

Aus der Klinik für Klauentiere
des Fachbereichs Veterinärmedizin der
Freien Universität Berlin

**Analgesiamonitoring bei der Ketamin-Azaperon-
Allgemeinanästhesie der Schweine unter besonderer
Berücksichtigung des Nozizeptiven Flexorreflexes (bzw. RIII-Reflex)**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Ulf Rintisch
Tierarzt aus
Frankfurt / Oder

Berlin 2010
Journal-Nr.:3389

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. Leo Brunnberg
Erster Gutachter: Herr Prof. Dr. Karl Heinz Lahrmann
Zweiter Gutachter: Herr Prof. Dr. med. Rehberg-Klug
Dritter Gutachter: Frau Univ. Prof. Dr. Heidrun Fink

Deskriptoren (nach CAB-Thesaurus):

pigs, castration, ketamine, azaperone, anaesthesia, pain, measurement,
pain threshold, hydrocortisone

Tag der Promotion: 04.05.2010

Bibliografische Information der *Deutschen Nationalbibliothek*

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

ISBN: 978-3-86664-768-8

Zugl.: Berlin, Freie Univ., Diss., 2010

Dissertation, Freie Universität Berlin

D 188

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt.

Alle Rechte, auch die der Übersetzung, des Nachdruckes und der Vervielfältigung des Buches, oder Teilen daraus, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet, vervielfältigt oder verbreitet werden.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen, usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

This document is protected by copyright law.

No part of this document may be reproduced in any form by any means without prior written authorization of the publisher.

alle Rechte vorbehalten | all rights reserved

Coverbild © yellowj - Fotolia.com

© mensch und buch verlag 2010

choriner str. 85 - 10119 berlin

verlag@menschundbuch.de – www.menschundbuch.de

INHALT

VERWENDETE ABKÜRZUNGEN	I
1 EINLEITUNG	1
2 LITERATUR.....	3
2.1 Schmerz.....	3
2.1.1 Nozizeption.....	3
2.1.2 Das Schmerzsystem.....	3
2.1.3 NMDA- und Opioid-Rezeptoren	6
2.1.4 Innervation der Hoden und Hodenhüllen.....	8
2.2 Möglichkeiten der Anästhesie beim Schwein.....	9
2.2.1 Ketamin-Azaperon-Allgemeinanästhesie	10
2.2.1.1 Ketamin	11
2.2.1.2 Chemisch-physikalische Eigenschaften.....	12
2.2.1.3 Pharmakokinetik	12
2.2.1.4 Wirkmechanismen	13
2.2.1.5 Wirkung auf das zentrale Nervensystem.....	13
2.2.1.6 Wirkungen auf das Herz-Kreislauf-System	14
2.2.1.7 Wirkungen auf das Atmungssystem.....	14
2.2.1.8 Sonstige Wirkungen.....	15
2.2.1.9 Azaperon	15
2.2.1.10 Chemisch-physikalische Eigenschaften.....	16
2.2.1.11 Pharmakokinetik	16
2.2.1.12 Wirkmechanismen	17
2.2.1.13 Wirkung auf das zentrale Nervensystem.....	17
2.2.1.14 Wirkungen auf das Herz-Kreislauf-System	18
2.2.1.15 Wirkungen auf das Atmungssystem.....	18
2.2.1.16 Sonstige Wirkungen.....	18
2.2.2 Kontrolle der Allgemeinanästhesie beim Schwein.....	19
2.2.3 Nozizeptiver Flexorreflex (RIII-Reflex)	20
2.2.4 Bispektralindex	24
2.2.5 Kortisol	26
2.2.5.1 Regulation der Kortisolkonzentration	26

2.2.5.2	Einfluss von Stress und Schmerz auf die Kortisolausschüttung	27
3	MATERIAL UND METHODEN	28
3.1	Patientengut	28
3.2	Versuchsvorbereitung	28
3.3	Versuchsaufbau	29
3.3.1	Kastration, Allgemeinanästhesie und Messvorbereitung	29
3.4	Anästhesieüberwachung	31
3.4.1	Vitalparameter und Körpertemperatur	31
3.4.2	Nozizeptiver Flexorreflex (NFR)	33
3.4.2.1	Bestimmung der supramaximalen Stimulationsstärke des NFR	36
3.4.3	Zwischenklauenreflex (ZKR)	36
3.4.4	Beurteilung des schmerzspezifischen Abwehrverhaltens	36
3.4.5	Bispektralindex (BIS)	37
3.4.6	Elektromyogramm (EMG) zur Katalepsiekontrolle	38
3.4.7	Ketamin-, Norketamin-, Azaperon- und Kortisolkonzentrationen im Blut	38
3.5	Statistik	40
3.5.1	Datenaufbereitung und –auswertung	40
3.5.2	Datenauswertung und statistische Tests	40
4	ERGEBNISSE	42
4.1	Einschlafphase	42
4.2	Operationsphase	42
4.3	Aufwach- und Rekonvaleszenzphase	42
4.4	Schmerzspezifisches Abwehrverhalten	42
4.5	Vitalparameter	43
4.5.1	Sauerstoffsättigung	43
4.5.2	Endtidale Kohlendioxidkonzentration	43
4.5.3	Herzfrequenz	44
4.5.3.1	Zeitverlauf	44

4.5.3.2	Anästhesiephasen	45
4.5.3.3	Chirurgische Toleranzphase	46
4.5.4	Mittlerer arterieller Blutdruck	46
4.5.4.1	Zeitverlauf	47
4.5.4.2	Anästhesiephasen	48
4.5.5	Atemfrequenz	49
4.5.5.1	Zeitverlauf	49
4.5.5.2	Anästhesiephasen	50
4.6	Körperinnentemperatur	51
4.7	Kortisolkonzentration	51
4.7.1	Zeitverlauf	51
4.7.2	Korrelation mit Ketamin	53
4.8	Nozizeptiver Flexorreflex (NFR)	54
4.8.1	Zeitverlauf	54
4.8.2	Anästhesiephasen	56
4.8.3	Chirurgische Toleranz	57
4.8.4	Zwischenklauenreflex (ZKR)	59
4.8.5	Ketaminkonzentration	60
4.9	Bispektralindex	61
4.9.1	Zeitverlauf	61
4.9.2	Anästhesiephasen	62
4.9.3	Chirurgische Toleranz	62
4.10	Elektromyogramm zur Katalepsiekontrolle	63
4.10.1	Zeitverlauf	63
4.10.2	Anästhesiephasen	64
4.11	Konzentrationsverlauf von Ketamin, Norketamin und Azaperon	65
5	DISKUSSION	66
5.1	Methodenkritik	66
5.2	Einschlafphase	66
5.3	Operationsphase	67

5.4	Aufwach- und Rekonvaleszenzphase	67
5.5	Schmerzspezifisches Abwehrverhalten	67
5.6	Vitalparameter	68
5.6.1	Sauerstoffsättigung	68
5.6.2	Endtidale Kohlendioxidkonzentration	68
5.6.3	Herzfrequenz	68
5.6.4	Mittlerer arterieller Blutdruck	69
5.6.5	Atemfrequenz	69
5.6.6	Körperinnentemperatur	70
5.7	Kortisol	70
5.8	Nozizeptiver Flexorreflex (NFR)	71
5.9	Bispektralindex (BIS)	72
5.10	Elektromyogramm (EMG) zur Katalepsiekontrolle	73
5.11	Konzentrationsverlauf von Ketamin, Norketamin und Azaperon	73
6	SCHLUSSFOLGERUNG	75
7	ZUSAMMENFASSUNG	76
8	SUMMARY	78
9	ZITIERTE LITERATUR	80
10	PUBLIKATIONEN	116
11	DANKSAGUNG	117

Verwendete Abkürzungen

ACTH	adrenocorticotropes Hormon
BIS	Bispektralindex
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CBG	Corticosteroid-bindendes Globulin
CRH	Corticotropin Releasing Hormone
COX	Cyclooxygenase
Da	Dalton
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyogramm
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone
HHS	Hypothalamus-Hypophysen-System
LC-MS	Liquid Chromatography coupled Mass Spectrometry
LTP	long-term potentiation (deutsch: Langzeitpotenzierung)
MF	Median Frequenz
NADPH	Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat
NFR	Nozizeptiver Flexorreflex
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NNR	Nebennierenrinde
ORL	opioid receptor like
RII-Reflex	Reflex II (taktile Komponente des Rückzugreflexes)
RIII-Reflex	Reflex III (Synonym für den Nozizeptiven Flexorreflex)
RMS	Root Mean Square
SEF	Spektrale Eckfrequenz
TierSchG	Tierschutzgesetz
ZKR	Zwischenklauenreflex
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

Lange Zeit wurde die Aufgabe eines Tierarztes durch den wirtschaftlichen Wert eines Tieres diktiert. Dabei stellte eine Schmerzlinderung keine Zielrichtung dar und wurde demnach auch nicht von der Veterinärmedizin erwartet (ROLLIN, 2001).

Diese Sichtweise hat sich glücklicherweise in den letzten Jahrzehnten zunehmend geändert. So zählt heute auch eine effektive Schmerztherapie zu den tierärztlichen Aufgaben. Das setzt jedoch eine möglichst objektive Beurteilung der Schmerzen voraus.

Da aber der Mensch als Untersucher niemals die unangenehme sensorische oder emotionale Erfahrung des Tieres auf einen noxischen Reiz vollständig nachvollziehen kann, bereitet die Schmerzerkennung und –beurteilung beim Tier Schwierigkeiten.

So kann der Tierarzt nur nach eigenen Erfahrungen den Schmerz des Tieres begreifen, wenn das Verhalten und die Reaktionen auf entsprechende Reize Analogien zu denen bei schmerzhaften Zuständen des Menschen zeigen (GV-SOLAS, 2002). Darüber hinaus werden die Untersuchungen und Ergebnisse häufig subjektiv beurteilt und interpretiert. Ethologische Parameter und Beobachtungen werden so oft sehr unterschiedlich wahrgenommen und beurteilt.

Um den Erfolg der Schmerzbehandlung einschätzen zu können, ist es daher wichtig, von der Einschätzung des Untersuchers unabhängige Parameter für die Schmerzbeurteilung zu verwenden.

Das Abwehrverhalten sowie sensomotorische Reflexkontrollen sind als spezifische Schmerzparameter nicht unumstritten ebenso wie die zusätzliche Analgesiekontrolle durch Vitalparameter wie z.B. Herzfrequenz, Blutdruck oder Atemfrequenz, die durch anästhetisch wirksame Medikamente selbst oder beispielsweise auch durch Angst und Tageszeit beeinflusst werden können (GALLACCHI et al., 2005). Solche Deutungen können nur unter Betrachtung der Gesamtsituation des Patienten zu verlässlichen Einschätzungen der Schmerzsituation führen (KNIPFLER and ALLGEIER, 2006). In Kombination mit hormonellen Veränderungen („Stresshormone“) existiert jedoch mit diesen physiologischen Größen eine Grundlage für die Einstufung des Grades der Beeinträchtigung des Wohlbefindens.

Um jedoch Schmerzen möglichst objektiv zu evaluieren und vergleichen zu können, werden von der Interpretation und Beurteilung der durchführenden Person unabhängige Parameter benötigt.

