHWARN (1993):
Lack of ceiling effect for intrathecal buprenorphin on C fibre mediated somatosympathetic reflexes.
Br. J. Anaesth. 71, 528 – 533

WARE, W.A. (1999):
Disorders of the cardiovascular system.
In: Nelson, R.W. u. C. G. Couto (Hrsg.): Manual of small animal internal medicine.
Verlag Mosby, St. Louis, Baltimore, S. 2 – 62

WATERMAN, A.E. u. W. KALTHUM (1988):
Pharmacokinetics of intramuscularly administered pethidin in dogs and the influence of anesthesia and surgery.
Vet. Rec. 124, 293 - 296

WATERMAN, A.E., A. LIVINGSTONE u. A. AMIN (1991):
Further studies on the antinociceptive activity and respiratory effects of buprenorphine in sheep.
J. Vet. Pharmacol. Ther. 14, 230 – 234

WATERMAN, A.E. u. W. KALTHUM (1992):
Use of opioids in providing postoperative analgesia in the dog: A double-blind trial of pethidin, pentazocine, buprenorphin and butorphanol.
In: Short, C.E. u. A. van Poznak (Hrsg.): Animal Pain.
Verlag Churchill Livingstone, New York, Edingburgh, S. 466 – 476; 479

WATERMAN-PEARSON, A.E. (1997):
Peri-operative analgesia.
In: 6th Int. Congr. Veterinary Anaesth., Thessaloniki 1997. Proc., S. 13 - 20

WATSON, A.D.J., A. NICHOLSON, D.B. CHURCH, M.R.B. PEARSON (1996):
Use of anti-inflammatory and analgesic drugs in dogs and cats.
Aust. Vet. J. 74, 203-210

WAY, E.L. (1993):
Opioid Tolerance and physical dependence and their relationship.
In: Herz, A. (Hrsg.): Opioids II.
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, S. 573 - 596

WELSH, E.M., G. GETTINGBY u. A.M. NOLAN (1993):
Comparison of a visual analog scale and numerical rating scale for assessment of lameness, using sheep as the model.
Am. J. Vet. Res. 54, 976 – 984

WELSH, E.M., A.M. NOLAN u. J. REID (1997):
Beneficial effects of administering carprofen before surgery in dogs.
Vet. Rec. 141, 251 - 253

WESTHOFF, A.E., genannt SCHÖNING (1996):
Diagnostik von Nierenerkrankungen beim Hund unter besonderer Berücksichtigung der Jodkontrastmittelclearance.
Hannover, Tierärztliche Hochschule, Klinik für kleine Haustiere, Diss.

WHITTLE B.J.R. (1977):
Mechanisms underlying gastric mucosal damage induced by indomethacin and nile-salts, and the action of prostaglandins.
Br. J. Pharmac. 60, 455 - 460

WIRTH, W. (1997):
Elektrolyte.
In: Kraft, W. u. U.M. Dürr (Hrsg.):
Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin.
4. Aufl., Verlag Schattauer, Stuttgart, New York, S. 159 – 165

WOLFE, M.M., A.H. SOLL (1988):
The physiology of gastric acid secretion.
N. Engl. J. Med. 319, 1707 - 1715

WOLFE, M.M., D.R. LICHTENSTEIN u. G. SINGH (1999):
Gastrointestinal Toxicity of nonsteroidale antiinflammatory drug.
N. Engl. J. Med 340, 1888 – 1899

WONG, P.L. (1992):
Anesthesia for gastric dilatation/volvolus.
Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 22, 471 - 474

WOOLF, C.J. (1989):
Recent advances in the pathophysiology of acute pain.
Br. J. Anaesth. 63, 139 – 146

WOOLF, C.J. u. M-S. CHONG (1993):
Preemptive analgesia – treating ostoperative pain by preventing the establishment of central sensitization.
Anesth. Analg. 77, 362 - 379

WOOLF, C. J. (1995):
Somatic pain-pathogenesis and prevention.
Br. J. Anaesth. 75, 169 - 176

WRIGHT, E.M., K.L. MARCELLA u. J.F. WOODSON (1985):
Animal pain: evaluation and control.
Lab. Anim. 3, 20 - 36

YAKSH, T.L. (1993):
The spinal actions of opioids.
In: Herz, A. (Hrsg.): Opioids II.
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, S. 53 - 90

9. Anhang: Tabellen

Tabelle 26:

Mittels visuell analoger Skala erhobene Schmerzgrade (Mittelwert (MW) und Standardabweichung (STA)) der Gruppe F bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos

	VAS - Schmerzgrade (mm)							
	prä OP		30 min post extubationem		1,5 h post extubationem		2,5 h post extubationem	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	36,5	4,2	19,5	33,0	25,5	30,0	34,5	27,5
Carprofen	35,0	3,9	29,5	24,8	29,5	24,8	35,0	21,4
Buprenorphin	38,1	4,6	28,0	37,4	49,0	32,8	56,0	26,3
Levomethadon	37,0	4,5	13,0	24,1	22,0	26,2	23,0	27,5

	VAS - Schmerzgrade (mm)							
	3,5 h post extubationem		4,5 h post extubationem		5,5 h post extubationem		6,5 h post extubationem	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	33,5	27,9	35,0	23,8	34,5	24,0	34,5	34,0
Carprofen	35,0	21,1	39,5	16,8	38,5	17,2	38,0	15,7
Buprenorphin	65,0	18,6	63,5	18,7	61,0	21,8	62,0	21,8
Levomethadon	26,0	22,6	34,5	17,6	34,5	15,5	36,5	16,8

	VAS - Schmerzgrade (mm)							
	2. Tag vormittags		2. Tag nachmittags		3. Tag vormittags		3. Tag nachmittags	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	36,5	16,7	36,0	12,2	33,0	12,7	33,0	14,4
Carprofen	28,5	9,1	26,0	8,4	25,5	8,0	25,0	7,8
Buprenorphin	44,5	13,2	44,0	13,1	38,5	11,9	38,5	11,8
Levomethadon	38,0	13,0	36,8	13,0	34,0	11,0	34,1	13,3

	VAS - Schmerzgrade (mm)							
	4. Tag vormittags		4. Tag nachmittags		5. Tag vormittags		5. Tag nachmittags	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	30,5	11,7	28,5	9,4	26,5	9,4	27,0	9,2
Carprofen	24,5	6,7	25,0	7,5	25,0	7,5	25,5	7,2
Buprenorphin	37,0	11,0	36,0	11,0	36,0	11,0	36,0	11,0
Levomethadon	27,1	7,7	26,7	7,1	24,7	6,1	23,5	6,3

Tabelle 27:

Mittels numerischer Schätzskala erhobene Schmerzgrade (Mittelwert (MW) und Standardabweichung (STA)) der Gruppe F bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos

	NRS - Schmerzgrade							
	prä OP		30 min post extubationem		1,5 h post extubationem		2,5 h post extubationem	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	1,2	0,4	1,3	2,3	2,0	2,4	2,8	2,5
Carprofen	1,2	0,4	2,0	2,5	1,8	1,5	2,0	1,2
Buprenorphin	1,8	0,8	4,3	4,0	4,4	3,6	4,7	3,4
Levomethadon	1,1	0,3	0,8	1,5	0,6	1,0	0,9	1,6

	NRS - Schmerzgrade							
	3,5 h post extubationem		4,5 h post extubationem		5,5 h post extubationem		6,5 h post extubationem	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	2,7	2,3	2,8	2,5	2,4	2,0	2,4	2,0
Carprofen	2,0	1,2	2,3	1,3	2,4	1,2	2,4	1,2
Buprenorphin	5,4	2,0	4,6	2,2	4,9	2,1	4,2	2,4
Levomethadon	1,4	1,5	2,2	2,6	2,1	2,6	2,4	2,6

	NRS - Schmerzgrade							
	2. Tag vormittags		2. Tag nachmittags		3. Tag vormittags		3. Tag nachmittags	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	1,6	1,0	1,6	1,0	1,4	0,8	1,4	0,8
Carprofen	0,9	0,7	0,9	0,7	0,8	0,8	0,8	0,7
Buprenorphin	2,5	2,2	2,6	2,1	2,6	1,9	2,4	1,6
Levomethadon	1,5	1,7	1,5	1,7	1,5	1,7	1,2	1,4

	NRS - Schmerzgrade							
	4. Tag vormittags		4. Tag nachmittags		5. Tag vormittags		5. Tag nachmittags	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	1,2	0,8	1,0	0,9	1,2	1,1	1,2	1,1
Carprofen	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7
Buprenorphin	2,0	1,5	2,1	1,5	1,9	1,5	1,9	1,5
Levomethadon	1,1	1,4	0,9	1,2	0,8	1,0	0,7	0,9

Tabelle 28:

Mechanisch nozizeptive Schwelle des Fraktur- bzw. Operationsgebietes (Mittelwert (MW) und Standardabweichung (STA)) der Gruppe F bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos

	Druck zur Ermittlung der Schmerzgrenze (N)							
	prä OP		30 min post extubationem		1,5 h post extubationem		2,5 h post extubationem	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	15,7	3,2	18,6	3,3	18,4	3,2	15,9	4,3
Carprofen	14,6	4,2	15,7	5,0	15,7	5,1	15,3	4,5
Buprenorphin	11,5	7,1	14,0	8,3	11,0	8,3	10,5	7,8
Levomethadon	15,0	2,9	18,4	3,4	17,6	3,5	16,8	4,1

	Druck zur Ermittlung der Schmerzgrenze (N)							
	3,5 h post extubationem		4,5 h post extubationem		5,5 h post extubationem		6,5 h post extubationem	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	13,8	5,1	13,1	4,3	13,8	5,0	13,8	5,0
Carprofen	16,3	3,7	16,5	3,5	16,9	3,0	17,0	3,1
Buprenorphin	8,2	5,9	8,8	6,8	9,4	6,8	8,8	6,0
Levomethadon	16,3	3,3	15,1	3,6	13,9	4,9	13,5	4,7

	Druck zur Ermittlung der Schmerzgrenze (N)							
	2. Tag vormittags		2. Tag nachmittags		3. Tag vormittags		3. Tag nachmittags	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	16,3	4,1	16,7	3,4	17,5	3,0	17,3	2,9
Carprofen	19,0	3,2	19,0	3,2	18,7	3,5	18,6	4,1
Buprenorphin	16,4	4,3	16,1	4,4	18,0	2,4	18,4	2,5
Levomethadon	17,5	3,6	17,0	4,6	18,5	3,2	18,2	3,2

	Druck zur Ermittlung der Schmerzgrenze (N)							
	4. Tag vormittags		4. Tag nachmittags		5. Tag vormittags		5. Tag nachmittags	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	17,9	3,3	17,7	3,5	18,5	3,2	18,4	3,1
Carprofen	18,8	3,5	18,4	4,1	18,7	3,5	18,5	4,1
Buprenorphin	18,3	2,4	18,1	3,3	18,3	2,8	18,5	2,3
Levomethadon	18,7	1,8	18,7	1,8	19,5	1,1	19,5	1,1

Tabelle 29:

Lahmheitsgrade (Mittelwert (MW) und Standardabweichung (STA)) der Gruppe F bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos

	Lahmheitsgrad	
	prä OP	
	MW	± STA
Plazebo	3,5	0,5
Carprofen	3,2	0,4
Buprenorphin	3,5	0,5
Levomethadon	3,6	0,5