Ein solch objektiver Parameter ist der Nozizeptive Flexorreflex (NFR) oder auch RIII-Reflex. Er ist in der Humananästhesiologie ein etabliertes Hilfsmittel bei der klinischen Erforschung von Schmerzen und deren pharmakologischer Modulation (SKLJAREVSKI and RAMADAN, 2002; SANDRINI et al., 2005).

Ziel dieses klinischen Versuches war es, erstmalig mithilfe des NFR die analgetische Zuverlässigkeit der Ketamin-Azaperon-Allgemeinanästhesie am Beispiel der Kastration von Ebern quantitativ zu beurteilen. Dabei sollte auch geklärt werden, ob sich der Bispektralindex (BIS) als Schmerzmonitor und zur Beurteilung des Bewusstseinszustandes beim Schwein unter Ketamin eignet. Gegebenenfalls sollte mithilfe dieser Parameter (NFR, BIS) überprüft werden, ob der üblicherweise in der Praxis zur Bestimmung der chirurgischen Toleranz eingesetzte Zwischenklauenreflex (ZKR) ein zuverlässiges Analgesiemonitoring ermöglicht. Ergänzend wurden die Kortisolkonzentration im Serum bestimmt, um die endokrine Stressreaktion, die unter anderem auch durch Schmerz ausgelöst wird, zu erfassen und die Vitalparameter Herzfrequenz, mittlerer arterieller Blutdruck, Atemfrequenz, Sauerstoffsättigung, endtidale Kohlendioxidkonzentration sowie die Körperinnentemperatur zur Überprüfung möglicher Nebenwirkungen. Ein Elektromyogramm (EMG) wurde angefertigt, um neben möglichen Schmerzzuständen auch das im Zusammenhang mit der Ketaminanästhesie beschriebene Katalepsierisiko zu überprüfen.

2 Literatur

2.1 Schmerz

Nach der International Association for the Study of Pain (IASP, 1986) wird Schmerz beim Menschen wie folgt definiert: „Schmerz ist ein unangenehmes Sinnes- oder Gefühlserlebnis, das mit tatsächlicher oder drohender Gewebeschädigung einhergeht oder von betroffenen Personen so beschrieben wird, als wäre eine solche Gewebeschädigung die Ursache.“ Erläuternd hinzugefügt wurde noch, dass Schmerz immer subjektiv ist.

Diese Definition von Schmerz ist bei Tieren jedoch nicht anwendbar, da der Mensch als Untersucher niemals die unangenehme sensorische oder emotionale Erfahrung des Tieres vollständig nachvollziehen kann (GV-SOLAS, 2002).

ZIMMERMANN (1986) hat die IASP-Definition von Schmerz reinterpretiert und so versucht, sie auch auf Tiere anwenden zu können. Er definiert Schmerz als ein aversives sensorisches Erlebnis, hervorgerufen durch eine aktuelle oder potenzielle Schädigung, die eine progressive und vegetative Reaktion hervorruft, Meideverhalten erlernen lässt und das speziesspezifische Verhalten, inklusive soziales Verhalten, ändert.

2.1.1 Nozizeption

Erkennung, Weiterleitung und Verarbeitung noxischer Reize im peripheren und zentralen Nervensystem (ZNS) werden als Nozizeption bezeichnet (SANN, 2005).

Die Nozizeption beruht auf einer komplexen Interaktion peripherer, spinaler und supraspinaler Strukturen des ZNS.

Sie ist essenziell für die Aufrechterhaltung der Körperhomöostase.

Eng verbunden mit Nozizeption ist der Begriff Schmerz.

2.1.2 Das Schmerzsystem

Das Schmerzsystem in höher entwickelten Tieren ist eine Komponente des sensorischen Systems (LE BARS et al., 2001). Es dient dem Gehirn zur Erkennung möglicher gewebsschädigender Reize (Noxen) und zur Aktivierung von Reflexen, um durch entsprechendes Verhalten der Noxe aktiv zu entgehen (SANN, 2005).

Das Schmerzleitungssystem besteht aus aufsteigenden und absteigenden Anteilen. Zu dem aufsteigenden Schmerzleitungssystem gehören die Schmerzrezeptoren (Nozizeptoren). Nozizeptoren sind die aufgetriebenen Endigungen von peripheren Nervenfasern. Sie liegen in der Peripherie von Haut, Bewegungsapparat, Gefäßen und inneren Organen. Die viszerale Nozizeptoren befinden sich in den die inneren Organe umgebenden serösen Häuten. Den Großteil der kutanen nozizeptiven und nahezu alle viszerale nozizeptiven afferenten Bahnen bilden die C-Fasern (KITCHELLI and GUINAN, 1990; JENESKOG, 1991). Außer Gehirn und Leber besitzen alle Gewebe des Körpers Nozizeptoren (SILBERNAGEL and DESPOPOULOS, 2003).

Diese afferent leitenden Nervenfasern werden in schnell leitende, myelinisierte A- δ - und A- β - Fasern (Leitungsgeschwindigkeit: 20-120 m/s) und langsam leitende, nicht-myelinisierte C-Fasern (Leitungsgeschwindigkeit: 0,5-2 m/s) unterteilt. Diese werden für unterschiedliche Schmerzqualitäten verantwortlich gemacht (HENKE et al., 2004). Das Vorhandensein zweier verschiedener Typen von afferenten Fasern erklärt die doppelte Schmerzwahrnehmung. Der stechende, gut lokalisierbare erste Schmerz wird durch die Aktivierung der mit den A-Fasern verknüpften Nozizeptoren hervorgerufen. Der diffuse, dumpfe, schlecht lokalisierbare zweite Schmerz wird durch die Aktivierung der C-Fasern erzeugt (BESSON and CHAOUCH, 1987; CAMPBELL et al., 1999; KITCHELLI and GUINAN, 1990; JENESKOG, 1991).

Noxische Reize bewirken die Freisetzung endogener allogener Substanzen. Durch Freisetzung von K⁺-Ionen und intrazellulären Proteinen (Serotonin, Histamin) bei Gewebeschäden und Zelluntergang wird eine Depolarisation und dadurch ein Nervenimpuls der afferenten Nervenfasern ausgelöst. Aktionspotenziale gelangen über diese peripheren sensiblen Afferenzen zum Hinterhorn des Rückenmarks. Verschiedene, im Verlauf von Entzündungsprozessen produzierte Prostaglandine und Leukotriene sensibilisieren die Nozizeptoren und führen zu einer niedrigeren Schwelle für deren Aktivierung (GV-SOLAS, 2002). Neuropeptide wie die Substanz P, Calcitonin-Gen-Related-Peptide und Neurokinin A sind in den A- und C-Fasern enthalten. Diese Substanzen werden von den A- und C-Fasern im Hinterhorn des Rückenmarks nach deren Stimulation freigesetzt. Die Freisetzung führt zum Erythem und zur Hyperämie (sekundär bei Vasodilatation), zum Ödem (sekundär bei Plasmaextravasation) und zur Hypersensibilität (sekundär bei Erregungsstörungen der sensorischen Neurone). Das Phänomen wird als „neurogene Entzündung“ bezeichnet (JANCSO et al., 1967).

Die durch Reizung peripherer Nozizeptoren generierten Aktionspotenziale werden nach Umschaltung über Zwischenneurone auf spinaler Ebene über eigentlich afferente Neurone wieder nach peripher geleitet. Aus den Nervenendigungen dieser Neurone werden in der Peripherie ebenfalls Neuropeptide freigesetzt, die zur Rötung außerhalb des

Innervationsareals der eigentlich gereizten Nervenfasern(n) beitragen (LIN et al., 1999; WILLIS, 1999).

Durch ihre dorsale Wurzel gelangen die afferenten Nervenfasern in das Rückenmark. Dort spalten sie sich in ascendente und descendente Zweige, bevor sie in der Grauen Substanz des Rückenmarks enden (GV-SOLAS, 2002). In der grauen Rückenmarkssubstanz werden die Aktionspotenziale über glutamaterge Synapsen vom ersten auf das zweite Neuron umgeschaltet. Dabei werden von den Nervenendigungen exzitatorisch wirkende Aminosäuren und Peptide (z.B. Glutamat, Substanz P) freigesetzt, die als Neurotransmitter und Neuromodulatoren wirken (GV-SOLAS, 2002).

Die weitere neuronale Verarbeitung des Schmerzreizes erfolgt auf zwei Pfaden. Zum einen erfolgt über Axonkollaterale eine Erregung von motorischen Nervenzellen (α - und γ -Motoneuronen) auf der gleichen Ebene im Rückenmark. Diese efferenten Nervenfasern innervieren die Muskulatur des Körpers.

Zum anderen werden die Impulse über den Vorderseitenstrang zum Thalamus, zum somatosensorischen Kortex in den parietalen Lappen geleitet, wo die sensorisch-diskriminative Komponente des Schmerzes vermutlich entsteht oder eingeleitet wird (GV-SOLAS, 2002). Von dort aus werden die Impulse weiter zur Formatio reticularis des Hirnstamms und zum Mittelhirn geleitet. Die medullären Zentren der Formatio reticularis regulieren Kreislauf und Atmung. Folglich werden durch nozizeptive Stimuli Reflexe erzeugt, wie z.B. Anstieg in Herzfrequenz und Blutdruck, oder Veränderung der Atmung, Pupillenerweiterung und Hemmung der gastrointestinalen Motilität (GV-SOLAS, 2002). Die Impulse erreichen schließlich die frontale Großhirnrinde und subkortikale Teile des limbischen Systems. Das limbische System und die frontalen Rindenareale sind an der emotionalen Wahrnehmung aller Arten von sensorischen einschließlich der nozizeptiven Informationen beteiligt (ZIEGLGÄNSBERGER, 1986; WILLIS, 1989; WILLIS and COGGESHALL, 1991).

Die Verwendung von Kern-Spin-Tomografie und Positronen-Emissions-Tomografie hat gezeigt, dass Schmerzstimuli die kontralateralen sensorischen und vor allem die vorderen Rindenbereiche des Cingulum aktivieren (JONES et al., 1991; KENSHALO and WÍLLIS, 1991; TALBOT et al., 1991).

Unter anderem über absteigende motorische Bahnen des ZNS können Motoneuronen als Reaktion auf noxische Reizung aktiviert werden (SANN, 2005).

Durch absteigende Bahnen aus dem ZNS können spinale nozizeptive Neuronen gehemmt werden. Die absteigenden Neurone bilden Synapsen mit endorphinhaltigen Interneuronen und kontrollieren so die Schmerzweiterleitung von Nozizeptoren ins zentrale Nervensystem.

Diese hemmenden Bahnen werden auch als Schmerzunterdrückungssystem bezeichnet (SANN, 2005).

PFANNKUCHE (2004) beschreibt ein deszendierendes Schmerzunterdrückungssystem, das durch verschiedene Transmitter die aufsteigende Schmerzleitung auf verschiedenen funktionellen Ebenen hemmt. Durch schmerzhafte Reize, Stress, Angst und extreme körperliche Arbeit wird der wesentliche exzitatorische Transmitter der nozizeptiven Signalübertragung, das Glutamat, aus diesen Rückenmarksneuronen und supraspinalen Strukturen freigesetzt. Ebenso werden aber auch bei schmerzhafter Reizung der Nervenendigungen Opiode, Adrenalin, Noradrenalin und Serotonin freigesetzt. Die hemmenden spinalen Neurone im Rückenmark werden direkt durch Serotonin über Opioid-Rezeptoren und indirekt durch Noradrenalin über die α_2 -Rezeptoren erregt. Zusätzlich kann Noradrenalin die Ausschüttung endogener Opiode induzieren. Deren Rezeptoren sind auf spinalen Neuronen, aber auch auf supraspinalen Strukturen und auf Neuronen des peripheren Nervensystems lokalisiert. So ist das Dorsalhorn reich an Opioid-Rezeptoren (GV-SOLAS, 2002).

Bei Erregung schütten spinale Neurone auch lokal Gamma-Aminobuttersäure (GABA) und Glycin aus. Der GABA_A-Rezeptor ist sehr weit im Gehirn und Rückenmark verbreitet und der wichtigste inhibitorische Rezeptor im ZNS (SCHAIBLE and SCHMIDT, 1995; BENRATH and SANDKUHLER, 2000; SANN, 2005).

Diese Komplexität des Schmerzsystems ist das evolutionäre Resultat, Organschäden oder deren Verschlimmerung zu vermeiden (WALTERS, 1994).

2.1.3 NMDA- und Opioid-Rezeptoren

Die zwei wichtigsten Transmittersysteme der Nozizeption und der Antinozizeption sind das N-Methyl-D-Aspartat- (NMDA-) und das Opioid-Rezeptor-System. Sie sind in vielen Regionen des ZNS vorhanden (MAO, 1999).

Glutamat ist der natürliche exzitatorische Transmitter aller NMDA-Rezeptoren, und die endogenen Opiode sind die natürlichen inhibitorischen Transmitter der Opioid-Rezeptoren (RIEDEL and NEECK, 2001).

Der NMDA-Rezeptor ist ein ligandenabhängiger Ionenkanal mit hoher Selektivität für Kalzium.

Für eine volle Aktivierung des NMDA-Rezeptors ist neben der Bindung von L-Glutamat noch eine Bindung von Glycin oder eines endogenen Glycin-ähnlichen Moleküls notwendig (JOHNSON and ASCHER, 1987; KLECKNER and WEINER, 1993). Glycin wird deshalb auch als Coagonist des NMDA-Rezeptors bezeichnet. Darüber hinaus besitzt der NMDA-

Rezeptor noch drei weitere Bindungsstellen: eine für Phencyclidine, eine spannungsabhängige Mg^{2+} - und eine Zn-Bindungsstelle (MORIYOSHI et al., 1991).

Unter physiologischen Bedingungen blockieren Magnesiumionen den Ionenkanal des Rezeptors (FREY, 2007). Phencyclidine wie Ketamin können ebenso den Ionenkanal blockieren (MORIYOSHI et al., 1991).

Der Ionenkanal ist beim Ruhepotenzial durch Mg^{2+} blockiert. Durch die Wirkung der Substanz P, die zusammen mit Glutamat im Bereich der Synapse ausgeschüttet wird, kommt es zu einer Erregung der Neurone. Ist die Depolarisation der Membran minus 40 mV und höher, werden die Mg^{2+} -Ionen aus der Kanalpore verdrängt. Erst jetzt kann sich ein Agonist (Glutamat) an den Rezeptor binden (GRAF, 2002). Durch die Bindung von Glutamat an den NMDA-Rezeptor wird der Ionenkanal für Ca^{2+} -, K^+ - und Na^+ -Ionen geöffnet (MAYER et al., 1984; MONYER et al., 1994). Es kommt zum Kalziumeinstrom in die Zelle. Wenn der NMDA-Rezeptorkanal einmal geöffnet ist, dauert es Tage, bis er wieder durch Magnesiumionen blockiert ist. Durch die Erhöhung des intrazellulären Kalziums in den Hinterhornneuronen werden eine Reihe von Signaltransduktionswegen aktiviert (RIEDEL and NEECK, 2001; STARKE and FREIBURG, 2001).

Ein starker Anstieg von Kalziumionen in den Hinterhornneuronen führt zu anhaltenden Veränderungen der Zelleigenschaften. Insbesondere die synaptische Übertragungsstärke zwischen den nozizeptiven Fasern und den Neuronen des Rückenmarkhinterhorns wird für längere Zeit erhöht. Diese Erhöhung der Übertragungsstärke erfolgt im Sinne einer Potenzierung. Man bezeichnet diesen Vorgang als synaptische Langzeitpotenzierung [long-term potentiation, LTP] (LISMAN, 2003). Als Folge dieser synaptischen Langzeitpotenzierung im nozizeptiven System kann bereits jeder schwache Reiz eine starke Erregung der Hinterhornneurone auslösen [zentrale Sensibilisierung] (SANDKUHLER, 2000).

Opioid-Rezeptoren werden in den peripheren nozizeptiven Neuronen synthetisiert und zu den peripheren und zentralen Endigungen der Nervenfasern transportiert (RIEDEL and NEECK, 2001).

Es werden μ -, κ -, δ - und Opioid Receptor Like- (ORL-) Opioidrezeptoren unterschieden.

Diese Rezeptortypen lassen sich wiederum in Subtypen, die sogenannten μ_1 -, μ_2 -, κ_{1a} -, κ_{1b} -, κ_2 -, κ_3 -, δ_1 - und δ_2 - und ORL₁-Rezeptoren aufgliedern (ZUKIN et al., 1988; MATTIA et al., 1991; SOFUOGLU et al., 1991; MOLLEREAU et al., 1994; ZAKI et al., 1996).

Zahlreiche Studien belegen, dass Opioide direkt und indirekt die NMDA-Rezeptor-vermittelten elektrophysiologischen Abläufe im ZNS beeinflussen. Während die μ - und δ -Opioid-Rezeptoren die NMDA-Rezeptor-vermittelte Nozizeption hemmen oder verstärken (CHAPMAN et al., 1994; SIVILOTTI et al., 1995; ZHANG et al., 1996; VAUGHAN and

CHRISTIE, 1997), antagonisieren κ -Opioide NMDA-Rezeptor-vermittelte Reaktionen vollständig (CHEN et al., 1995; BONNOT et al., 1996).

Alle Opioidrezeptoren inhibieren die G-Protein- vermittelte cAMP-Bildung durch Hemmung der Adenylatcyclase. Außerdem kommt es zur Aktivierung von Kaliumkanälen und zur Inaktivierung von Calciumkanälen. In deren Folge kommt es zur Verhinderung des Kalziumrefluxes und damit zur Verhinderung der Freisetzung von Substanz P, einem exzitatorischen Transmitter, der, wie beschrieben, für die Erregungsübertragung am NMDA-Rezeptor wichtig ist.

Sowohl die Opioid-Rezeptoren als auch die NMDA-Rezeptoren sind besonders zahlreich im dorsalen Horn des Rückenmarks zu finden. Sie treten gemeinsam prä- und postsynaptisch auf (GRACY et al., 1997).

2.1.4 Innervation der Hoden und Hodenhüllen

Durch den Nervus vagus, den Plexus pelvinus und den Plexus mesentericus caudalis werden Hoden und Nebenhoden beim männlichen Schwein vegetativ innerviert. Die Geschlechtsorgane und der Perianalbereich werden durch Nerven des Plexus lumbosacralis sowohl sensibel als auch motorisch innerviert. Der Plexus lumbosacralis setzt sich aus Ventralästen der Lenden- und Kreuznerven zusammen. Anteile des Nervus iliohypogastricus, Nervus ilioinguinalis und Nervus genitofemoralis versorgen die Haut der Regio inguinalis sensibel und die Bauchmuskulatur motorisch. Für die sensible Innervation der Hodenhüllen und des Präputiums und für die motorische Versorgung des Musculus cremaster sorgt der Nervus genitofemoralis. Die Haut von Skrotal- und Perianalbereich wird von sensiblen Anteilen des Nervus pudendus versorgt. Die motorischen Anteile des Nervus pudendus versorgen die Muskulatur der Geschlechtsorgane und den Musculus sphincter ani. Der fortlaufende Ast des Nervus pudendus und die Nervi rectales caudales innervieren zusätzlich den Penis, die Glans penis, das Scrotum und die Afterregion sensibel (NICKEL et al., 2003; CERVENY et al., 2008).

2.2 Möglichkeiten der Anästhesie beim Schwein

Die Durchführung einer Allgemein- und Lokalanästhesie ist nach dem deutschen Tierschutzgesetz dem Tierarzt vorbehalten (TierSchG).

Mögliche Anästhesieverfahren sind zum einen die Allgemeinanästhesie mithilfe von Injektions- oder Inhalationsanästhetika und zum anderen die Lokalanästhesie.

Die schonendste und einfachste Möglichkeit der Anästhesieeinleitung beim Schwein stellt die intramuskuläre Injektion der Medikamente dar (LAHRMANN et al., 2008).

Das Nutztier Schwein stellt besondere Anforderungen an eine Allgemeinanästhesie. Die zur Anästhesie verwendbaren Medikamente müssen ohne großen apparativen Aufwand einsetzbar (HEINRITZI and KÖNIG, 1988), für die Anwendung beim Lebensmittel liefernden Schwein zugelassen und kostengünstig sein (EMMERICH and UNGEMACH, 2003) sowie möglichst kurze Wartezeiten aufweisen.

Zur Durchführung einer Allgemeinanästhesie beim Schwein gibt es zurzeit nach der Verordnung der Europäischen Gemeinschaft Nr. 2377/90 (1990) nur zwei zugelassene Wirkstoffe, das dissoziative Anästhetikum Ketamin und das Neuroleptikum Azaperon, die per injectionem verabreicht werden, sowie für die Lokalanästhesie Procain. Bei unzuverlässiger Wirkung von Ketamin könnten für die Injektionsanästhesie Thiopental und Levomethadon und für die Inhalationsanästhesie Isofluran nach § 56a des Arzneimittelgesetzes umgewidmet werden (UNGEMACH, 2006).

Die Anwendung dieser Wirkstoffe scheint jedoch wegen starker unerwünschter Nebenwirkungen und wegen betäubungsmittelrechtlicher Auflagen (Levomethadon), wegen der zwingend intravenösen Applikation (Thiopental, Levomethadon) oder der apparativ und personell aufwendigen Inhalation (Isofluran) problematisch oder bedenklich (LAHRMANN, 2006). Zusätzlich stellt ausströmendes Gas bei der bei Schweinen (Ferkel) üblichen Maskeninhalation ein Arbeitssicherheits- und Umweltrisiko dar (WENGER et al., 2002).

Die Anästhesie mit Kohlendioxid, wie in den Niederlanden bei der Saugferkelkastration bereits praktiziert, wäre auch in Deutschland bei lebensmittelliefernden Tieren möglich, da es sich bei Kohlendioxid um eine Substanz mit einer E-Nummer handelt. Stoffe, die mit E-Nummern bezeichnet werden, sind Zusatzstoffe, die in Lebensmitteln angewendet werden dürfen. Sie stehen in Anhang II der Verordnung der Europäischen Gemeinschaft Nr. 2377/90 (1990) und könnten damit bei lebensmittelliefernden Tieren angewendet werden. Zur Kohlendioxidanästhesie sind mindestens 30% Sauerstoff zuzumischen. Kohlendioxid führt zu einer schnell einsetzenden und vollständigen Analgesie mit nur kurzem Nachschlaf. Wegen der unerwünschten Nebenwirkungen wie Hyperventilation, starke Abwehr in der

Narkoseeinleitung und Schnappatmung während der Kastration bei Ferkeln ist der Einsatz von Kohlendioxid umstritten (LAUER et al., 1994; KÖRTE, 1996; KOHLER et al., 1998; MÜHLBAUER et al., 2009).