	Lahmheitsgrad							
	2. Tag vormittags		2. Tag nachmittags		3. Tag vormittags		3. Tag nachmittags	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	3,5	0,5	3,3	0,5	3,2	0,4	3,1	0,6
Carprofen	2,9	0,9	2,8	0,8	2,6	1,0	2,6	1,0
Buprenorphin	3,4	0,7	3,2	0,6	3,2	0,6	3,1	0,6
Levomethadon	3,5	0,7	3,3	0,7	3,3	0,8	3,3	0,8

	Lahmheitsgrad							
	4. Tag vormittags		4. Tag nachmittags		5. Tag vormittags		5. Tag nachmittags	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	3,0	0,7	2,9	0,6	2,9	0,6	2,9	0,6
Carprofen	2,5	1,0	2,5	1,0	2,5	1,0	2,5	1,0
Buprenorphin	3,0	0,7	3,0	0,7	3,0	0,7	3,0	0,7
Levomethadon	3,3	0,9	3,2	0,9	3,1	0,9	3,1	0,9

Tabelle 30:

Mittels visuell analoger Skala erhobene Sedationsgrade (Mittelwert (MW) und Standardabweichung (STA)) der Gruppe F bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos

	VAS - Sedationsgrade (mm)							
	prä OP		30 min post extubationem		1,5 h post extubationem		2,5 h post extubationem	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	0,0	0,0	95,0	8,5	87,0	11,8	74,5	19,4
Carprofen	0,0	0,0	80,3	27,2	71,3	29,8	57,0	29,7
Buprenorphin	0,0	0,0	92,5	10,3	79,0	13,1	67,0	18,1
Levomethadon	0,0	0,0	93,5	8,2	91,5	9,7	80,5	13,8

	VAS - Sedationsgrade (mm)							
	3,5 h post extubationem		4,5 h post extubationem		5,5 h post extubationem		6,5 h post extubationem	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	59,5	25,5	53,8	24,7	46,8	27,9	38,5	28,7
Carprofen	44,5	25,8	32,0	25,8	25,5	23,6	24,0	24,4
Buprenorphin	55,0	18,1	48,5	17,8	36,5	20,1	34,0	21,6
Levomethadon	69,5	24,3	58,5	23,5	51,0	22,7	44,0	22,9

	VAS - Sedationsgrade (mm)							
	2. Tag vormittags		2. Tag nachmittags		3. Tag vormittags		3. Tag nachmittags	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	2,0	4,2	2,0	4,2	2,0	4,2	2,0	4,2
Carprofen	1,0	3,2	1,0	3,2	0,0	0,0	0,0	0,0
Buprenorphin	9,5	7,6	8,5	8,2	4,5	5,0	4,0	5,2
Levomethadon	12,0	13,9	9,0	12,9	7,0	13,4	5,0	12,7

	VAS - Sedationsgrade (mm)							
	4. Tag vormittags		4. Tag nachmittags		5. Tag vormittags		5. Tag nachmittags	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	1,0	3,2	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Carprofen	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Buprenorphin	3,0	4,8	2,0	4,2	2,0	4,2	2,0	4,2
Levomethadon	2,0	6,3	2,0	6,3	1,0	3,2	1,0	3,2

Tabelle 31:

Mittels numerischer Schätzskala erhobene Sedationsgrade (Mittelwert (MW) und Standardabweichung (STA)) der Gruppe F bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos

	NRS - Sedationsgrade							
	prä OP		30 min post extubationem		1,5 h post extubationem		2,5 h post extubationem	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	0,0	0,0	4,7	0,5	4,2	1,0	3,8	1,3
Carprofen	0,0	0,0	4,7	0,7	4,0	1,2	3,3	1,5
Buprenorphin	0,0	0,0	4,6	0,7	4,0	0,8	3,2	0,8
Levomethadon	0,0	0,0	5,0	0,0	4,9	0,3	4,7	0,5

	NRS - Sedationsgrade							
	3,5 h post extubationem		4,5 h post extubationem		5,5 h post extubationem		6,5 h post extubationem	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	3,2	1,4	2,9	1,2	2,3	1,3	2,0	1,4
Carprofen	2,7	1,6	2,0	1,6	1,3	1,1	0,8	0,6
Buprenorphin	3,0	0,9	2,6	1,0	1,7	1,1	1,6	1,1
Levomethadon	3,9	0,7	3,5	1,0	2,8	1,0	2,2	0,8

	NRS - Sedationsgrade							
	2. Tag vormittags		2. Tag nachmittags		3. Tag vormittags		3. Tag nachmittags	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Carprofen	0,2	0,4	0,2	0,4	0,0	0,0	0,0	0,0
Buprenorphin	0,6	0,5	0,6	0,5	0,3	0,5	0,3	0,5
Levomethadon	0,8	0,8	0,7	0,9	0,4	1,0	0,2	0,4

	NRS - Sedationsgrade							
	4. Tag vormittags		4. Tag nachmittags		5. Tag vormittags		5. Tag nachmittags	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Carprofen	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Buprenorphin	0,2	0,4	0,2	0,4	0,2	0,4	0,2	0,4
Levomethadon	0,1	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3

Tabelle 32:

Plasmaglukosekonzentration (Mittelwert (MW) und Standardabweichung (STA)) der Gruppe F bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos

	Plasmaglukosekonzentration (mg/dl)							
	prä OP		30 min post extubationem		1,5 h post extubationem		2,5 h post extubationem	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	126,7	13,8	136,3	16,9	135,7	19,6	130,4	25,6
Carprofen	123,5	20,9	131,0	18,8	135,5	16,4	132,1	19,5
Buprenorphin	117,1	15,6	124,3	13,6	131,6	20,3	126,5	9,7
Levomethadon	113,0	13,0	128,0	13,8	126,0	12,5	122,1	10,8

	Plasmaglukosekonzentration (mg/dl)							
	3,5 h post extubationem		4,5 h post extubationem		5,5 h post extubationem		6,5 h post extubationem	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	132,6	11,1	132,4	15,7	131,4	15,5	132,4	16,4
Carprofen	135,6	27,4	139,2	35,3	136,4	31,2	136	31,4
Buprenorphin	140,0	21,1	138,6	23,5	136,9	19,9	134,5	13,2
Levomethadon	121,6	12,3	125,9	16,5	124,4	19,5	122,9	19,5

	Plasmaglukosekonzentration (mg/dl)							
	2. Tag vormittags		2. Tag nachmittags		3. Tag vormittags		3. Tag nachmittags	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	135,0	17,8	130,4	21,9	124,7	12,3	123,7	10,1
Carprofen	123,6	15,1	131,8	16,2	123,8	9,8	119,8	24,1
Buprenorphin	139,2	12,2	132,5	10,6	128,0	13,2	128,6	15,5
Levomethadon	127,0	9,1	128,8	10,1	121,2	10,5	123,1	15,4

	Plasmaglukosekonzentration (mg/dl)							
	4. Tag vormittags		4. Tag nachmittags		5. Tag vormittags		5. Tag nachmittags	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	113,8	15,4	116,3	14,7	111,9	18,1	113,1	15,8
Carprofen	124,7	14,7	121,8	12,7	117,9	13,6	119,2	11,1
Buprenorphin	125,8	7,4	124,7	11,8	122,9	10,0	121,9	10,3
Levomethadon	120,4	15,7	122,6	19,4	114,6	10,5	117,7	9,3

Tabelle 33:

Plasmakortisolkonzentration (Mittelwert (MW) und Standardabweichung (STA)) der Gruppe F bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos

	Plasmakortisolkonzentration (µg/dl)							
	prä OP		30 min post extubationem		1,5 h post extubationem		2,5 h post extubationem	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	2,64	2,56	4,12	3,00	2,67	2,50	3,26	4,10
Carprofen	1,57	1,70	1,00	0,39	3,20	4,71	3,00	4,49
Buprenorphin	6,20	10,75	1,78	1,32	1,83	1,65	1,70	1,62
Levomethadon	4,36	3,86	11,11	10,53	9,77	9,51	6,83	5,21

	Plasmakortisolkonzentration (µg/dl)							
	3,5 h post extubationem		4,5 h post extubationem		5,5 h post extubationem		6,5 h post extubationem	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	2,40	1,80	2,30	1,40	2,66	1,90	2,48	1,89
Carprofen	3,00	4,69	3,00	4,98	0,48	0,31	3,10	4,45
Buprenorphin	1,97	1,48	2,93	3,55	1,91	1,51	1,20	1,02
Levomethadon	7,33	4,74	5,82	5,01	5,44	4,10	2,44	0,80

	Plasmakortisolkonzentration (µg/dl)							
	2. Tag vormittags		2. Tag nachmittags		3. Tag vormittags		3. Tag nachmittags	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	2,98	2,50	1,13	0,85	1,14	0,79	0,98	0,64
Carprofen	1,30	1,08	1,30	1,12	1,50	1,15	1,07	0,59
Buprenorphin	2,67	2,73	1,64	1,54	1,42	1,20	1,32	1,06
Levomethadon	1,99	1,36	1,84	0,53	1,71	1,33	1,38	0,98

	Plasmakortisolkonzentration (µg/dl)							
	4. Tag vormittags		4. Tag nachmittags		5. Tag vormittags		5. Tag nachmittags	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	0,95	0,60	0,95	0,49	0,86	0,68	1,10	0,33
Carprofen	1,03	0,87	0,90	0,53	1,30	0,69	0,23	7,00
Buprenorphin	1,06	0,79	1,36	0,97	1,27	0,81	1,42	1,34
Levomethadon	1,02	0,59	1,22	1,20	1,35	0,72	2,04	0,84

Tabelle 34:

Systolischer Blutdruck (Mittelwert (MW) und Standardabweichung (STA)) der Gruppe F bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos

	systolischer Blutdruck (mmHg)							
	prä OP		30 min post extubationem		1,5 h post extubationem		2,5 h post extubationem	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	145,93	15,07	139,50	16,54	142,23	17,81	141,63	20,25
Carprofen	143,67	17,38	128,33	17,64	126,83	19,91	134,90	19,75
Buprenorphin	146,47	18,32	138,50	20,02	147,33	18,27	143,87	21,88
Levomethadon	143,03	16,38	131,07	13,85	130,50	18,12	132,43	20,03

	systolischer Blutdruck (mmHg)							
	3,5 h post extubationem		4,5 h post extubationem		5,5 h post extubationem		6,5 h post extubationem	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	135,97	21,47	131,87	23,11	138,10	22,30	144,57	19,99
Carprofen	127,53	18,17	130,37	19,18	138,90	22,05	134,33	15,86
Buprenorphin	146,67	19,71	147,43	22,76	147,97	18,38	145,70	20,16
Levomethadon	137,90	20,44	136,60	16,53	138,97	16,58	141,57	17,36

	systolischer Blutdruck (mmHg)							
	2. Tag vormittags		2. Tag nachmittags		3. Tag vormittags		3. Tag nachmittags	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	149,83	20,88	143,73	19,88	150,93	26,74	148,07	25,14
Carprofen	143,43	14,86	140,13	18,26	147,83	17,46	150,33	15,64
Buprenorphin	143,90	15,34	141,27	15,29	140,67	17,02	143,53	18,44
Levomethadon	144,50	16,91	143,90	15,87	150,60	17,52	149,30	18,17

	systolischer Blutdruck (mmHg)							
	4. Tag vormittags		4. Tag nachmittags		5. Tag vormittags		5. Tag nachmittags	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	142,03	17,54	148,40	17,80	149,63	17,46	146,13	19,45
Carprofen	144,20	15,62	149,77	14,33	149,50	13,59	148,77	15,67
Buprenorphin	149,57	13,39	145,43	21,51	149,90	17,27	145,87	14,08
Levomethadon	148,77	18,41	148,97	18,04	151,93	16,64	150,93	15,78

Tabelle 35:

Herzfrequenz (Mittelwert (MW) und Standardabweichung (STA)) der Gruppe F bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos

	Herzfrequenz/min							
	prä OP		30 min post extubationem		1,5 h post extubationem		2,5 h post extubationem	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	122,8	17,9	104,8	29,5	94,2	23,9	97,4	31,7
Carprofen	130,3	13,6	112,4	37,2	108,8	33,9	105,0	27,4
Buprenorphin	115,0	29,3	102,0	36,8	102,0	28,6	99,8	29,2
Levomethadon	113,0	15,1	105,6	22,6	102,0	23,5	109,4	23,0

	Herzfrequenz/min							
	3,5 h post extubationem		4,5 h post extubationem		5,5 h post extubationem		6,5 h post extubationem	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	99,8	30,8	100,3	26,3	106,2	23,6	102,6	24,8
Carprofen	97,2	33,7	105,9	27,3	104,7	29,2	104,7	29,2
Buprenorphin	94,1	19,4	85,7	21,0	85,0	21,7	86,4	26,8
Levomethadon	108,2	21,2	105,0	24,6	103,4	24,1	102,2	23,9

	Herzfrequenz/min							
	2. Tag vormittags		2. Tag nachmittags		3. Tag vormittags		3. Tag nachmittags	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	110,4	17,8	105,2	19,4	108	10,3	105,6	10
Carprofen	127,5	16,9	126,3	18,1	125,9	23,9	124,5	18,8
Buprenorphin	100,2	24,7	103,2	24,2	98,7	24,2	94,6	23,8
Levomethadon	102	15,4	99	15,2	99,6	13,8	105,2	11,5

	Herzfrequenz/min							
	4. Tag vormittags		4. Tag nachmittags		5. Tag vormittags		5. Tag nachmittags	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	111,0	19,1	111,4	18,1	110,2	16,1	110,0	14,1
Carprofen	119,5	23,4	126,4	20,3	122,7	22,0	123,2	22,3
Buprenorphin	96,0	17,6	92,2	18,5	91,2	20,6	91,3	21,8
Levomethadon	97,0	16,8	100,6	13,4	107,0	13,4	107,6	15,3

Tabelle 36:

Atemfrequenz (Mittelwert (MW) und Standardabweichung (STA)) der Gruppe F bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos

	Atemfrequenz / min							
	prä OP		30 min post extubationem		1,5 h post extubationem		2,5 h post extubationem	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	28,52	12,6	26,6	9,7	26,2	6,7	26,8	8
Carprofen	28,2	12,9	25	6,1	29,4	13,1	28,9	11,8
Buprenorphin	23,07	12,2	16,49	8	12,37	7,7	24,63	6,3
Levomethadon	27,8	9,2	25,8	9,4	25	9,8	31,1	19,4

	Atemfrequenz / min							
	3,5 h post extubationem		4,5 h post extubationem		5,5 h post extubationem		6,5 h post extubationem	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	27,6	7,2	27,2	7,5	26,8	8,4	26,4	8,9
Carprofen	27,8	10,4	29	8,2	30,9	11,6	30,6	11,5
Buprenorphin	23,3	6,3	23	6	21,6	6,5	21,6	6,5
Levomethadon	30,7	19,6	25,9	9,4	26,5	9,3	26,3	9,4

	Atemfrequenz / min							
	2. Tag vormittags		2. Tag nachmittags		3. Tag vormittags		3. Tag nachmittags	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	26,8	11,7	23,2	1,7	25	4,5	24,4	2,3
Carprofen	32	12,7	32	12,7	34,1	16,1	34,5	15,9
Buprenorphin	27,4	13,6	29	15,2	28,4	14,4	28,2	14,4
Levomethadon	31,6	13,2	32,8	13,3	30	13,7	30,4	13,5

	Atemfrequenz / min							
	4. Tag vormittags		4. Tag nachmittags		5. Tag vormittags		5. Tag nachmittags	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	24,4	2,3	24,4	2,3	24,0	1,9	24,0	1,9
Carprofen	35,3	18,0	34,9	18,2	33,7	18,8	33,7	18,8
Buprenorphin	29,2	14,1	25,8	6,7	25,6	6,5	25,6	6,5
Levomethadon	30,4	13,5	29,6	14,0	31,2	14,1	29,6	13,9

Tabelle 37:

Rektale Körperinnentemperatur (Mittelwert (MW) und Standardabweichung (STA)) der Gruppe F bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos

	rektale Körperinnentemperatur (°C)							
	prä OP		30 min post extubationem		1,5 h post extubationem		2,5 h post extubationem	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	38,59	0,26	36,49	1,49	36,55	1,51	36,89	1,50
Carprofen	38,58	0,22	36,63	1,49	36,76	1,55	36,93	1,51
Buprenorphin	38,51	0,21	36,87	1,60	36,93	1,30	37,11	1,24
Levomethadon	38,52	0,20	36,61	1,58	36,86	1,30	36,91	1,12

	rektale Körperinnentemperatur (°C)							
	3,5 h post extubationem		4,5 h post extubationem		5,5 h post extubationem		6,5 h post extubationem	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	37,04	1,41	37,04	1,10	37,58	0,81	37,60	0,79
Carprofen	37,29	1,22	37,43	1,12	37,69	0,81	37,73	0,73
Buprenorphin	37,54	1,02	37,82	0,87	37,99	0,70	38,10	0,59
Levomethadon	37,22	0,94	37,47	0,94	37,75	0,75	37,87	0,61

	rektale Körperinnentemperatur (°C)							
	2. Tag vormittags		2. Tag nachmittags		3. Tag vormittags		3. Tag nachmittags	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	38,56	0,14	38,58	0,22	38,6	0,17	38,6	0,18
Carprofen	38,59	0,17	38,59	0,17	38,65	0,26	38,6	0,26
Buprenorphin	38,73	0,69	38,64	0,61	38,5	0,26	38,36	0,35
Levomethadon	38,51	0,4	38,58	0,31	38,44	0,18	38,63	0,35

	rektale Körperinnentemperatur (°C)							
	4. Tag vormittags		4. Tag nachmittags		5. Tag vormittags		5. Tag nachmittags	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	38,59	0,21	38,56	0,21	38,64	0,20	38,64	0,20
Carprofen	38,66	0,26	38,59	0,14	38,49	0,20	38,52	0,14
Buprenorphin	38,45	0,26	38,38	0,30	38,39	0,30	38,39	0,30
Levomethadon	38,55	0,17	38,57	0,23	38,46	0,17	38,55	8,50

Tabelle 38:

Hauttemperatur im Bereich des traumatisierten Gewebes (Mittelwert (MW) und Standardabweichung (STA)) der Gruppe F bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos

	Hauttemperatur (°C)							
	prä OP		30 min post extubationem		1,5 h post extubationem		2,5 h post extubationem	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	31,30	1,70	29,80	1,50	29,99	1,47	30,15	1,58
Carprofen	32,00	2,31	30,30	2,32	30,56	2,42	30,68	2,34
Buprenorphin	31,50	1,27	29,32	1,47	29,10	1,53	29,66	1,20
Levomethadon	32,70	1,77	30,93	1,59	30,78	2,16	31,14	1,88

	Hauttemperatur (°C)							
	3,5 h post extubationem		4,5 h post extubationem		5,5 h post extubationem		6,5 h post extubationem	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	30,54	1,49	30,6	1,54	30,89	1,73	30,56	1,59
Carprofen	30,77	2,42	30,74	2,21	31,11	2,37	31,04	2,43
Buprenorphin	29,6	1,33	29,74	1,23	30,04	1,38	30,12	1,47
Levomethadon	31,48	1,97	31,46	2,19	31,33	2,23	31,52	2,03

	Hauttemperatur (°C)							
	2. Tag vormittags		2. Tag nachmittags		3. Tag vormittags		3. Tag nachmittags	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	32,17	1,32	32,77	1,05	32,82	0,98	32,60	1,26
Carprofen	31,64	2	31,74	1,74	31,65	1,65	31,47	1,66
Buprenorphin	31,02	1,37	31,29	1,3	31,49	1,65	31,95	1,27
Levomethadon	31,79	1,37	32,33	1,18	32,53	1,17	32,72	1,3

	Hauttemperatur (°C)							
	4. Tag vormittags		4. Tag nachmittags		5. Tag vormittags		5. Tag nachmittags	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	33,12	1,31	33,12	1,23	32,86	1,07	32,86	1,06
Carprofen	31,69	1,64	31,99	1,53	31,88	1,61	31,84	1,38
Buprenorphin	31,91	1,41	31,79	1,39	32,17	1,53	32,01	1,43
Levomethadon	32,35	1,91	32,38	1,06	32,54	0,87	32,66	0,86

Tabelle 39:

pH-Wert des venösen Blutes (Mittelwert (MW) und Standardabweichung (STA)) der Gruppe F bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos

	pH-Wert des venösen Blutes							
	prä OP		30 min post extubationem		1,5 h post extubationem		2,5 h post extubationem	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	7,370	8,233	7,290	7,379	7,310	5,676	7,290	5,676
Carprofen	7,350	5,270	7,330	6,749	7,320	6,325	7,330	6,749
Buprenorphin	7,400	0,000	7,310	3,162	7,300	4,714	7,300	4,714
Levomethadon	7,380	4,216	7,290	3,162	7,290	3,162	7,310	3,162

	pH-Wert des venösen Blutes							
	3,5 h post extubationem		4,5 h post extubationem		5,5 h post extubationem		6,5 h post extubationem	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	7,300	6,667	7,340	5,164	7,360	6,992	7,360	6,992
Carprofen	7,360	6,992	7,370	4,830	7,370	6,749	7,360	6,992
Buprenorphin	7,330	4,830	7,360	5,164	7,340	5,164	7,370	4,830
Levomethadon	7,320	4,126	7,320	4,126	7,360	5,164	7,367	5,000

	pH-Wert des venösen Blutes							
	2. Tag vormittags		2. Tag nachmittags		3. Tag vormittags		3. Tag nachmittags	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	7,380	4,126	7,390	5,676	7,390	3,162	7,390	3,162
Carprofen	7,370	4,830	7,400	4,714	7,390	5,676	7,390	5,676
Buprenorphin	7,370	6,749	7,390	3,162	7,400	4,714	7,400	4,714
Levomethadon	7,380	4,216	7,400	0,000	7,380	4,216	7,410	3,162

	pH-Wert des venösen Blutes							
	4. Tag vormittags		4. Tag nachmittags		5. Tag vormittags		5. Tag nachmittags	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	7,390	3,162	7,410	3,162	7,400	0,000	7,410	3,162
Carprofen	7,380	7,888	7,390	7,379	7,400	4,714	7,390	5,676
Buprenorphin	7,390	3,162	7,360	5,164	7,390	3,162	7,380	4,216
Levomethadon	7,390	3,162	7,410	3,162	7,410	3,162	7,410	3,162

Tabelle 40:

Bikarbonatkonzentration des venösen Blutes (Mittelwert (MW) und Standardabweichung (STA)) der Gruppe F bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos

	Bikarbonatkonzentration des venösen Blutes (mmol/l)							
	prä OP		30 min post extubationem		1,5 h post extubationem		2,5 h post extubationem	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	22,35	2,35	23,60	1,85	23,28	2,00	23,02	2,50
Carprofen	19,92	2,05	21,08	3,34	21,74	3,15	21,83	3,70
Buprenorphin	22,04	2,64	24,43	3,30	23,54	3,15	23,43	3,52
Levomethadon	22,80	2,25	23,04	2,08	23,01	2,18	23,57	1,57

	Bikarbonatkonzentration des venösen Blutes (mmol/l)							
	3,5 h post extubationem		4,5 h post extubationem		5,5 h post extubationem		6,5 h post extubationem	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	22,69	1,60	22,43	1,62	22,06	1,48	22,11	1,61
Carprofen	22,04	4,06	21,88	4,06	22,16	3,94	22,24	3,98
Buprenorphin	22,63	3,35	22,64	3,21	22,42	2,91	22,17	3,10
Levomethadon	23,42	1,84	23,25	2,12	22,30	2,00	22,42	1,43

	Bikarbonatkonzentration des venösen Blutes (mmol/l)							
	2. Tag vormittags		2. Tag nachmittags		3. Tag vormittags		3. Tag nachmittags	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	21,48	2,76	22,83	2,91	23,96	1,09	24,58	1,44
Carprofen	20,29	1,98	21,06	2,60	22,61	2,25	23,06	2,56
Buprenorphin	21,25	2,86	22,67	3,70	23,54	2,17	24,06	3,00
Levomethadon	22,76	1,96	23,18	2,31	42,23	58,32	23,80	3,18

	Bikarbonatkonzentration des venösen Blutes (mmol/l)							
	4. Tag vormittags		4. Tag nachmittags		5. Tag vormittags		5. Tag nachmittags	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	24,25	2,71	24,82	2,20	24,03	2,52	23,92	2,14
Carprofen	23,82	1,81	23,96	1,90	24,24	2,00	24,19	1,82
Buprenorphin	25,06	2,93	24,20	3,41	23,93	3,15	24,98	2,58
Levomethadon	25,48	3,23	43,11	57,99	23,49	2,99	23,82	2,52

Tabelle 41:

Basenüberschuss des venösen Blutes aller vier Behandlungsgruppen (Mittelwert (MW) und Standardabweichung (STA)) der Gruppe F vom 1. bis zum 5. Behandlungstag

	Basenüberschuss des venösen Blutes (mmol/l)							
	prä OP		30 min post extubationem		1,5 h post extubationem		2,5 h post extubationem	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	-3,1	2,2	-4,3	1,5	-4,2	1,4	-4,0	2,4
Carprofen	-5,4	2,0	-4,2	2,3	-3,5	2,1	-3,8	2,5
Buprenorphin	-2,5	2,1	-2,8	2,6	-3,5	2,5	-3,2	2,8
Levomethadon	-2,3	2,0	-4,0	1,6	-3,5	1,3	-3,2	1,3

	Basenüberschuss des venösen Blutes (mmol/l)							
	3,5 h post extubationem		4,5 h post extubationem		5,5 h post extubationem		6,5 h post extubationem	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	-3,8	1,7	-3,6	1,4	-3,6	0,8	-3,3	0,9
Carprofen	-3,3	2,5	-3,1	2,7	-3,4	3,5	-3,3	3,5
Buprenorphin	-3,4	2,8	-2,8	3,0	-3,1	2,8	-3,1	2,8
Levomethadon	-3,1	1,7	-2,7	1,7	-2,9	1,3	-2,7	1,3

	Basenüberschuss des venösen Blutes (mmol/l)							
	2. Tag vormittags		2. Tag nachmittags		3. Tag vormittags		3. Tag nachmittags	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	-2,4	2,3	-2,0	3,0	-1,1	1,0	0,8	1,5
Carprofen	-4,7	2,0	-3,3	2,5	-2,6	2,2	-2,0	2,3
Buprenorphin	-3,7	1,8	-2,7	2,4	-1,3	2,1	-1,0	2,3
Levomethadon	-2,3	1,6	-1,2	2,4	-1,3	3,0	-0,7	2,8

	Basenüberschuss des venösen Blutes (mmol/l)							
	4. Tag vormittags		4. Tag nachmittags		5. Tag vormittags		5. Tag nachmittags	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	-0,9	1,8	-0,2	1,8	-1,1	1,5	-0,8	1,8
Carprofen	-1,4	2,1	-1,3	1,8	-1,4	2,0	-1,4	1,8
Buprenorphin	-0,6	2,5	-1,7	2,6	-1,6	2,0	-0,8	2,2
Levomethadon	-0,4	2,8	-0,5	2,8	-0,3	2,4	-0,8	2,0

Tabelle 42:

O_2-Partialdruck des venösen Blutes (Mittelwert (MW) und Standardabweichung (STA)) der Gruppe F bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos

	O_2-Partialdruck des venösen Blutes (mmHg)							
	prä OP		30 min post extubationem		1,5 h post extubationem		2,5 h post extubationem	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	55,62	13,19	73,67	26,17	59,23	17,12	49,66	11,70
Carprofen	48,33	8,84	51,58	12,80	53,94	11,88	47,82	12,28
Buprenorphin	49,78	23,37	61,82	27,42	43,87	9,79	42,72	9,37
Levomethadon	40,38	9,99	77,17	32,63	69,39	33,87	47,05	14,27

	O_2-Partialdruck des venösen Blutes (mmHg)							
	3,5 h post extubationem		4,5 h post extubationem		5,5 h post extubationem		6,5 h post extubationem	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	44,71	8,04	43,76	9,98	46,22	14,85	49,99	17,95
Carprofen	48,43	12,75	45,96	12,84	43,57	12,66	43,91	12,78
Buprenorphin	42,36	11,29	40,79	12,15	40,86	8,17	41,24	7,63
Levomethadon	47,99	19,58	45,47	15,63	54,79	23,70	48,03	15,27

	O_2-Partialdruck des venösen Blutes (mmHg)							
	2. Tag vormittags		2. Tag nachmittags		3. Tag vormittags		3. Tag nachmittags	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	48,48	20,33	43,92	13,71	41,81	12,42	39,61	10,90
Carprofen	48,99	15,64	43,00	12,77	37,71	6,76	43,81	12,26
Buprenorphin	43,78	12,53	45,06	8,96	49,57	13,31	45,20	11,58
Levomethadon	51,23	21,49	52,38	18,24	56,51	24,57	47,05	8,56

	O_2-Partialdruck des venösen Blutes (mmHg)							
	4. Tag vormittags		4. Tag nachmittags		5. Tag vormittags		5. Tag nachmittags	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	45,23	15,49	45,57	10,24	46,08	14,59	50,57	11,28
Carprofen	48,46	10,88	46,36	11,06	46,03	13,94	43,20	10,45
Buprenorphin	44,29	10,30	47,68	7,83	53,41	15,10	46,81	10,55
Levomethadon	43,70	22,28	44,67	6,20	46,87	13,55	47,92	19,13

Tabelle 43:

CO_2-Partialdruck des venösen Blutes aller vier Behandlungsgruppen (Mittelwert (MW) und Standardabweichung (STA)) der Gruppe F vom 1. bis zum 5. Behandlungstag

	CO_2-Partialdruck des venösen Blutes (mmHg)							
	prä OP		30 min post extubationem		1,5 h post extubationem		2,5 h post extubationem	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	42,2	10,7	54,7	9	52,5	6,9	49,3	7,1
Carprofen	38,9	6,2	42,4	10,8	44,2	10,5	43,2	10,9
Buprenorphin	37,2	5,5	50,2	7,7	49,6	9,7	47,9	10,7
Levomethadon	40,3	5,6	50,8	10,4	49,3	7,9	49,3	5,9

	CO_2-Partialdruck des venösen Blutes (mmHg)							
	3,5 h post extubationem		4,5 h post extubationem		5,5 h post extubationem		6,5 h post extubationem	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	46,5	7,2	44,6	6,6	41,9	7,1	41,8	7,5
Carprofen	41,5	11,7	40,4	9,1	41,5	7,9	41,9	7,9
Buprenorphin	44,9	8,1	44,1	7,6	42,7	5,1	41,6	6,5
Levomethadon	47,1	4,6	45,5	4,9	42,4	7,7	40,6	4,4

	CO_2-Partialdruck des venösen Blutes (mmHg)							
	2. Tag vormittags		2. Tag nachmittags		3. Tag vormittags		3. Tag nachmittags	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	37,5	6,4	39,7	4,2	41,5	4,0	42,2	3,4
Carprofen	38,0	5,4	36,2	4,9	41,0	6,1	40,6	5,9
Buprenorphin	37,0	7,3	39,1	7,5	39,8	4,5	39,1	5,7
Levomethadon	40,7	5,1	38,1	2,9	40,4	5,2	39,2	5,4

	CO_2-Partialdruck des venösen Blutes (mmHg)							
	4. Tag vormittags		4. Tag nachmittags		5. Tag vormittags		5. Tag nachmittags	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	42,2	6,9	41,8	5,8	40,9	5,1	39,9	4,8
Carprofen	42,6	7,9	42,2	7,0	40,8	5,2	41,1	5,4
Buprenorphin	40,5	5,3	42,1	6,2	40,1	5,7	42,7	4,5
Levomethadon	42,7	6,9	40,8	5,1	39,6	6,6	38,9	6,7

Tabelle 44:

Gesamtleukozytenzahl (Mittelwert (MW) und Standardabweichung (STA)) der Gruppe F bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos

	Gesamtleukozytenzahl/µl			
	prä OP		5. Tag	
	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	17,800	8,169	14,100	4,906
Carprofen	18,060	5,383	18,140	6,729
Buprenorphin	17,900	6,087	18,000	6,131
Levomethadon	16,280	5,069	15,050	3,139

Tabelle 45:

Eosinophilen und segmentkernigen Granulozyten (Mittelwert (MW) und Standardabweichung (STA)) der Gruppe F bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos

	Eosinophile Granulozyten (%)				segmentkernige Granulozyten (%)			
	prä OP		5. Tag		prä OP		5. Tag	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	2,4	1,7	3,2	2,6	73,2	14,7	54,9	21,4
Carprofen	2,0	0,8	3,9	2,4	80,2	8,0	66,9	9,8
Buprenorphin	3,0	1,8	2,8	2,4	78,1	12,9	71,6	10,8
Levomethadon	3,2	2,6	5,9	3,4	71,9	9,2	68,5	6,9

Tabelle 46:

Lymphozyten und Monozyten (Mittelwert (MW) und Standardabweichung (STA)) der Gruppe F bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos

	Lymphozyten (%)				Monozyten (%)			
	prä OP		5. Tag		prä OP		5. Tag	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	18,9	10,6	26,8	11,9	7,3	3,0	7,0	2,5
Carprofen	12,5	5,6	21,1	9,0	6,3	2,2	7,8	3,1
Buprenorphin	14,5	10,3	18,1	8,1	5,7	3,5	7,1	2,1
Levomethadon	18,1	8,8	17,8	6,5	6,3	2,4	8,3	3,5

Tabelle 47:

Erythrozytenzahl und Gesamteiweißkonzentration des Plasmas (Mittelwert (MW) und Standardabweichung (STA)) der Gruppe F bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos

	Erythrozytenzahl (x 10^6 /µl)				Gesamteiweiß (g/dl)			
	prä OP		5. Tag		prä OP		5. Tag	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	6,1	0,7	5,1	0,4	5,84	1,04	6,10	0,35
Carprofen	5,7	0,8	4,8	0,6	6,47	0,81	6,41	0,73
Buprenorphin	6,1	0,8	5,5	0,8	5,67	1,58	6,11	1,02
Levomethadon	6,5	0,8	5,4	0,8	6,66	0,46	6,62	0,35

Tabelle 48:

Hämatokrit und Hämoglobingehalt des Blutes (Mittelwert (MW) und Standardabweichung (STA)) der Gruppe F bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos

	Hämatokrit (%)				Hämoglobin (g/dl)			
	prä OP		5. Tag		prä OP		5. Tag	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	41,8	4,9	33,4	5,1	15,1	2,1	12,6	0,7
Carprofen	39,9	5,9	34,4	5,2	13,8	2,2	11,5	1,5
Buprenorphin	41,5	5,0	36,5	4,7	14,7	1,8	13,2	1,8
Levomethadon	43,7	6,3	35,5	5,7	15,2	2,3	12,4	2,0

Tabelle 49:

Aktivität der Alanin-Amino-Transferase (ALT) und der Glutamat-Dehydrogenase (GLDH) (Mittelwert (MW) und Standardabweichung (STA)) der Gruppe F bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos

	ALT (U/l)				GLDH (U/l)			
	prä OP		5. Tag		prä OP		5. Tag	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	297,7	426,94	89,6	114,6	22	37,4	4,7	3,5
Carprofen	190,9	251,1	126,9	159,2	21,7	40,6	3,9	2,6
Buprenorphin	233,7	392,5	82,1	69,2	21,7	28,3	5	2,9
Levomethadon	215,2	391,7	73,2	94,1	23,1	51,1	3,6	2,9

Tabelle 50:

Aktivität der Alkalischen-Phosphatase (AP) (Mittelwert (MW) und Standardabweichung (STA)) der Gruppe F bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos

	AP (U/l)			
	prä OP		5. Tag	
	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	144,8	129	147,6	147,0
Carprofen	170,2	71,8	162,5	85,3
Buprenorphin	176,4	88,3	253,3	233
Levomethadon	89,4	46	85,2	42,4

Tabelle 51:

Harnstoff- und Kreatininkonzentration (Mittelwert (MW) und Standardabweichung (STA)) der Gruppe F bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos

	Harnstoff (mg/dl)				Kreatinin (mg/dl)			
	prä OP		5. Tag		prä OP		5. Tag	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	26	8,1	26	5,2	0,54	0,12	0,52	0,12
Carprofen	26,5	8,6	28,8	11,2	0,65	0,22	0,70	0,26
Buprenorphin	30,1	9,3	24,3	8,4	0,58	0,20	0,61	0,12
Levomethadon	31,4	20,0	27,4	6,8	0,71	0,14	0,71	0,11

Tabelle 52:

Natrium- und des Kaliumkonzentration (Mittelwert (MW) und Standardabweichung (STA)) der Gruppe F bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos

	Natrium (mmol/l)				Kalium (mmol/l)			
	prä OP		5. Tag		prä OP		5. Tag	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	145,2	2,9	145,8	2,9	3,81	0,46	4,13	0,31
Carprofen	146,2	3,6	146,2	2,7	3,90	0,46	4,03	0,33
Buprenorphin	145,9	3,5	146,6	2,1	3,94	0,45	4,09	0,37
Levomethadon	147,1	2,6	146,4	1,6	3,82	0,26	3,88	0,35

Tabelle 53:

Mittels visuell analoger Skala erhobene Schmerzgrade (Mittelwert (MW) und Standardabweichung (STA)) der Gruppe W bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos

	VAS - Schmerzgrade (mm)							
	prä OP		30 min post extubationem		1,5 h post extubationem		2,5 h post extubationem	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	18,0	24,9	10,0	17,3	10,0	17,3	12,0	17,9
Carprofen	16,0	23,0	36,0	28,8	36,0	26,8	38,0	26,8
Buprenorphin	45,0	30,0	2,0	4,5	18,0	34,9	28,4	27,4
Levomethadon	20,0	20,0	0,0	0,0	12,0	17,9	22,0	22,5

	VAS - Schmerzgrade (mm)							
	3,5 h post extubationem		4,5 h post extubationem		5,5 h post extubationem		6,5 h post extubationem	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	12,0	17,9	18,0	17,9	16,0	16,7	16,0	16,7
Carprofen	37,0	27,1	36,0	25,3	37,0	25,4	36,0	25,3
Buprenorphin	29,2	29,5	47,2	29,6	48,0	35,6	49,0	36,5
Levomethadon	22,0	22,5	26,0	19,2	26,0	19,2	26,0	19,2

	VAS - Schmerzgrade (mm)							
	2. Tag vormittags		2. Tag nachmittags		3. Tag vormittags		3. Tag nachmittags	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	36,0	7,0	34,0	7,0	34,0	7,3	34,0	7,3
Carprofen	30,0	21,5	28,0	21,4	15,0	10,0	15,0	10,0
Buprenorphin	52,0	25,1	55,0	20,0	53,0	22,2	54,0	20,7
Levomethadon	42,0	27,1	39,6	27,7	34,6	30,0	33,0	24,7

	VAS - Schmerzgrade (mm)							
	4. Tag vormittags		4. Tag nachmittags		5. Tag vormittags		5. Tag nachmittags	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	33,0	7,3	31,0	5,6	29,0	6,0	29,0	6,0
Carprofen	13,0	9,7	13,0	9,7	11,0	11,4	11,0	11,4
Buprenorphin	54,0	27,9	54,0	27,9	47,0	15,7	47,0	15,7
Levomethadon	30,0	24,7	28,0	23,6	28,0	25,1	28,0	25,1

Tabelle 54:

Mittels numerischer Schätzskala erhobene Schmerzgrade (Mittelwert (MW) und Standardabweichung (STA)) der Gruppe W bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos

	NRS - Schmerzgrade							
	prä OP		30 min post extubationem		1,5 h post extubationem		2,5 h post extubationem	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	1,20	1,64	2,20	2,49	2,20	2,49	2,60	2,41
Carprofen	1,60	2,19	1,80	1,48	2,40	1,14	3,20	2,28
Buprenorphin	3,40	2,51	1,00	2,24	2,20	3,19	2,80	3,03
Levomethadon	1,60	2,07	0,00	0,00	0,20	0,45	1,20	1,30

	NRS - Schmerzgrade							
	3,5 h post extubationem		4,5 h post extubationem		5,5 h post extubationem		6,5 h post extubationem	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	3,00	2,45	2,80	2,39	2,00	1,58	2,00	1,58
Carprofen	2,00	1,22	2,40	2,30	2,40	2,30	2,40	2,30
Buprenorphin	2,00	1,87	3,00	1,41	3,20	1,30	3,20	1,30
Levomethadon	1,40	1,34	1,80	1,48	2,20	1,92	2,20	1,92

	NRS - Schmerzgradeen							
	2. Tag vormittags		2. Tag nachmittags		3. Tag vormittags		3. Tag nachmittags	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	0,40	0,55	0,40	0,55	0,60	0,55	0,40	0,55
Carprofen	1,40	1,52	1,40	1,52	0,20	0,45	0,60	0,89
Buprenorphin	3,60	0,55	3,20	1,30	3,60	3,29	3,40	2,88
Levomethadon	1,20	1,64	1,40	1,52	2,00	2,92	2,00	2,92

	NRS - Schmerzgrade							
	4. Tag vormittags		4. Tag nachmittags		5. Tag vormittags		5. Tag nachmittags	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	0,40	0,54	0,40	0,54	0,40	0,54	0,40	0,54
Carprofen	0,60	0,89	0,60	0,89	0,20	0,45	0,20	0,45
Buprenorphin	2,60	1,52	2,60	1,52	2,40	1,34	2,40	1,34
Levomethadon	1,40	1,67	1,40	1,67	1,60	2,07	1,60	2,07

Tabelle 55:

Mechanisch nozizeptive Schwelle des Fraktur- bzw. Operationsgebietes (Mittelwert (MW) und Standardabweichung (STA)) der Gruppe W bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos

	Druck zur Ermittlung der Schmerzgrenze (N)							
	prä OP		30 min post extubationem		1,5 h post extubationem		2,5 h post extubationem	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	20,00	0,00	17,40	3,71	17,40	3,71	17,40	3,71
Carprofen	20,00	0,00	17,00	4,12	16,60	4,22	16,80	2,95
Buprenorphin	14,00	8,94	18,20	2,04	16,20	6,34	15,00	4,21
Levomethadon	18,00	4,47	20,00	0,00	18,80	1,79	17,40	2,79

	Druck zur Ermittlung der Schmerzgrenze (N)							
	3,5 h post extubationem		4,5 h post extubationem		5,5 h post extubationem		6,5 h post extubationem	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	17,50	3,71	16,40	3,51	17,40	3,71	13,80	7,43
Carprofen	17,60	2,51	17,00	2,74	17,40	2,51	17,00	2,74
Buprenorphin	15,00	6,48	13,40	5,46	13,60	6,12	14,60	5,77
Levomethadon	17,40	2,79	17,40	2,79	17,60	2,51	17,60	2,51

	Druck zur Ermittlung der Schmerzgrenze (N)							
	2. Tag vormittags		2. Tag nachmittags		3. Tag vormittags		3. Tag nachmittags	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	19,60	0,89	19,60	0,89	19,60	0,89	19,60	0,89
Carprofen	17,00	4,12	17,00	4,12	20,00	0,00	20,00	0,00
Buprenorphin	12,60	6,23	12,60	6,23	15,00	4,12	15,00	4,12
Levomethadon	13,20	7,85	12,40	7,09	13,60	7,89	13,80	7,94

	Druck zur Ermittlung der Schmerzgrenze (N)							
	4. Tag vormittags		4. Tag nachmittags		5. Tag vormittags		5. Tag nachmittags	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	19,60	0,89	19,60	0,89	19,60	0,89	19,60	0,89
Carprofen	19,00	2,24	19,00	2,24	20,00	0,00	20,00	0,00
Buprenorphin	14,20	8,14	14,20	8,14	17,20	4,15	17,20	4,15
Levomethadon	14,20	8,07	14,40	8,17	15,00	8,54	15,20	8,67

Tabelle 56:

Mittels visuell analoger Skala erhobene Sedationsgrade (Mittelwert (MW) und Standardabweichung (STA)) der Gruppe W bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos

	VAS - Sedationsgrade (mm)							
	prä OP		30 min post extubationem		1,5 h post extubationem		2,5 h post extubationem	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	0,00	0,00	93,00	15,65	91,00	20,12	80,00	19,69
Carprofen	0,00	0,00	81,00	29,66	68,00	34,39	50,00	31,42
Buprenorphin	2,00	4,47	100,00	0,00	97,40	4,34	91,00	9,62
Levomethadon	0,00	0,00	100,00	0,00	97,00	2,74	91,00	6,52

	VAS - Sedationsgrade (mm)							
	3,5 h post extubationem		4,5 h post extubationem		5,5 h post extubationem		6,5 h post extubationem	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	64,00	24,60	60,00	27,61	52,00	27,97	47,00	27,75
Carprofen	44,00	29,66	24,00	23,02	21,00	19,49	20,00	17,68
Buprenorphin	87,00	15,65	74,00	13,87	65,00	28,28	59,00	30,29
Levomethadon	81,00	11,40	63,00	18,23	50,00	17,68	42,00	19,87