Die intratestikuläre Lokalanästhesie (Procain) gilt als wenig verlässliche Applikationstechnik und stellt selbst schon einen schmerzhaften Eingriff dar (LAHRMANN et al., 2006). ZÖLS (2006b) und ZANKL (2007) schließen aus ihren Untersuchungen bei Saugferkeln, dass die Lokalanästhesie den Schmerz der Kastration nicht ausreichend hemmt. Zwei Drittel der Tierärzte und nur ein Drittel der Landwirte in Norwegen, wo bereits diese Form der Lokalanästhesie bei der Kastration von Ferkeln eingesetzt wird, sehen in diesem Verfahren dennoch eine Verbesserung des Tierschutzes (FREDERIKSEN and NAFTAD, 2006).

2.2.1 Ketamin-Azaperon-Allgemeinanästhesie

Ketamin wird an den NMDA-Rezeptor gebunden und blockiert den zugehörigen Ionenkanal und unterdrückt somit die Schmerzweiterleitung. Hinzu kommen agonistische Wirkungen an verschiedenen Opioidrezeptoren, antagonistische Wirkungen an Azetylcholin-, Dopamin- und Serotoninrezeptoren (LIU et al., 1997; GRANRY et al., 2000; LIU et al., 2001; CRAVEN, 2007).

Abhängig von der Dosis erzeugt Ketamin eine Anästhesie und Hypnose. Widersprüchlich wird das Auftreten einer Katalepsie (bezeichnet einen Zustand, in dem aktiv oder passiv eingenommene Körperhaltungen übermäßig lange beibehalten werden) in der Literatur diskutiert (WINTERS et al., 1972; CARROLLI and HARTSFIELD, 1996; UZUN et al., 2003).

Der Patient ist nach einmaliger Applikation für mindestens 20-40 Minuten gegenüber Schmerzreizen unempfindlich (LAHRMANN, 2006). Darüber hinaus sind die Patienten teilnahmslos. Dieser Zustand hält beim Menschen über viele Stunden (4-8h) auch nach einmaliger Injektion an (BÜCH and BÜCH, 2005).

Bereits subdissoziative Dosen bei Menschen zeigen eine lang anhaltende Schmerzreduktion post operationem (BOVILL and DUNDEE, 1971; ADAM et al., 2005; BELL et al., 2005; ELIA and TRAMER, 2005). Ketamin wird in der Humananästhesie bevorzugt in der Rettungsmedizin eingesetzt, da es im Gegensatz zu anderen Narkotika und Opioidanalgetika nur eine geringe atemdepressive Wirkung hat.

Für eine längere Narkose oder Analgesie kann nachdosiert werden. Allerdings nennen PADDELFORTH und ERHARD (1992) eine kritische Gesamtdosis von 40 mg/kg, die nicht überschritten werden sollte.

Ketamin verursacht keine Muskelrelaxation. Die Pharyngeal- und Laryngealreflexe funktionieren normal oder sind gesteigert (BÜCH and BÜCH, 2005).

Bereits subdissoziative Dosen haben eine analgetische Wirkung, die die Anästhesie um mindestens 15-60 Minuten überdauert (BOVILL and DUNDEE, 1971). Jedoch soll Ketamin nur eine geringe viszerale Analgesie hervorrufen (LARSEN, 2006).

Durch die Kombination mit dem Neuroleptikum Azaperon wird die hypnotisch-analgetische Wirkung von Ketamin verstärkt und mögliche Nebenwirkungen abgeschwächt (HAPKE, 1991; MUIR, 1993b; KMIEC, 2005).

MEREDITH und LEES (1986) beschrieben erstmalig beim Schwein die Kombination von Ketamin und dem Neuroleptikum Azaperon als effiziente Allgemeinanästhesie bei chirurgischen Routineeingriffen, die eine gute somatische und viszerale Analgesie mit einer Dosis von 20 mg/kg Ketamin und 2 mg/kg Azaperon hervorruft. Dies bestätigen auch Untersuchungen von LAHRMANN (2006) bei zahlreichen chirurgischen und diagnostischen Interventionen bei Schweinen unterschiedlichen Alters sowie speziell bei der Kastration von Saugferkeln (LAHRMANN et al., 2006).

Die von UNGEMACH et al. (1997) zitierte unzureichende chirurgische Toleranz unter Ketamin-Azaperon bezieht sich jedoch auf niedrigere Ketamindosierungen.

2.2.1.1 Ketamin

Ketamin (Abb.: 2.1) ist ein Anästhetikum, das zu einer dissoziativen Anästhesie führt (LÖSCHER and KROKER, 2002). Der Begriff „dissoziative Anästhesie“ wurde von ADAMS und HEMPELMANN (1990) geprägt. Dieser Zustand ist durch eine starke Analgesie und einen oberflächlichen Schlaf gekennzeichnet (STRIEBEL, 2005). Die Analgesie beginnt vor der Sedation und hält auch länger an als diese (HATLAPA and WIESNER, 1982).

Es ist bekannt, dass Ketamin die Sensibilität für metallischen Lärm erhöht und es zu einem unruhigen Schlaf kommen kann (GASTHUYS and DE MOOR, 2005).

In der Humanmedizin wurde Ketamin erstmalig im Jahr 1964 klinisch angewandt (REICH and SILVAY, 1989). Seither fand es einen breiten Einsatz in der Anästhesiologie der Notfallbehandlung (PAIX et al., 2005). Wegen seiner hervorragenden analgetischen Wirkung und nur geringer unerwünschter Nebenwirkungen (LATASCH and KNIPFER, 2004) wird Ketamin immer noch bevorzugt in der Kinderchirurgie und in der postoperativen Analgesie auch bei Adulten eingesetzt. Neuere Untersuchungen beim Menschen zeigen bereits bei subdissoziativen Dosen eine lang anhaltende Schmerzreduktion post operationem (BOVILL and DUNDEE, 1971; ADAM et al., 2005; BELL et al., 2005; ELIA and TRAMER, 2005).

Im Jahr 1970 wurde es in die Tiermedizin eingeführt (PADDELFORD and ERHARDT, 1992). Für die Anwendung beim Schwein ist Ketamin in Deutschland nur in der Handelsform Ursoptamin[®] zugelassen (EMMERICH and UNGEMACH, 2003).

2.2.1.2 Chemisch-physikalische Eigenschaften

Das Ketaminmolekül [2-(0-Chlorphenyl)-2-Methylamino-Cyclohexanon] ist chemisch verwandt mit dem Halluzinogen Phencyclidin (GRANRY et al., 2000). Es besitzt ein chirales Zentrum (C2-Kohlenstoff auf dem Cyclohexanon-Ring), welches zu zwei optischen Isomeren, dem S(+)-Isomer und dem R(-)-Isomer, führt. Beide Isomere weisen unterschiedliche Wirksamkeit auf (BOSCHERT et al., 1996). In der Tiermedizin wird das Razemat (eine Mischform der R- und S-Isomere) verwendet (ERHARDT et al., 2004).

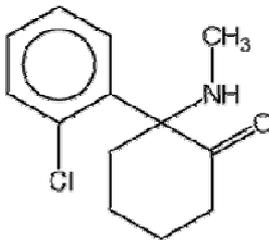


Abbildung 2.1: Strukturformel von Ketamin

Ketamin ist eine Base, deren Hydrochlorid (protonierte Form) in Wasser gelöst werden kann (SCHMID, 1980). Die wässrige Lösung hat einen pH-Wert von 3,5 bis 5,5 (SCHMID, 1980) und ist geruch- und farblos. Im physiologischen Milieu des Blutes entsteht aus der Hydrochloridform eine freie Base. In dieser deprotonierten Form kann Ketamin die Blut-Hirn-Schranke überwinden (PLUMB, 1999). Der Schmelzpunkt von Ketamin liegt bei 258-261 °C und sein Molekulargewicht beträgt 238 Da (WRIGHT, 1982; SHORT, 1987; PLUMB, 1999). Es besitzt eine gute Lipidlöslichkeit (BÜCH and BÜCH, 2005).

2.2.1.3 Pharmakokinetik

Nach intramuskulärer Applikation erfolgt eine schnelle Verteilung. Die Wirkung setzt circa nach 3-10 Minuten ein (HECK and FRESENIUS, 2008; PADDELFORD and ERHARDT, 1992; GRANRY et al., 2000; SCHMID, 1980). Das Wirkmaximum (sogenannter Peak-Effekt) wurde nach GREEN et al. (1981) bei der Katze 20 Minuten nach intramuskulärer Ketamininjektion erreicht und hielt 35 Minuten an. LAHRMANN (2006) beschreibt Einschlafzeiten von bis zu 8 Minuten und eine chirurgische Toleranz von bis zu 40 Minuten. Die volle Mobilität wurde bei Schweinen 2-4 Stunden nach Injektion wieder beobachtet (LAHRMANN, 2006; LAHRMANN et al., 2006; LAHRMANN et al., 2008).

Ketamin kann ebenfalls intravenös verabreicht werden. Die Bioverfügbarkeit liegt bei über 90% (WRIGHT, 1982; LÖSCHER, 2007). Es reichert sich in gut durchbluteten Geweben an und hat zunächst eine 6,5fach höhere Konzentration im Gehirn als im Plasma (WHITE et al., 1982). Ketamin überwindet die Plazentaschranke und verteilt sich rasch im fetalen Gewebe (GRANRY et al., 2000). Die Metabolisierung zu wasserlöslichem Norketamin und Dehydronorketamin erfolgt in der Leber, und die konjugierten Metaboliten werden über den Harn ausgeschieden (LUMB and JONES, 1984; PADDELFORD and ERHARDT, 1992; BÜCH and BÜCH, 2005; LÖSCHER, 2007). Ketamin bewirkt eine Induktion der NADPH-Cytochrom-c-Reduktase und der Cytochrom p-450 Oxidase (WRIGHT, 1982). Der Metabolit Norketamin besitzt ein Drittel der analgetischen Potenz des Ketamin (REICH and SILVAY, 1989; KHARASCH and LABROO, 1992).

2.2.1.4 Wirkmechanismen

Ketamin hat sowohl lokalanästhetische als auch zentralnervöse Wirkungen (GRANRY et al., 2000). Dieser Effekt wird in erster Linie durch den nicht kompetitiven Antagonismus von Ketamin auf den NMDA-Rezeptor vermittelt (GRANRY et al., 2000). Dieser Rezeptor besteht aus 5 Untereinheiten um einen zentralen Ionenkanal. Der Ionenkanal ist für Kalzium, Kalium und Natrium permeabel. Es sind Bindungsstellen für den Agonisten Glutamat und den Koagonisten Glycin vorhanden. Im Inneren des Ionenkanals ist die Bindungsstelle für Magnesium und Ketamin beschrieben (LIU et al., 2001). Glutamat bewirkt den Kalziumeinstrom, der vielfältige intrazelluläre Prozesse induziert. Des Weiteren beeinflusst Ketamin das cholinerge System, indem es die NMDA-abhängige Acetylcholin-Freisetzung verhindert. Ketamin wirkt weiterhin hemmend auf die periphere Wiederaufnahme von Katecholaminen an der synaptischen Endplatte mit Verstärkung endogener und exogener Katecholamineffekte. Darüber hinaus zeigt Ketamin eine schwache agonistische Wirkung an Opioidrezeptoren (NEUGEBAUER et al., 1993; LIU et al., 1997; MAO, 1999; GRANRY et al., 2000; LIU et al., 2001).

2.2.1.5 Wirkung auf das zentrale Nervensystem

Durch die Ionenkanalblockade von Ketamin werden die zerebralen Abläufe zwischen dem limbischen System und dem Kortex gestört und die aufsteigenden Bahnen zur Hirnrinde unterbrochen (STARKE, 1996). Dies führt in erster Linie zur Anästhesie (GRANRY et al., 2000). NMDA-Rezeptoren finden sich im gesamten Zentralen Nervensystem inklusive dem

Rückenmark (LIU et al., 2001). Die Formatio reticularis und das Extrapyramidale System hingegen werden enthemmt (SCHMID, 1980; HAPKE, 1991; KREES, 1997). Beide Bereiche scheinen bei Stimulation für die Nebenwirkungen des Ketamin (z. B. Tachykardie und Blutdruckanstieg) verantwortlich zu sein (SCHMID, 1980; KREES, 1997). Die efferenten polysynaptischen motorischen Bahnen des Extrapyramidalen Systems sind für die unwillkürlichen Skelettmuskelbewegungen verantwortlich. Das Extrapyramidale System besitzt eigene Hemmmechanismen, die bei überschießender Erregung durch Freisetzung von Dopamin aktiviert werden. Ketamin blockiert neuronale Transmitter wie Dopamin. Ein Ausfall dieser Eigenhemmung verursacht unwillkürliche Muskelzuckungen und Katalapsie (SCHMID, 1980).

2.2.1.6 Wirkungen auf das Herz-Kreislauf-System

Ketamin führt zum Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz (THURMON et al., 1972; SCHMID, 1980; ERHARDT and LENDL, 2004). Die blutdrucksteigernde Wirkung wird auf die Enthemmung sympathischer Zentren zurückgeführt (HÖRNCHEN and TAUBERGER, 1980). Die Steigerung der Herzfrequenz wird hingegen als Folge einer zentralen Vagusdämpfung verstanden (HÖRNCHEN and TAUBERGER, 1980). Die inotrope Wirkung des Ketamin auf den Herzmuskel wird mit der Veränderung des intrazellulären zyklischen Adenosinmonophosphates (cAMP) erklärt (TREESE et al., 1973; PADDELFORD and ERHARDT, 1992; LÖSCHER, 2007). Weiterhin kommt es zur Steigerung des Herzminutenvolumens, des pulmonalarteriellen und des zentralvenösen Druckes. Ferner scheint Ketamin antiarrhythmische Eigenschaften zu besitzen (WRIGHT, 1982; PADDELFORD and ERHARDT, 1992; KRAUSE, 1995).

Aufgrund seines kreislaufstimulierenden Effekts wird Ketamin bei Schockpatienten empfohlen (BLOCH et al., 1986). Der myokardiale Sauerstoffbedarf erhöht sich dabei erheblich (ERHARDT et al., 2004).

2.2.1.7 Wirkungen auf das Atmungssystem

Ketamin verursacht eine unregelmäßige Atmung, bei der es nach Inspiration zu längeren Atempausen kommen kann (WRIGHT, 1982; PADDELFORD and ERHARDT, 1992). Bei Versuchen an Schweinen wurden Hyperventilationen mit daraus resultierenden respiratorischen Alkalosen beobachtet (GANTER and KANNEGIESSER, 1991; FLAKE and LUTOMSKY, 2003). Zu Beginn einer Ketaminanästhesie kann es aber auch zu einer leichten

Atemdepression kommen. Durch Hypoventilation bei höheren Dosen (PLUMB, 2002) kommt es in der Regel zu einem leichten Anstieg des arteriellen Kohlendioxidpartialdruckes und darauf folgend zur Verringerung des arteriellen pH-Wertes (WRIGHT, 1982; MUIR and HUBBELL, 1988). Die Atemdepression ist neben der Ketamindosis auch von der Injektionsgeschwindigkeit abhängig.

Der Muskeltonus in den oberen Atemwegen bleibt erhalten. Die Larynx- und Pharynxreflexe werden nicht unterdrückt. Außerdem kommt es zu vermehrtem Speichelfluss und zur vermehrten Produktion von Bronchialsekret sowie zur Bronchodilatation (SCHMID, 1980; PABELICK et al., 1997; ERHARDT et al., 2004).

2.2.1.8 Sonstige Wirkungen

Es kann durch Ketamin zu spontanen Extremitätenbewegungen kommen, die nicht in Zusammenhang mit einer Schmerzempfindung stehen (PADDELFORD and ERHARDT, 1992). Zudem wurden mit steigender Dosierung Hyperreflexie, Ataxien, Katalepsie und Exzitationszustände beobachtet (SCHMID, 1980; HASKINS and KLIDE, 1992; PADDELFORD and ERHARDT, 1992; MUIR, 1993a; LÖSCHER, 1994). Außerdem wurden Hypothermie und Hyperthermie beobachtet. Die Hypothermie wird auf die Dämpfung des Thermoregulationszentrums durch Ketamin erklärt, die Hyperthermie auf eine Hyperaktivität in der Aufwachphase (HASKINS et al., 1985; PADDELFORD and ERHARDT, 1992). Bei Mensch und Tier ist eine gesteigerte Geräuschempfindlichkeit beschrieben. Aufgrund der hohen Lipidlöslichkeit und der Verteilungs- und Ausscheidungsverhältnisse besteht bei Ketamin die Gefahr der Kumulation (MUIR, 1993a; LÖSCHER, 2007). Durch zu schnelle intravenöse Applikation oder bei Patienten mit Leber- und/oder Nierenschäden sowie bei Überdosierungen treten Vergiftungssymptome auf (SCHMID, 1980; MUIR, 1993a).

2.2.1.9 Azaperon

Azaperon ist ein Neuroleptikum, das vor allem zur Sedation von Schweinen eingesetzt wird (HALL et al., 2001b). Es besitzt antiadrenerge, anticholinerge, antihistaminerge und antidopaminerge Wirkungen (CORNICK-SEAHORN, 2001; ERHARDT et al., 2004), aber keine analgetische Wirkung (CORNICK-SEAHORN, 2001).

Seit 1971 ist es unter dem Handelsnamen Stresnil® für die Sedation von Schweinen auf dem deutschen Arzneimittelmarkt zugelassen (MARSBOOM and SYMOENS, 1968; SYMOENS et al., 1973; BRAUN, 1993).

Es ist das einzige bekannte Neuroleptikum, mit dem man beim Schwein eine klinisch nutzbare Sedation erreichen kann (LÖSCHER, 2007). In Kombination mit Ketamin kann es aufgrund der kompensatorischen bzw. gegenregulierenden Effekte von beiden Wirkstoffen zu einem stabilen hämodynamischen Gleichgewicht kommen (ADAMS and WERNER, 1997).

2.2.1.10 Chemisch-physikalische Eigenschaften

Azaperon (Abb. 2.2) ist ein Butyrophenon-Derivat mit dem chemischen Namen 1-(4-Fluorophenyl)-4-(4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl)-1-butanon, der chemischen Formel $C_{19}H_{22}FN_3O$ und einem Molekulargewicht von 327,4 Da. Der Schmelzpunkt liegt bei 73-75 °C (O'NEIL et al., 2001). Es ist ein geschmackloses, amorphes und kristallines Pulver, das in verdünnten organischen Säuren löslich ist (MARSBOOM and SYMOENS, 1968).

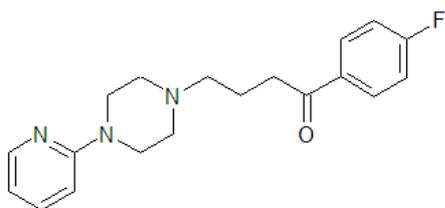


Abbildung 2.2: Strukturformel von Azaperon

2.2.1.11 Pharmakokinetik

Parenteral verabreichtes Azaperon verteilt sich schnell und wird gut resorbiert (HAPKE, 1991). Bereits 30 Minuten nach intramuskulärer Applikation ist der maximale Plasmaspiegel erreicht (DEMUTH and MÜNTENER, 2003). Dieser hält unabhängig von der Dosis etwa 30 bis 120 Minuten an (DIMIGEN and REETZ, 1970; LANG, 1970). Hohe Gewebespiegel entstehen in Niere, Leber und Lunge, während tiefere Spiegel in Fettgewebe, Muskel und Gehirn gemessen werden können (HEYKANTS et al., 1971). Die klinische Wirkung hält nur 3 bis 8 Stunden nach Injektion an (SYMOENS, 1970). Nach LANG (1970), HEINRITZI und KÖNIG (1988) tritt die sedative Wirkung 15-30 Minuten nach der intramuskulären Applikation auf und hält ungefähr 2 Stunden an.

Azaperon wird schnell in der Leber verstoffwechselt (GERBIG, 1979; ERHARDT et al., 2004). Vier Stunden nach intramuskulärer Verabreichung liegen nur noch 12% der Dosis

unverändert vor. Der Hauptmetabolit Azaperol entsteht durch Reduktion am Butanonanteil. Die Butyrophenone werden an Glucuronsäuren gebunden und als glucuronierte Salze ausgeschieden. Funktionsstörungen der Leber führen zur Verlängerung der Wirkdauer (ERHARDT and LENDL, 2004). Die Halbwertszeit von Azaperon beim Schwein beträgt ungefähr 2,5 Stunden (LÖSCHER, 2003). Sechzehn Stunden nach Injektion ist keine aktive Substanz mehr im Gehirn und an der Injektionsstelle nachweisbar (SYMOENS, 1970; HEYKANTS et al., 1971).

2.2.1.12 Wirkmechanismen

Als Derivat der Butyrophenone gehört Azaperon wie die Phenothiazine (Acepromazin) zu den Neuroleptika (GROSS, 2001). Diese blockieren die Dopamin-D₂-Rezeptoren im ZNS (STARKE and FREIBURG, 2001) und hemmen die Freisetzung und den Turnover von Dopamin (GROSS, 2001). Der Dopaminantagonismus führt zu einer sedativen Wirkung (NIEMEGEREERS et al., 1971; PAWSON, 2002). Diese ist aber schwächer ausgeprägt als bei den Phenothiazinen (EBERT et al., 2007).