	VAS - Sedationsgrade (mm)							
	2. Tag vormittags		2. Tag nachmittags		3. Tag vormittags		3. Tag nachmittags	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Carprofen	2,00	4,47	2,00	4,47	0,00	0,00	0,00	0,00
Buprenorphin	30,00	28,28	25,00	26,92	16,00	18,17	16,00	18,17
Levomethadon	19,00	23,56	6,00	5,48	4,00	6,52	3,00	4,47

	VAS - Sedationsgrade (mm)							
	4. Tag vormittags		4. Tag nachmittags		5. Tag vormittags		5. Tag nachmittags	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Carprofen	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Buprenorphin	12,00	17,89	12,00	17,89	12,00	17,89	12,00	17,89
Levomethadon	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Tabelle 57:

Mittels numerischer Schätzskala erhobene Sedationsgrade (Mittelwert (MW) und Standardabweichung (STA)) der Gruppe W bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos

	NRS - Sedationsgrade							
	prä OP		30 min post extubationem		1,5 h post extubationem		2,5 h post extubationem	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	0,00	0,00	3,80	2,17	3,60	2,07	3,00	2,00
Carprofen	0,00	0,00	4,40	1,34	4,00	1,73	3,20	1,30
Buprenorphin	0,60	1,34	5,00	0,00	4,80	0,45	4,80	0,45
Levomethadon	0,00	0,00	5,00	0,00	5,00	0,00	4,40	0,55

	NRS - Sedationsgrade							
	3,5 h post extubationem		4,5 h post extubationem		5,5 h post extubationem		6,5 h post extubationem	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	2,40	1,67	2,00	1,87	1,80	2,05	1,60	1,82
Carprofen	2,60	1,52	1,60	1,14	1,20	1,10	0,80	0,84
Buprenorphin	4,40	0,89	4,20	0,84	4,40	0,89	4,00	1,41
Levomethadon	3,80	0,45	3,20	0,84	2,80	0,84	2,20	1,10

	NRS - Sedationsgrade							
	2. Tag vormittags		2. Tag nachmittags		3. Tag vormittags		3. Tag nachmittags	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Carprofen	0,2	0,5	0,2	0,5	0,0	0,0	0,0	0,0
Buprenorphin	1,6	1,3	1,2	1,1	1,2	1,3	1,2	1,3
Levomethadon	0,6	0,6	0,4	0,6	0,4	0,6	0,4	0,6

	NRS - Sedationsgrade							
	4. Tag vormittags		4. Tag nachmittags		5. Tag vormittags		5. Tag nachmittags	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Carprofen	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Buprenorphin	0,8	1,1	0,8	1,1	0,6	0,9	0,6	0,9
Levomethadon	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Tabelle 58:

Plasmaglukosekonzentration (Mittelwert (MW) und Standardabweichung (STA)) der Gruppe W bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos

	Plasmaglukosekonzentration (mg/dl)							
	prä OP		30 min post extubationem		1,5 h post extubationem		2,5 h post extubationem	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	100,8	15,9	154,8	84,8	144,8	89,0	114,4	36,8
Carprofen	103,6	21,8	176,0	30,9	168,6	29,9	143,4	9,1
Buprenorphin	98,4	24,9	87,8	29,9	91,6	31,7	104,0	14,7
Levomethadon	116,8	17,0	129,0	32,3	121,6	21,1	120,4	16,3

	Plasmaglukosekonzentration (mg/dl)							
	3,5 h post extubationem		4,5 h post extubationem		5,5 h post extubationem		6,5 h post extubationem	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	119,0	39,5	108,4	21,6	105,0	21,5	106,2	22,6
Carprofen	133,0	13,6	126,0	16,4	122,4	15,8	124,8	14,7
Buprenorphin	94,6	35,7	131,4	36,5	136,6	35,3	137,4	24,3
Levomethadon	118,4	8,2	115,6	10,9	115,0	20,7	112,6	22,5

	Plasmaglukosekonzentration (mg/dl)							
	2. Tag vormittags		2. Tag nachmittags		3. Tag vormittags		3. Tag nachmittags	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	107,0	23,8	127,6	16,8	112,4	16,9	116,6	9,0
Carprofen	119,6	10,9	116,2	13,5	107,4	26,1	114,6	3,6
Buprenorphin	113,2	38,6	132,8	19,2	121,8	32,3	143,0	55,2
Levomethadon	106,0	9,3	110,6	28,0	136,4	36,1	135,0	33,7

	Plasmaglukosekonzentration (mg/dl)							
	4. Tag vormittags		4. Tag nachmittags		5. Tag vormittags		5. Tag nachmittags	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	108,8	12,8	113,0	13,7	93,0	14,3	108,2	16,5
Carprofen	116,2	2,9	118,2	6,1	105,2	9,8	111,0	7,4
Buprenorphin	160,6	49,2	158,2	44,4	145,0	60,4	139,2	37,4
Levomethadon	129,8	21,4	127,6	24,6	113,2	25,2	120,4	18,3

Tabelle 59:

Systolischer Blutdruck (Mittelwert (MW) und Standardabweichung (STA)) der Gruppe W bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos

	systolischer Blutdruck (mmHg)							
	prä OP		30 min post extubationem		1,5 h post extubationem		2,5 h post extubationem	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	145,93	15,07	139,50	16,54	142,23	17,81	141,63	20,25
Carprofen	143,67	17,38	128,33	17,64	126,83	19,91	134,90	19,75
Buprenorphin	146,47	18,32	138,50	20,02	147,33	18,27	143,87	21,88
Levomethadon	143,03	16,38	131,07	13,85	130,50	18,12	132,43	20,03

	systolischer Blutdruck (mmHg)							
	3,5 h post extubationem		4,5 h post extubationem		5,5 h post extubationem		6,5 h post extubationem	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	135,97	21,47	131,87	23,11	138,10	22,30	144,57	19,99
Carprofen	127,53	18,17	130,37	19,18	138,90	22,05	134,33	15,86
Buprenorphin	146,67	19,71	147,43	22,76	147,97	18,38	145,70	20,16
Levomethadon	137,90	20,44	136,60	16,53	138,97	16,58	141,57	17,36

	systolischer Blutdruck (mmHg)							
	2. Tag vormittags		2. Tag nachmittags		3. Tag vormittags		3. Tag nachmittags	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	149,83	20,88	143,73	19,88	150,93	26,74	148,07	25,14
Carprofen	143,43	14,86	140,13	18,26	147,83	17,46	150,33	15,64
Buprenorphin	143,90	15,34	141,27	15,29	140,67	17,02	143,53	18,44
Levomethadon	144,50	16,91	143,90	15,87	150,60	17,52	149,30	18,17

	systolischer Blutdruck (mmHg)							
	4. Tag vormittags		4. Tag nachmittags		5. Tag vormittags		5. Tag nachmittags	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	142,03	17,54	148,40	17,80	149,63	17,46	146,13	19,45
Carprofen	144,20	15,62	149,77	14,33	149,50	13,59	148,77	15,67
Buprenorphin	149,57	13,39	145,43	21,51	149,90	17,27	145,87	14,08
Levomethadon	148,77	18,41	148,97	18,04	151,93	16,64	150,93	15,78

Tabelle 60:

Herzfrequenz (Mittelwert (MW) und Standardabweichung (STA)) der Gruppe W bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos

	Herzfrequenz/min							
	prä OP		30 min post extubationem		1,5 h post extubationem		2,5 h post extubationem	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	127,20	29,14	105,40	46,05	113,00	43,24	96,00	26,08
Carprofen	126,00	19,49	121,20	16,35	121,20	16,35	111,20	21,13
Buprenorphin	160,00	23,45	124,00	35,78	134,00	26,08	132,80	42,77
Levomethadon	121,20	16,96	110,00	26,46	107,00	30,33	101,00	32,28

	Herzfrequenz/min							
	3,5 h post extubationem		4,5 h post extubationem		5,5 h post extubationem		6,5 h post extubationem	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	95,00	25,00	95,00	25,00	89,40	19,28	90,00	20,00
Carprofen	104,00	16,73	100,00	20,00	105,00	20,62	97,80	20,35
Buprenorphin	126,40	35,62	116,80	37,03	110,80	44,53	116,20	39,66
Levomethadon	94,80	25,60	95,20	30,91	100,00	31,62	99,20	30,38

	Herzfrequenz/min							
	2. Tag vormittags		2. Tag nachmittags		3. Tag vormittags		3. Tag nachmittags	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	107,20	23,35	106,00	19,49	107,20	33,00	104,80	30,74
Carprofen	104,80	31,70	101,20	26,52	100,00	21,21	100,00	21,21
Buprenorphin	95,00	38,12	94,40	38,77	124,80	33,54	130,00	33,17
Levomethadon	88,00	8,37	100,00	14,14	108,80	21,05	105,20	13,97

	Herzfrequenz/min							
	4. Tag vormittags		4. Tag nachmittags		5. Tag vormittags		5. Tag nachmittags	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	112,00	33,46	108,40	27,07	108,00	22,80	108,00	22,80
Carprofen	99,60	26,85	106,00	24,74	109,60	10,04	116,00	16,73
Buprenorphin	115,80	30,87	111,80	35,37	116,00	29,66	116,00	29,66
Levomethadon	96,80	24,72	106,80	33,03	98,00	20,49	92,40	23,43

Tabelle 61:

Atemfrequenz (Mittelwert (MW) und Standardabweichung (STA)) der Gruppe W bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos

	Atemfrequenz / min							
	prä OP		30 min post extubationem		1,5 h post extubationem		2,5 h post extubationem	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	30,40	8,76	32,00	8,00	32,00	8,00	36,80	12,46
Carprofen	41,80	13,83	41,60	22,91	41,60	22,91	40,00	23,15
Buprenorphin	44,80	5,02	56,80	23,39	46,80	21,61	46,80	21,61
Levomethadon	28,80	17,75	35,20	26,89	35,20	26,89	31,20	18,85

	Atemfrequenz / min							
	3,5 h post extubationem		4,5 h post extubationem		5,5 h post extubationem		6,5 h post extubationem	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	34,40	11,87	34,40	11,87	34,40	11,37	37,60	13,15
Carprofen	43,20	25,52	47,20	29,99	42,40	26,17	42,40	26,17
Buprenorphin	52,00	18,92	62,80	28,62	59,20	22,34	59,20	22,34
Levomethadon	27,20	12,13	26,40	9,63	25,60	10,43	25,60	10,43

	Atemfrequenz / min							
	2. Tag vormittags		2. Tag nachmittags		3. Tag vormittags		3. Tag nachmittags	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	35,20	13,68	34,40	14,59	33,60	13,74	30,40	10,81
Carprofen	42,80	7,16	41,60	6,07	40,40	4,89	40,00	4,89
Buprenorphin	39,00	12,53	39,00	14,32	38,80	20,08	30,80	11,45
Levomethadon	26,40	10,81	30,40	13,45	28,00	11,31	27,20	11,80

	Atemfrequenz / min							
	4. Tag vormittags		4. Tag nachmittags		5. Tag vormittags		5. Tag nachmittags	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	34,00	12,17	32,00	9,38	34,00	12,17	36,40	10,80
Carprofen	40,00	7,48	40,00	7,48	40,00	7,48	39,20	7,16
Buprenorphin	36,40	17,46	36,40	17,46	35,60	16,15	36,40	15,77
Levomethadon	28,00	11,31	28,00	11,31	29,60	10,81	29,60	10,43

Tabelle 62:

Rektale Körperinnentemperatur (Mittelwert (MW) und Standardabweichung (STA)) der Gruppe W bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos

	rektale Körperinnentemperatur (°C)							
	prä OP		30 min post extubationem		1,5 h post extubationem		2,5 h post extubationem	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	38,68	0,19	36,08	1,24	36,16	1,28	36,50	1,07
Carprofen	38,74	0,19	36,26	0,36	36,48	0,50	36,88	0,73
Buprenorphin	38,78	0,65	35,20	1,30	35,44	1,37	36,14	1,26
Levomethadon	38,50	0,14	35,26	1,13	35,36	1,34	35,62	1,35

	rektale Körperinnentemperatur (°C)							
	3,5 h post extubationem		4,5 h post extubationem		5,5 h post extubationem		6,5 h post extubationem	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	36,76	0,58	36,96	0,69	37,28	0,81	37,54	0,62
Carprofen	37,42	0,37	37,46	0,36	37,60	0,22	37,70	0,27
Buprenorphin	37,12	0,44	37,44	0,46	37,54	0,46	37,68	0,54
Levomethadon	36,06	1,24	36,48	0,98	37,06	0,68	37,20	0,91

	rektale Körperinnentemperatur (°C)							
	2. Tag vormittags		2. Tag nachmittags		3. Tag vormittags		3. Tag nachmittags	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	38,7	0,41	38,66	0,43	38,62	0,7	38,62	0,63
Carprofen	38,52	0,16	38,54	0,19	38,54	0,15	38,56	0,15
Buprenorphin	37,84	0,84	38,4	0,6	38,02	0,68	37,88	0,37
Levomethadon	38,18	0,97	38,14	0,71	38,2	0,6	38,2	0,64

	rektale Körperinnentemperatur (°C)							
	4. Tag vormittags		4. Tag nachmittags		5. Tag vormittags		5. Tag nachmittags	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	38,64	0,62	38,64	0,57	38,68	0,57	38,76	0,52
Carprofen	38,62	0,19	38,68	0,24	38,58	0,18	38,54	0,19
Buprenorphin	38,04	0,71	38,04	0,71	38,10	0,69	38,18	0,49
Levomethadon	38,42	0,44	38,40	0,44	38,62	0,62	38,64	0,56

Tabelle 63:

Hauttemperatur im Bereich des traumatisierten Gewebes (Mittelwert (MW) und Standardabweichung (STA)) der Gruppe W bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos

	Hauttemperatur (°C)							
	prä OP		30 min post extubationem		1,5 h post extubationem		2,5 h post extubationem	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	28,80	1,09	30,42	1,42	30,58	1,44	30,58	1,59
Carprofen	29,00	1,87	30,88	1,85	30,84	0,80	30,80	1,76
Buprenorphin	30,20	2,39	31,16	1,49	31,16	1,52	31,24	1,44
Levomethadon	29,80	1,79	32,00	2,31	32,42	1,97	32,48	1,97

	Hauttemperatur (°C)							
	3,5 h post extubationem		4,5 h post extubationem		5,5 h post extubationem		6,5 h post extubationem	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	30,70	1,36	30,72	1,35	30,76	1,34	30,84	1,45
Carprofen	30,92	1,79	31,10	1,28	31,26	1,17	31,24	1,10
Buprenorphin	31,20	1,44	31,24	1,49	31,18	1,53	31,18	1,53
Levomethadon	32,50	1,97	32,50	1,97	32,50	1,97	32,56	1,98

	Hauttemperatur (°C)							
	2. Tag vormittags		2. Tag nachmittags		3. Tag vormittags		3. Tag nachmittags	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	34,00	1,63	33,48	1,53	32,92	1,46	32,96	1,46
Carprofen	32,24	0,77	32,22	0,80	32,44	0,82	32,44	0,82
Buprenorphin	32,24	1,65	32,22	1,77	32,34	1,81	32,52	1,85
Levomethadon	32,14	1,23	32,10	1,36	32,04	1,31	32,00	1,43

	Hauttemperatur (°C)							
	4. Tag vormittags		4. Tag nachmittags		5. Tag vormittags		5. Tag nachmittags	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	32,76	1,73	32,82	1,69	32,60	1,28	32,60	1,28
Carprofen	32,44	0,93	32,38	0,93	32,40	0,89	32,40	0,89
Buprenorphin	33,12	1,02	33,28	0,79	33,50	0,54	33,54	0,51
Levomethadon	32,06	1,25	32,10	1,26	32,08	1,28	32,02	1,37

Tabelle 64:

pH-Wert des venösen Blutes (Mittelwert (MW) und Standardabweichung (STA)) der Gruppe W bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos

	pH-Wert des venösen Blutes							
	prä OP		30 min post extubationem		1,5 h post extubationem		2,5 h post extubationem	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	7,420	4,472	7,320	8,367	7,340	5,477	7,380	4,472
Carprofen	7,420	4,472	7,300	0,123	7,320	0,110	7,360	8,944
Buprenorphin	7,360	5,477	7,280	0,130	7,280	0,164	7,280	8,367
Levomethadon	7,400	7,071	7,280	0,130	7,300	0,100	7,320	8,367

	pH-Wert des venösen Blutes							
	3,5 h post extubationem		4,5 h post extubationem		5,5 h post extubationem		6,5 h post extubationem	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	7,380	4,472	7,380	4,472	7,380	4,472	7,380	4,472
Carprofen	7,340	8,944	7,360	8,944	7,360	8,944	7,380	8,367
Buprenorphin	7,320	8,367	7,360	5,477	7,400	7,071	7,380	8,367
Levomethadon	7,320	4,472	7,300	7,071	7,340	5,477	7,380	4,472

	pH-Wert des venösen Blutes							
	2. Tag vormittags		2. Tag nachmittags		3. Tag vormittags		3. Tag nachmittags	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	7,440	5,477	7,400	0,000	7,440	5,477	7,440	5,477
Carprofen	7,360	5,477	7,380	4,472	7,360	8,944	7,360	8,944
Buprenorphin	7,360	5,477	7,380	4,472	7,400	7,071	7,420	8,367
Levomethadon	7,380	4,472	7,380	4,472	7,420	4,472	7,400	0,000

	pH-Wert des venösen Blutes							
	4. Tag vormittags		4. Tag nachmittags		5. Tag vormittags		5. Tag nachmittags	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	7,440	5,477	7,440	5,477	7,400	7,071	7,400	0,000
Carprofen	7,420	4,472	7,420	4,472	7,420	4,472	7,420	4,472
Buprenorphin	7,400	7,071	7,400	7,071	7,420	0,130	7,400	0,123
Levomethadon	7,420	4,472	7,440	5,477	7,400	0,000	7,400	7,071

Tabelle 65:

Bikarbonatkonzentration des venösen Blutes (Mittelwert (MW) und Standardabweichung (STA)) der Gruppe W bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos

	Bikarbonatkonzentration des venösen Blutes (mmol/l)							
	prä OP		30 min post extubationem		1,5 h post extubationem		2,5 h post extubationem	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	22,260	3,392	25,160	4,379	23,420	3,433	23,320	2,181
Carprofen	21,280	2,376	23,060	2,273	22,180	1,608	21,320	1,583
Buprenorphin	20,860	3,757	22,820	5,562	24,240	6,949	24,100	4,161
Levomethadon	20,100	2,857	24,000	1,918	23,900	3,169	23,220	3,619

	Bikarbonatkonzentration des venösen Blutes (mmol/l)							
	3,5 h post extubationem		4,5 h post extubationem		5,5 h post extubationem		6,5 h post extubationem	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	24,260	2,503	23,740	2,348	23,020	1,381	23,600	2,004
Carprofen	22,280	3,343	21,820	3,417	22,020	2,042	21,800	2,912
Buprenorphin	23,480	3,591	19,280	5,225	24,140	5,426	23,820	5,000
Levomethadon	23,140	3,176	23,140	3,262	22,860	2,196	22,500	3,164

	Bikarbonatkonzentration des venösen Blutes (mmol/l)							
	2. Tag vormittags		2. Tag nachmittags		3. Tag vormittags		3. Tag nachmittags	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	19,660	1,900	22,060	2,547	22,240	2,635	22,480	3,471
Carprofen	22,220	1,616	22,720	2,956	21,860	2,653	23,220	3,119
Buprenorphin	23,720	4,533	23,920	3,840	22,400	2,884	23,820	2,966
Levomethadon	21,220	2,260	21,520	3,145	23,260	2,355	22,580	3,520

	Bikarbonatkonzentration des venösen Blutes (mmol/l)							
	4. Tag vormittags		4. Tag nachmittags		5. Tag vormittags		5. Tag nachmittags	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	22,820	3,274	23,800	3,049	25,260	3,719	23,900	4,906
Carprofen	23,640	4,108	24,020	3,269	23,560	3,018	22,080	2,249
Buprenorphin	26,860	6,962	27,360	5,494	27,080	10,010	28,200	11,340
Levomethadon	23,820	3,684	25,080	3,136	24,100	2,606	23,200	3,925

Tabelle 66:

Basenüberschuss des venösen Blutes aller vier Behandlungsgruppen (Mittelwert (MW) und Standardabweichung (STA)) der Gruppe W vom 1. bis zum 5. Behandlungstag

	Basenüberschuß des venösen Blutes (mmol/l)							
	prä OP		30 min post extubationem		1,5 h post extubationem		2,5 h post extubationem	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	-1,62	2,89	-3,42	4,56	-3,08	3,89	-1,32	2,46
Carprofen	-2,34	1,87	-4,30	1,01	-5,00	1,08	-4,48	1,15
Buprenorphin	-3,64	5,42	-4,90	5,76	-3,14	6,12	-3,90	4,57
Levomethadon	-2,92	3,51	-3,38	3,31	-2,54	2,71	-3,20	1,72

	Basenüberschuß des venösen Blutes (mmol/l)							
	3,5 h post extubationem		4,5 h post extubationem		5,5 h post extubationem		6,5 h post extubationem	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	-1,04	3,01	-1,26	3,57	-1,46	2,85	-1,44	2,50
Carprofen	-4,20	2,10	-3,06	1,93	-2,94	1,41	-3,20	0,97
Buprenorphin	-3,20	4,74	-5,54	3,22	-1,04	5,72	-1,62	4,58
Levomethadon	-3,22	1,51	-2,96	1,59	-2,50	1,42	-2,14	2,27

	Basenüberschuß des venösen Blutes (mmol/l)							
	2. Tag vormittags		2. Tag nachmittags		3. Tag vormittags		3. Tag nachmittags	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	-3,54	1,77	-2,16	2,35	-1,16	2,36	-0,96	2,96
Carprofen	-3,62	1,80	-2,78	2,31	-2,78	2,54	-1,84	3,08
Buprenorphin	-2,10	4,13	-1,48	3,87	-2,04	3,52	-0,58	4,48
Levomethadon	-3,58	2,91	-4,04	3,05	-1,68	1,95	-2,90	2,19

	Basenüberschuß des venösen Blutes (mmol/l)							
	4. Tag vormittags		4. Tag nachmittags		5. Tag vormittags		5. Tag nachmittags	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	-0,50	2,47	-0,58	2,35	-0,50	3,28	-0,18	3,61
Carprofen	-1,18	3,24	-0,42	2,29	-0,62	2,33	-0,70	2,03
Buprenorphin	1,64	6,90	2,12	5,71	2,50	10,17	2,90	11,32
Levomethadon	0,28	3,44	1,34	2,95	-0,76	2,69	-0,20	3,07