2.2.1.13 Wirkung auf das zentrale Nervensystem

Azaperon verhindert durch die Blockade der zentralen dopaminergen und noradrenergen Aktivität opioid-induzierte Erregungszustände (HALL et al., 2001c) und erniedrigt die motorische Aktivität (PLUMB, 2002). Schweine zeigen in den ersten 20 Minuten nach der Injektion von Azaperon zum Teil Erregungszustände vor allem nach intravenöser Applikation und bei plötzlich auftretenden lauten Geräuschen (LANG, 1970; RIEBOLD et al., 1995; HALL et al., 2001c). Daher sollte Azaperon vorzugsweise intramuskulär injiziert werden und die Tiere sollten, bis die Sedation richtig ausgeprägt ist, in Ruhe gelassen werden (PAWSON, 2002).

Butyrophenone führen beim Menschen zu Halluzinationen, Unruhen und Aggressionsgefühlen. Mit höheren Dosen nimmt die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen zu. Auch bei Schweinen treten zum Teil unerwartet Aggressionen (HALL et al., 2001c), Erregungszustände (PAWSON, 2002), Muskelzittern (LANG, 1970), aber auch extrapyramidale Effekte wie Tremor und Steifheit auf (PAWSON, 2002). Die starke antagonistische Wirkung von Azaperon auf die Dopaminrezeptoren in der Chemorezeptortriggerzone führt zu einer antiemetischen Wirkung (PAWSON, 2002; PETZINGER, 2002).

2.2.1.14 Wirkungen auf das Herz-Kreislauf-System

Aufgrund der α -adrenolytischen Wirkung von Azaperon kommt es zu einer Vasodilatation und damit zu einem Blutdruckabfall (HAPKE and PRIGGE, 1972; GREGORY and WILKINS, 1986; CORNICK-SEAHORN, 2001; HALL et al., 2001c; PAWSON, 2002). Diese Hypotension ist bei der Anwendung des Phenothiazinderivates Acepromazin aber noch viel ausgeprägter (HALL et al., 2001b; PAWSON, 2002).

Die zentrale Thermoregulation wird entkoppelt (HALL et al., 2001c). Zusätzlich mit einer peripheren Vasodilatation in den Hautgefäßen kommt es oft zu einem Abfall der Körpertemperatur (BRODBELT and TAYLOR, 1999; ST. JEAN and ANDERSON, 1999; HALL et al., 2001c).

Vor allem bei anfangs erregten Tieren sinkt die Herzfrequenz leicht ab (LANG, 1970; GREGORY and WILKINS, 1986; HEINRITZI and KÖNIG, 1988). Zusätzlich kann das Herzminutenvolumen erniedrigt sein (HALL et al., 2001c).

Wie die Phenothiazine können Butyrophenone vor adrenalininduzierten Arrhythmien schützen (PAWSON, 2002).

2.2.1.15 Wirkungen auf das Atmungssystem

Azaperon in therapeutischen Dosierungen hat nur geringe Auswirkungen auf den Respirationstrakt (HALL et al., 2001c), in höheren Dosierungen kann es aber zu einer leichten Tachypnoe kommen (GROSS, 2001). Zusätzlich kann Azaperon die atemdepressive Wirkung von anderen Substanzen verstärken (PLUMB, 2002).

2.2.1.16 Sonstige Wirkungen

Azaperon überwindet die Plazentaschranke (ERHARDT et al., 2004). Ferkel nach einem Kaiserschnitt, bei dem die Sau mit Azaperon sediert wurde, sind bei der Geburt sehr schläfrig. Azaperon hat aber keine Auswirkung auf die Atmung der Ferkel. Es können jedoch auch die sedativen Wirkungen bei der Muttersau lange anhalten, sodass sie die Jungtiere nicht säugen können und die Gefahr besteht, dass Ferkel erdrückt werden (HALL et al., 2001a).

In chronischen Toxizitätsstudien ist bei Ratten keine Embryotoxizität festgestellt worden (NIEMEGEREERS et al., 1971).

Infolge des dopaminantagonistischen Effekts führt Azaperon zu einer erhöhten Prolaktinausschüttung (EBERT et al., 2007).

Azaperon führt zu keinen lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle (LANG, 1970).

Es kann vorübergehend Salivation auslösen (LANG, 1970; ST. JEAN and ANDERSON, 1999).

Vor allem in hohen Dosierungen führt Azaperon zu einem Penisvorfall beim Eber (LANG, 1970).

2.2.2 Kontrolle der Allgemeinanästhesie beim Schwein

Grundsätzlich werden beim Schwein der Verlust des Bewusstseins, die fehlende Antwort auf schmerzhafte Stimuli und die Muskelrelaxation als adäquate Narkose bzw. Allgemeinanästhesie gewertet (BOSCHERT et al., 1996; LAHRMANN, 2006).

Der Lidreflex als Beurteilungskriterium für die Anästhesietiefe, wie von SCHULZE und BOLLWAHN (1962) oder EMMERICH und UNGEMACH (2003) empfohlen, erwies sich in Untersuchungen von HEINRITZI und KÖNIG (1988) und KERSJES et al. (2000) als ungeeignet. Ähnlich verhält es sich mit dem Analreflex (SAERS, 2005).

Als praxistauglicher Schmerzstimulus für die Feststellung der Asensibilität bzw. der chirurgischen Toleranz hat sich der Zwischenklauenreflex erwiesen (EGER et al., 1988; SATAS et al., 1996; LAHRMANN, 2006; LAHRMANN et al., 2006). Bei dem Zwischenklauenreflex handelt es sich um einen polysynaptischen Reflex, der bei einem noxischen Reiz (Klemmen der interdigitalen Haut an den Vorder- und Hintergliedmaßen) zum Zurückziehen der entsprechenden Gliedmaße führt.

Bereits COLLIER (1962) beschrieb den „Kneiffest“ als eine Methode zur Bestimmung der analgetischen Potenz von analgetisch wirksamen Pharmaka.

So dienen bis heute derartige Reflexe der Bestimmung der Anästhesietiefe unter Ketamin (GLEN, 1973).

EGER et al. fanden (1988) heraus, dass das „Klemmen“ der Klauen (claw-clamp-method) einen viel stärkeren Schmerz beim Schwein auslöst als ein Hautschnitt. So definierte er den Afterklauenreflex bzw. den Zwischenklauenreflex als einen supramaximalen Schmerzstimulus.

Dieser Zwischenklauenreflex hat sich in der Praxis als Parameter zur Bestimmung der chirurgischen Toleranz beim Schwein etabliert.

Untersuchungen an der Katze ließen Zweifel an der Aussagefähigkeit spinaler Reflexe zur Beurteilung der Ketaminanästhesie aufkommen. Im Jahre 2003 berichteten TAYLOR und

VIERCK (2003), dass der Rückzugreflex nach Stimulierung der interdigitalen Haut bei der Katze während tiefer Ketaminanästhesie präsent blieb und schlussfolgerte, dass spinale Reflexe keine probaten Tests zur Feststellung der Analgesie unter Ketamin sind. Dem gegenüber stehen Studien bei der Katze, in denen inhibitorische Effekte durch Ketamin auf polysynaptische Reflexe festgestellt wurden (TANG and SCHROEDER, 1973; LODGE and ANIS, 1984).

Unter Allgemeinanästhesie sollte aber der Kornealreflex und beim Schwein auch der Nasenscheidewandreflex erhalten bleiben, um den Zustand der Asphyxie zu vermeiden (PLONAIT, 2004).

Das von WENGER et al. (2002) bei Saugferkeln unter Halothananästhesie entwickelte und von LAHRMANN (2006) und LAHRMANN et al. (2008) unter Praxisbedingungen überprüfte Scoring des schmerzspezifischen Abwehrverhaltens stellt eine semiquantitative Methode zur Schmerzbeurteilung dar (Tab. 3; S. 36).

2.2.3 Nozizeptiver Flexorreflex (RIII-Reflex)

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts erkannte SHERRINGTON (1906; 1910), dass ein schmerzhafter Stimulus einen protektiven Reflex auslöst, und beschrieb ihn als „Nozizeptiven Flexorreflex“ (NFR).

Die ersten Studien des NFR am Menschen wurden von KUGELBERG et al. (1960) publiziert. Basierend auf der Erkenntnis, dass dieser Reflex nicht ohne die Aktivierung von nozizeptiven Nervenfasern ausgelöst werden kann, wurde der NFR ein etabliertes Hilfsmittel in der klinischen Erforschung von Schmerzen und deren pharmakologischer Modulation (SKLJAREVSKI and RAMADAN, 2002; SANDRINI et al., 2005).

Mit der Einführung digitaler Technologien wurde die Aufzeichnung der beiden Bestandteile des NFR, die Muskelaktivierung und die Reflexbewegung, besser standardisiert und reproduzierbarer. So ist die Muskelaktivierung durch ein Elektromyogramm (EMG) quantifizierbar und die Latenz, Stärke und Richtung der Reflexbewegung durch digitale Erfassung messbar und damit objektiv charakterisierbar.

Infolgedessen wurde der NFR in zahlreichen Studien weiter intensiv erforscht (WILLER, 1977; WILLER et al., 1979; WILLER, 1983; SANDRINI et al., 1986; WILLER et al., 1987; CHAN and DALLAIRE, 1989; WILLER, 1990; DOWMAN, 1991, SANDRINI et al., 1993; ARENDT-NIELSEN, 1994; SKLJAREVSKI and RAMADAN, 2002; EMBORG et al., 2009; SPAICH et al., 2009).

Der NFR ist das Resultat der Aktivierung eines polysynaptischen neuronalen Bogens durch einen schmerzhaften Stimulus, welcher unter spinaler und / oder supraspinaler Kontrolle

steht. Dabei werden nicht selektiv alle Afferenzen (auch nicht nozizeptive) erregt (GALLACCHI et al., 2005).

Er kann sowohl an den Hinter- als auch an den Vordergliedmaßen ausgelöst werden (RHUDY et al., 2008).

An den Hintergliedmaßen wird der NFR über den Nervus ischiadicus und Nervus femoralis vermittelt. Das Reflexzentrum liegt in den Rückenmarkssegmenten L4-S3. An den Vordergliedmaßen wird der NFR über den Nervus musculocutaneus, den Nervus axillaris, den Nervus medianus, den Nervus radialis und den Nervus ulnaris vermittelt. Die Reflexzentren liegen in den Rückenmarkssegmenten C6-Th1 (JAGGY, 2007).

Aufbauend auf Studien von LLOYD (1943) erkannte HUGON (1973), dass der NFR aus 2 Komponenten besteht. Die erste Komponente (RII-Reflex) besitzt eine kurze Latenz und niedrige Auslöseschwelle, die durch nicht schmerzhaft, mechanorezeptive Stimulationen ausgelöst wird und in der Kontrolle von Bewegungsabläufen eine Rolle spielt. Die zweite Komponente (RIII-Reflex) besitzt eine längere Latenz und höhere, nur durch intensive Stimulation überschreitbare Auslöseschwelle. Letztere Komponente ist besonders gut beim Menschen untersucht, beim Schwein bisher jedoch nicht, weshalb in dieser Untersuchung nur vom NFR gesprochen wird.

Der Grund für diese 2 Komponenten des Reflexes ist die Stimulation von zwei verschiedenen afferenten Nervenfasern mit unterschiedlichen Leitungsgeschwindigkeiten (SHAHANI and YOUNG, 1971; MEINCK et al., 1981). Dabei handelt es sich um die nicht nozizeptiven A α - und A β -Nervenfasern mit Leitungsgeschwindigkeiten von 70-120 m/s bzw. 30-70 m/s und um die nozizeptiven A δ - und C-Nervenfasern mit Leitungsgeschwindigkeiten von 20-30 m/s bzw. 0,5-2 m/s (HECKMANN and DUDEL, 2007).