Tabelle 67:

O_2-Partialdruck des venösen Blutes (Mittelwert (MW) und Standardabweichung (STA)) der Gruppe W bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos

	O_2-Partialdruck des venösen Blutes (mmHg)							
	prä OP		30 min post extubationem		1,5 h post extubationem		2,5 h post extubationem	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	46,42	12,09	72,42	47,07	55,38	12,41	70,24	42,20
Carprofen	43,38	16,40	53,32	10,91	47,20	18,06	45,34	12,65
Buprenorphin	45,68	12,58	70,40	42,56	36,78	11,14	37,82	11,77
Levomethadon	59,04	8,40	79,32	44,28	62,52	13,60	67,14	21,93

	O_2-Partialdruck des venösen Blutes (mmHg)							
	3,5 h post extubationem		4,5 h post extubationem		5,5 h post extubationem		6,5 h post extubationem	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	48,82	20,8	51,2	22,18	45,2	23,52	47,16	21,64
Carprofen	50,18	6,25	64,24	19,68	39,62	5	35,88	3,48
Buprenorphin	47,5	5,13	72,4	17,5	51,44	1,15	45,48	1,11
Levomethadon	51,4	16,66	46,32	19,73	49,08	20,25	48,58	20,42

	O_2-Partialdruck des venösen Blutes (mmHg)							
	2. Tag vormittags		2. Tag nachmittags		3. Tag vormittags		3. Tag nachmittags	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	63,16	30,33	64,10	46,32	101,16	72,72	90,58	74,36
Carprofen	52,84	27,94	32,60	2,78	43,06	12,36	57,73	39,53
Buprenorphin	33,18	9,76	50,32	34,49	41,04	20,17	60,82	25,04
Levomethadon	84,98	58,74	100,63	53,17	116,18	76,89	116,35	77,28

	O_2-Partialdruck des venösen Blutes (mmHg)							
	4. Tag vormittags		4. Tag nachmittags		5. Tag vormittags		5. Tag nachmittags	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	60,84	19,65	59,22	20,89	41,54	16,53	57,14	20,17
Carprofen	49,46	31,00	44,28	15,65	40,53	8,07	52,65	20,32
Buprenorphin	46,40	23,73	36,40	6,51	43,68	18,44	51,32	14,55
Levomethadon	58,55	20,99	55,85	23,63	74,20	4,80	58,50	12,67

Tabelle 68:

CO_2-Partialdruck des venösen Blutes aller vier Behandlungsgruppen (Mittelwert (MW) und Standardabweichung (STA)) der Gruppe W vom 1. bis zum 5. Behandlungstag

	CO_2 -Partialdruck des venösen Blutes (mmHg)							
	prä OP		30 min post extubationem		1,5 h post extubationem		2,5 h post extubationem	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	35,50	5,15	61,50	21,23	51,70	8,61	45,38	5,90
Carprofen	35,24	6,94	55,16	4,53	50,60	6,00	48,32	8,68
Buprenorphin	39,14	4,48	55,48	26,24	55,80	13,56	56,00	10,60
Levomethadon	34,96	10,50	62,86	19,37	58,20	18,21	49,70	13,03

	CO_2 -Partialdruck des venösen Blutes (mmHg)							
	3,5 h post extubationem		4,5 h post extubationem		5,5 h post extubationem		6,5 h post extubationem	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	47,96	18,15	41,10	6,82	40,66	7,75	38,84	6,35
Carprofen	46,40	9,53	42,54	9,66	42,92	8,84	41,62	9,19
Buprenorphin	48,80	9,64	37,32	14,13	42,52	9,44	43,58	11,34
Levomethadon	47,90	11,15	48,86	11,61	45,70	7,59	42,80	8,82

	CO_2 -Partialdruck des venösen Blutes (mmHg)							
	2. Tag vormittags		2. Tag nachmittags		3. Tag vormittags		3. Tag nachmittags	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	30,92	3,98	36,68	3,83	34,26	3,21	34,10	5,67
Carprofen	39,24	7,19	42,44	7,56	40,36	7,15	41,16	6,17
Buprenorphin	44,72	8,48	43,44	8,45	38,04	5,89	38,62	4,61
Levomethadon	39,94	7,60	40,72	4,76	39,98	8,14	38,40	8,46

	CO_2 -Partialdruck des venösen Blutes (mmHg)							
	4. Tag vormittags		4. Tag nachmittags		5. Tag vormittags		5. Tag nachmittags	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	33,64	5,73	34,94	5,78	41,04	7,47	37,46	8,74
Carprofen	38,68	7,88	37,62	6,47	41,06	7,86	34,20	7,40
Buprenorphin	43,82	7,04	44,36	5,05	40,50	6,85	43,44	6,63
Levomethadon	39,78	9,59	40,66	7,95	42,30	5,28	37,76	11,90

Tabelle 69:

Gesamtleukozytenzahl (Mittelwert (MW) und Standardabweichung (STA)) der Gruppe W bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos

	Gesamtleukozytenzahl/µl			
	prä OP		5. Tag	
	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	12,938	4,189	17,282	6,962
Carprofen	18,980	4,753	15,620	4,781
Buprenorphin	17,020	6,304	24,780	7,208
Levomethadon	20,000	9,042	21,780	3,845

Tabelle 70:

Eosinophilen und segmentkernigen Granulozyten (Mittelwert (MW) und Standardabweichung (STA)) der Gruppe W bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos

	Eosinophile Granulozyten (%)				segmentkernige Granulozyten (%)			
	prä OP		5. Tag		prä OP		5. Tag	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	3,750	2,754	5,500	2,121	72,8	7,1	72,4	11,5
Carprofen	2,667	2,081	2,500	1,000	81,0	7,5	76,8	10,1
Buprenorphin	3,500	1,732	2,000	1,732	55,6	28,2	51,8	37,9
Levomethadon	7,500	6,364	7,000	7,349	79,0	14,2	73,4	15,0

Tabelle 71:

Lymphozyten und Monozyten (Mittelwert (MW) und Standardabweichung (STA)) der Gruppe W bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos

	Lymphozyten (%)				Monozyten (%)			
	prä OP		5. Tag		prä OP		5. Tag	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	15,00	3,39	14,80	8,11	7,0	4,2	7,0	3,4
Carprofen	10,00	5,10	13,60	7,92	7,4	2,1	7,4	0,9
Buprenorphin	15,80	7,36	12,00	6,00	3,8	1,9	6,4	2,1
Levomethadon	12,80	8,32	14,00	8,72	5,5	1,0	6,5	3,3

Tabelle 72:

Erythrozytenzahl und Gesamteiweißkonzentration des Plasmas (Mittelwert (MW) und Standardabweichung (STA)) der Gruppe W bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos

	Erythrozytenzahl (x 10^6 /µl)				Gesamteiweiß (g/dl)			
	prä OP		5. Tag		prä OP		5. Tag	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	7,064	1,019	5,934	0,758	6,222	0,626	6,426	0,922
Carprofen	7,062	0,449	5,180	1,014	7,158	0,727	6,136	1,192
Buprenorphin	5,322	1,624	4,012	1,338	6,450	0,789	6,122	0,561
Levomethadon	6,210	1,463	5,110	0,678	5,892	1,021	6,610	0,865

Tabelle 73:

Hämatokrit und Hämoglobingehalt des Blutes (Mittelwert (MW) und Standardabweichung (STA)) der Gruppe W bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos

	Hämatokrit (%)				Hämoglobin (g/dl)			
	prä OP		5. Tag		prä OP		5. Tag	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	41,48	14,98	39,96	4,16	17,14	2,11	14,14	1,28
Carprofen	48,0	4,53	35,4	6,35	16,90	1,00	12,66	2,59
Buprenorphin	37,6	12,1	27,4	8,74	12,78	3,64	9,74	3,21
Levomethadon	42,16	9,37	34,3	5,19	14,58	3,22	12,22	1,97

Tabelle 74:

Aktivität der Alanin-Amino-Transferase (ALT) und der Glutamat-Dehydrogenase (GLDH) (Mittelwert (MW) und Standardabweichung (STA)) der Gruppe W bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos

	ALT (U/l)				GLDH (U/l)			
	prä OP		5. Tag		prä OP		5. Tag	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	31,4	11,3	50,4	25,4	3,1	2,6	4,4	1,8
Carprofen	52,8	41,8	66,4	46,6	5,2	4,1	10,5	11,4
Buprenorphin	206,2	270,6	314,2	396,7	30,4	35,8	46,0	19,8
Levomethadon	224,2	301,2	134,6	96,4	28,9	35,7	8,6	7,1

Tabelle 75:

Aktivität der Alkalischen-Phosphatase (AP) (Mittelwert (MW) und Standardabweichung (STA)) der Gruppe W bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos

	AP (U/l)			
	prä OP		5. Tag	
	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	505,8	717,6	190,5	165,4
Carprofen	188,4	215	187,6	195,8
Buprenorphin	207	97,8	548,2	583,5
Levomethadon	363,8	293,2	340,2	222,2

Tabelle 76:

Harnstoff- und Kreatininkonzentration (Mittelwert (MW) und Standardabweichung (STA)) der Gruppe W bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos

	Harnstoff (mg/dl)				Kreatinin (mg/dl)			
	prä OP		5. Tag		prä OP		5. Tag	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	41,2	24,5	41,4	35,1	0,87	0,33	1,30	1,03
Carprofen	27,0	9,0	17,6	9,1	0,63	0,40	0,71	0,29
Buprenorphin	60,8	47,0	50,4	59,7	0,90	0,73	2,03	2,83
Levomethadon	35,6	12,6	26,0	1,2	0,62	0,17	0,60	0,25

Tabelle 77:

Natrium- und des Kaliumkonzentration (Mittelwert (MW) und Standardabweichung (STA)) der Gruppe W bezogen auf die postoperative Verwendung der geprüften Analgetika und des Plazebos

	Natrium (mmol/l)				Kalium (mmol/l)			
	prä OP		5. Tag		prä OP		5. Tag	
	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA	MW	± STA
Plazebo	148,20	2,39	149,60	3,97	3,66	0,43	3,74	0,37
Carprofen	148,20	2,05	149,20	2,77	3,71	0,41	4,07	0,20
Buprenorphin	147,80	3,11	147,60	5,03	3,71	0,35	3,67	0,48
Levomethadon	143,80	5,67	146,20	3,03	3,45	0,54	3,96	0,31

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Nolte danke ich für die Überlassung des Themas und die gewährte Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit.

Ein ganz besonderer Dank gilt Frau Dr. Sabine Kramer für die hervorragende Betreuung besonders bei der Fertigstellung der Arbeit.

Einen herzlichen Dank an Frau Niederstucke für die schnelle Bestimmung der Kortisolproben im Institut für Endokrinologie.

Herrn Prof. Dr. Lautsch danke ich für die wichtige Hilfe bei der Statistik sowie Uwe und Stefan, dass es überhaupt dazu kam.

Ein großes Dankeschön an Ljuba für die nette Hilfe in Grafik- und Computerfragen sowie besonders Fred für die sehr genaue, kritische Durchsicht und moralische Unterstützung in letzter Minute.

Kathrin möchte ich herzlich für unsere langjährige Freundschaft danken.

Bei meiner Familie und ganz besonders bei Carsten bedanke ich mich herzlich für die bedingungslose Hilfe und Unterstützung zu jeder Zeit. Ohne sie wäre diese Arbeit nie zustande gekommen.