In Veröffentlichungen werden für die Übermittlung der Erregung, die durch einen Stimulus ausgelöst wurde, an den Effektor (Flexoren und Extensoren der entsprechenden Gliedmaße) Latenzen von 56-65 ms für den RII-Reflex (MEINCK et al., 1985; DANZIGER et al., 1998; ELLRICH et al., 2000) und Latenzen von 85-120, 90-130, 90-180 ms (HUGON, 1973; WILLER, 1977, 1990; BOUHASSIRA et al., 1993; SANDRINI et al., 1993; BOUHASSIRA et al., 2003) für den RIII-Reflex angegeben.

Es hat sich herausgestellt, dass der RIII-Reflex beim Menschen über A δ -Nervenfasern (BOUREAU et al., 1978; WILLER et al., 1984; ROSSI et al., 1996) und über C-Nervenfasern (GRONROOS and PERTOVAARA, 1993; PLAGHKI et al., 1998; SCHOMBURG et al., 2000) vermittelt wird. Die gleichen Mechanismen wurden auch beim Tier nachgewiesen (SCHOUENBORG and DICKENSON, 1985; WOOLF and WALL, 1986; CLARKE et al., 1989; STRIMBU-GOZARIU et al., 1993; SCHOMBURG et al., 2000; SPADAVECCHIA et al., 2002; CLARKE et al., 2003; SPADAVECCHIA et al., 2003).

Die anatomischen Strukturen, die die Erregung im Rückenmark weiterleiten, bestehen aus einem komplexen Netzwerk von Interneuronen (SHAHANI and YOUNG, 1971;

JANKOWSKA, 1992, 2001). Dabei werden die Erregungen, die über die afferenten nozizeptiven A δ - und C-Nervenfasern geleitet werden, durch die Ausschüttung der Neurotransmitter Glutamat und Substanz P vor allem über den NMDA-Rezeptor vermittelt (DÖLKEN et al., 2005).

Dieses spinale Netzwerk decodiert die Herkunft des Reizes und leitet diese Information an die Motoneuronen weiter. Die Motoneurone aktivieren die entsprechenden Muskelgruppen, sodass sich die stimulierte Gliedmaße durch Kontraktion der Flexoren und Relaxation der Extensoren von der potenziell schädlichen Stimulation zurückziehen kann (SHERRINGTON, 1906; HAGBARTH, 1952; SCHOUENBORG and WENG, 1994; CLARKE and HARRIS, 2004).

Darüber hinaus ist bekannt, dass zahlreiche supraspinale Strukturen, wie die Großhirnrinde, das Kleinhirn, die Basalganglien und der Hirnstamm an der Modulation des NFR beteiligt sind (SCHOMBURG, 1990). So wird der NFR durch den dorsalen reticulospinalen Trakt unterdrückt und durch den Tractus corticospinalis (Pyramidenbahn) angeregt (LUNDBERG and VOORHOEVE, 1962; FLESHMAN et al., 1988).

Ebenso beeinflussen verschiedene physiologische Faktoren den NFR, wie z.B. der circadiane Rhythmus, das Geschlecht, das Alter und der Schlaf (WILLER et al., 1981; SANDRINI et al., 1986; SANDRINI et al., 1989; SANDRINI et al., 1993; BOUHASSIRA et al., 1994; BOUHASSIRA et al., 1998; EDWARDS et al., 2001; SANDRINI et al., 2001).

In neueren Untersuchungen wurden sogenannte inhibitorische Hautareale beschrieben, nach deren Stimulierung der Rückzugreflex unterdrückt wurde (KALLIOMAKI et al., 1992; WENG and SCHOUENBORG, 1996a, b; SONNENBORG et al., 2000; ANDERSEN et al., 2004). Auch SCHOMBURG (1997) stellte fest, dass insbesondere der Einsatz monosynaptischer Reflexe zur Feststellung der analgetischen Potenz von Medikamenten und der Beurteilung der Schmerzhaftigkeit bestimmter Eingriffe kritisch zu betrachten ist. Er schlug deshalb vor, die Reflexe von möglichst verschiedenen Körperstellen abzuleiten.

Allerdings wurde bereits in den ersten NFR-Studien erkannt, dass die Stimulationsintensität die Amplitude und die Dauer des Reflexes bestimmt (CREED et al., 1932; LLOYD, 1943).

Später konnte nachgewiesen werden, dass die Stimulusintensität, die einen NFR auslöst, signifikant mit der subjektiven Schmerzschwelle (WILLER, 1977; WILLER et al., 1979; CHAN and DALLAIRE, 1989; GUIEU et al., 1992) und die Amplitude des NFR mit der Schmerzintensität korreliert (WILLER et al., 1979; CHAN and DALLAIRE, 1989; RHUDY, 2005).

Heute gilt der NFR als ein objektiver Analgesiomonitor (SKLJAREVSKI and RAMADAN, 2002; SANDRINI et al., 2005; RHUDY et al., 2008).

Ab wann von einem „positiven“ NFR gesprochen werden kann, hängt von der gewählten Schwellenwertdefinition ab. Hier können unterschiedliche Methoden genutzt werden. Am populärsten ist die Methode, die auf der Standardabweichung der vor der Kontraktion

gemessenen Nulllinie basiert. Hierbei wird z.B. der Level der sechsfachen Standardabweichung zur Definition des Onsets benutzt. Überschreitet das EMG diesen Level, wird er als „An“ oder positiv definiert (KONRAD, 2005).

2.2.4 Bispektralindex

Der Bewusstseinszustand während einer Allgemeinanästhesie lässt sich anhand charakteristischer Veränderungen in einem abgeleiteten Elektroenzephalogramm (EEG) beobachten. Da das Muster eines EEGs komplex ist und diese Veränderungen sich bei zahlreichen Medikamenten unterschiedlich darstellen, ist eine Beurteilung für den nicht Geübten schwierig und potenziell fehlerbehaftet. Zur Vereinfachung der komplexen Signalmuster können mathematische Verfahren herangezogen werden. Aus der Vielzahl der möglichen Verarbeitungsverfahren hat sich nur die Berechnung des sogenannten „bispektralen Index“ breiter etabliert. Dieser Bispektralindex (BIS) ist eine Entwicklung ausschließlich eines Geräteherstellers (Fa. Aspect Medical, Germany). Die Detailinformationen über den verwendeten Berechnungsalgorithmus sind jedoch leider Verschlussache (DAUNDERER and SCHWENDER, 2001).

Der BIS stellt, verglichen mit anderen Parametern des prozessierten EEGs [z.B. spektrale Eckfrequenz (SEF), Median Frequenz (MF)], einen qualitativ neuen Ansatz dar. Zum einen werden bei der Erstellung des BIS Informationen mehrerer klassischer EEG-Parameter berücksichtigt, zum anderen wird die Phasenbeziehung der einzelnen EEG-Komponenten in die Berechnung einbezogen (KLEINSCHMIDT, 2007). Außerdem wird eine Artefaktanalyse der Auswertung des EEGs vorgeschaltet. Des Weiteren werden die Daten in einem, in mehreren Versionen (Tab. 2.1) immer weiter optimierten Algorithmus empirisch gewichtet.

Tabelle 2.1: Entwicklung der BIS-Algorithmen

BIS-Version	Erscheinungsjahr	Anmerkung
1.0	1992	agentienabhängiger Algorithmus
2.0	1994	agentienunabhängiger Algorithmus
2.5	1995	„Wachheits“-Artefakt Erkennung/Beseitigung
3.0	1995	verbesserte Erkennung der Sedierungstiefe
3.1	1996	Erkennung der EEG-Burst-Suppression*
3.2	1997	Erkennung von EMG-Artefakten
3.3	1998	verbesserte EMG-Artefakterkennung und -entfernung
3.4	1999	Datenglättung im 15 Sekunden-Intervall
4.0 (XP)	2001	verbesserte Bedienung und Einsatzmöglichkeit bei Elektrokauterisierung
4.1	2004	verbesserte Leistung im Bereich der Sedierung

*Unterdrückung des EEGs

Das Resultat dieser komplexen Signalverarbeitung ist ein Parameter, der mit steigender Narkotikadosierung linear abnimmt und einen Rückschluss auf den bestehenden Bewusstseinsstatus zulässt (HINDER et al., 2001; JOHANSEN, 2006). Er wird numerisch als dimensionsloser Wert auf einer Skala von 0 bis 100 angegeben (Tab. 2.2).

Tabelle 2.2: BIS-Zuordnung zum jeweiligen Bewusstseinsstatus (ab Version 3.0)

BIS	Bewusstseinsstatus
100-90	Wachheit
90-60	Sedierung
60-40	Allgemeinanästhesie
< 40	Beginnende Burst-Suppression
< 30	Zunehmende Burst-Suppression
0	Nulllinien EEG

Untersuchungen am Menschen zeigten, dass der BIS den allmählichen Übergang vom Schlaf- in den Wachzustand beim Menschen am besten darstellte und dass sich die Ergebnisse des BIS durch ein multimodales Monitoring zur Einschätzung der Narkosetiefe nicht weiter verbessern ließen (SLEIGH and DONOVAN, 1999). Jedoch lässt der BIS keine Aussage darüber zu, ob das bestehende Maß an Analgesie ausreichend ist, um bei einem tief schlafenden Patienten eine Wachreaktion auf einen unmittelbar bestehenden schmerzhaften Stimulus zu vermeiden (HINDER et al., 2001).

Des Weiteren zeigten zahlreiche Studien beim Menschen, dass der BIS unter Ketamin steigt (KUREHARA et al., 1999; CHAABEN et al., 2004; HANS et al., 2005). Dies schränkt seinen Einsatz zur Überwachung der Anästhesietiefe beim Menschen ein (ROFFEY et al., 2000; WU et al., 2001). Es existieren jedoch auch Studien, die keinen oder nur einen geringen Effekt von Ketamin auf den BIS beschreiben (SUZUKI et al., 1998; VEREECKE et al., 2006). Beim Schwein wurde der BIS bisher nur unter Verwendung von Sefluran, Isofluran, Propofol, Fentanyl, Xenon und dem Muskelrelaxans Atracurium wissenschaftlich untersucht (SCHMIDT et al., 2000; MARTIN-CANCHO et al., 2003; GREENE et al., 2004; MARTIN-CANCHO et al., 2004). Dabei stellte sich heraus, dass er unter Einsatz von Isofluran gut zwischen tiefer und oberflächlicher Anästhesie unterscheiden konnte, jedoch den Übergang nur unzureichend darstellte. Weiterhin erkannte man, dass Interpretationen der Anästhesietiefe durch den BIS möglicherweise spezies-spezifisch sind (SWINDLE, 2007).

Untersuchungen zur Bestimmung des Bewusstseinszustandes mittels BIS in Kombination mit dem Schmerzverhalten unter Ketamin beim Schwein wurden bisher noch nicht durchgeführt.

2.2.5 Kortisol

Hydrokortison ($C_{21}H_{30}O_5$, 11a,17a,21-Trihydroxypregn-4-en-3,20-dion) ist das wichtigste körpereigene Glukokortikoid bei den meisten Haustieren (außer beim Nager) und beim Menschen (CARPENTER and GRUEN, 1982; BORNSTEIN et al., 1997; FERGUSON and HOENIG, 2001). Es wird in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde aus dem Vorläufer Cholesterin enzymatisch synthetisiert. Im Plasma vieler Spezies ist Kortisol mit einer hohen Affinität an Transkortin (Corticosteroid-bindendes Globulin bzw. CBG) gebunden (PATERSON, 1973; CARPENTER and GRUEN, 1982; ALEXANDER and IRVINE, 1998; KIETZMANN et al., 2007). Die Plasmaproteinbindung von Kortisol im Plasma wird mit 80% (CARPENTER and GRUEN, 1982), 89,5% (EMEA, 1998), über 90% (HAMMOND, 1990; FERGUSON and HOENIG, 2001) bzw. 95% angegeben (ZIMMER et al., 1980). Es besitzt jedoch nur in ungebundener Form biologische Wirkung. Die Halbwertszeit von Kortisol liegt tierartlich unterschiedlich zwischen ein und zwei Stunden (BAMBERG, 1999; VOIGT, 2001). Der Abbau von Kortisol erfolgt hauptsächlich in der Leber und zum Teil in der Niere und den Speicheldrüsen. Mit dem Urin und dem Speichel wird ein kleiner Teil freies Kortisol auch unverändert ausgeschieden.

2.2.5.1 Regulation der Kortisolkonzentration

Die Steuerung der Kortisolmenge im Blut erfolgt über das Hypothalamus-Hypophysen-System (HHS). Es ist der Nebennierenrinde (NNR) übergeordnet. Dieser Rückkopplungsmechanismus ist abhängig von der Tageszeit. Corticotropin Releasing Hormone (CRH) aus dem Hypothalamus wird in Abhängigkeit von zentral freigesetztem Acetylcholin und 5-Hydroxytryptamin sezerniert. Noradrenalin und Gamma-Aminobuttersäure hemmen hingegen die Freisetzung. CRH stimuliert die Ausschüttung des adrenocorticotropen Hormons (ACTH) aus der Hypophyse. ACTH wiederum stimuliert die Nebenniere zur Produktion von Glucocorticoiden. Über eine negative Rückkopplung reduziert Kortisol selbst die Ausschüttung von CRH und ACTH (THUN and SCHWARTZ-PORSCHKE, 1994).

Darüber hinaus beeinflussen NMDA-Rezeptoren das Hypothalamus-Hypophysen-System und damit auch die Freisetzung von Kortisol (JEZOVA et al., 1991; ARSLAN et al., 1992; BHAT et al., 1995).

Kortisol wird nicht kontinuierlich, sondern episodisch sezerniert. Die Episoden werden von einem circadianen Rhythmus überlagert. Der Zyklus ist nicht exakt 24 Stunden lang, sondern passt sich dem Hell-Dunkel-Wechsel an. Beim Schwein werden zwischen vier und zehn Uhr

morgens die höchsten Konzentrationen im Blut gemessen (WHIPP et al., 1970; THUN and SCHWARTZ-PORSCHKE, 1994; MÖSTEL, 2005).

2.2.5.2 Einfluss von Stress und Schmerz auf die Kortisolausschüttung

Stress kann die natürlichen Steuerungsmechanismen der Kortisolausschüttung beeinflussen (THUN and SCHWARTZ-PORSCHKE, 1994).

Ein Stressereignis führt zum Anstieg der Kortisolkonzentration im Blut. Die Biosynthese des Kortisols erfolgt rasch. Bereits 2 Minuten nach ACTH-Stimulation erscheint Kortisol in der peripheren Zirkulation (CARPENTER and GRUEN, 1982). Die maximalen Kortisolkonzentrationen im Blut werden jedoch zeitlich verzögert erreicht. Genaue Angaben über das An- und Abfluten von Kortisol im Blut von Schweinen fehlen. CANCHO et al. (2006), GEVERINK et al. (2002) und RUSHEN und LADEWIG (1991) berichten von Maximalwerten 10 bis 30 Minuten nach Einwirken des Stressors. Die Ausgangswerte wurden nach 85 Minuten wieder erreicht.

Der pathophysiologische Grenzwert für bereits abgesetzte, wachsende Schweine liegt bei 154 nmol/l (LAHRMANN and LADEWIG, 1993).

Der von MELLOR und STAFFORD (2004) gebrauchte Ausdruck der „schmerzinduzierten Stressantwort“ beschreibt den Zusammenhang zwischen Schmerz und Stress. Besonders nach chirurgischen Eingriffen kommt es zu einem unterschiedlich lang anhaltenden Anstieg der Werte (LAHRMANN and LADEWIG, 1993). MC GRATH und UNRUH (1999) empfehlen Kortisol sogar als einen objektiven Schmerzparameter.

In Untersuchungen beim Saugferkel wurde Kortisol als ein objektiver Parameter zur Quantifizierung von Schmerzen beschrieben (LANGHOFF, 2008). Jedoch bestätigen mehrere Studien beim Schwein einen Anstieg der Kortisolkonzentration auch durch die Einwirkung verschiedener nicht schmerzhafter Stressoren, wie Transport, Immobilisation und durch Medikamente wie Halothan und Ketamin (ROOZEN et al., 1995; NEUBERT et al., 1996; HERGOVICH et al., 2001; LARSEN, 2006). Möglicherweise kommt es auch durch Gabe von Azaperon zu einem Kortisolanstieg, da es durch die Blockade der zentralen dopaminergen und noradrenergen Aktivität (HALL et al., 2001c) zur Hemmung der Freisetzung von Dopamin und Noradrenalin kommt, welche ihrerseits am Hypothalamus hemmend auf die Freisetzung von CRH wirken. Umgekehrt können Medikamente aber auch die Kortisolausschüttung hemmen. Verschiedene Studien beschreiben eine direkte Hemmung der ACTH-Ausschüttung und damit eine Hemmung der Kortisolfreisetzung durch Cyclooxygenase- (COX-) Hemmstoffe (KATSUURA et al., 1988; MORIMOTO et al., 1989; WATANABE et al., 1991; EIJSBOUITS et al., 1998).

3 Material und Methoden

Der klinische Versuch war ein Gemeinschaftsprojekt der Klinik für Klauentiere, Fachbereich Veterinärmedizin der Freien Universität Berlin und der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin der Charité Berlin (HU-Berlin). Die Untersuchungen wurden in der Klinik für Klauentiere, Abteilung Schweinekrankheiten durchgeführt.

Die experimentelle Phase erstreckte sich über den Zeitraum von Oktober 2006 bis Februar 2007.

Unter Berücksichtigung eventueller tageszeitlicher Schwankungen der Schmerzsensibilität und der Kortisolkonzentrationen im Blut wurden alle Probanden am späten Vor- bis frühen Nachmittag (10.00 bis 14.00 Uhr) operiert.

3.1 Patientengut

Insgesamt 39 klinisch gesunde, männliche Schweine, die für die spätere Schlachtverwertung kastriert werden mussten, wurden im Rahmen dieser Studie ausgewertet. Für die Anpassung des NFR („RiIII-Reflex“) an das Schwein sowie für die Blutentnahme aus dem Venenkatheter lag ein genehmigter Tierversuch für 30 Schweine vor (Aktenzeichen: G0235/06).

Alle Tiere waren Geschwister aus vier Würfen gleicher Herkunft und Rasse (Landrasse x Edelschwein x Piétrain) und wogen zwischen 42 und 60 kg.

3.2 Versuchsvorbereitung

Am Vortag des Versuches wurde das Gewicht der Tiere mit einer Bodenwaage (PWS, Mönchengladbach) bestimmt. Um eine stressfreie Blutentnahme zu gewährleisten, wurde im Anschluss, mindestens 24 Stunden vor Versuchsbeginn, bei 13 Tieren ein Venenverweilkatheter gelegt. Mit diesem Zeitabstand konnte eine Beeinflussung der Versuchsergebnisse durch Stress bzw. eine residuale Wirkung der Medikamente bei diesem vorbereitenden Eingriff ausgeschlossen werden. Für die Venenkatheterisierung wurde eine Allgemeinanästhesie durchgeführt, wobei 15 mg/kg Ketamin (Ursotamin[®], Serumwerk Bernburg, Bernburg) und 2mg/kg Azaperon (Stresnil[®], Janssen Animal Health, Neuss), jeweils intramuskulär in die seitliche Halsmuskulatur appliziert wurden.

Mithilfe einer 2 x 60 mm großen Einmalkanüle (TSK Supra[®], Fa. Eberhardt- Söhne GmbH, Geislingen) wurde die Ohrvene (Vena auricularis lateralis) punktiert. Durch diese Einmalkanüle hindurch wurde eine 100 cm lange Ernährungssonde ERU[®] der Größe Nr. 1 (Fa. Rüschi GmbH, Kernen) als Venenverweilkatheter geschoben.

Die Kanüle wurde danach zurückgezogen und zusammen mit dem ca. 40 cm langen, frei aus der Vene herausragenden Ende des Katheters, an einem Spritzenkonus auf dem Nacken des Tieres mit Pflaster fixiert. An der Austrittsstelle des Katheters aus der Ohrvene wurde dieser mit Pflasterband so fixiert, dass ein versehentliches Herausziehen unterbunden wurde. Anschließend wurde der Katheter entsprechend seines Volumens mit 1 ml einer Heparin-Lösung gespült, um eine Gerinnung zu verhindern.

3.3 Versuchsaufbau

3.3.1 Kastration, Allgemeinanästhesie und Messvorbereitung

Als Schmerzmodell diente die bilaterale Kastration in der Regio pubis mit Eröffnung des Processus vaginalis („unbedeckte Kastration“).

Dabei wurden folgende chirurgische Manipulationen nacheinander zur Auslösung verschiedener Schmerzstimuli durchgeführt:

- Inzision der Skrotalhaut (somatischer Schmerz),
- Inzision des Processus vaginalis (viszeraler Schmerz),
- Zug am Samenstrang (viszeraler Schmerz),
- Quetschen und Durchtrennen des Samenstranges, des Musculus cremaster und des Mesorchiums mit einem Emaskulator (viszeraler Schmerz),
- Austupfen der skrotalen Wunde (somatischer Schmerz) und
- Abschlussdesinfektion der Wunde (somatischer und viszeraler Schmerz) mit Softa Sept N[®] (Fa. Braun Melsungen AG, Melsungen).

Zu jedem chirurgischen Stimulus wurde gleichzeitig ein NFR elektrisch ausgelöst. Nach einer jeden Manipulation wurde mindestens ein NFR bis zum nächsten chirurgischen Stimulus ausgelöst.

Für die Operationsanästhesie wurde Ketamin (Ursotamin[®]) mit einer Ausgangsdosis von 20 mg/kg und Azaperon (Stresnil[®]) mit einer Dosis von 2mg/kg den Tieren getrennt auf jeder Halsseite in die seitliche Halsmuskulatur injiziert (LAHRMANN, 2006). Bei nachlassender chirurgischer Toleranz, bedingt durch den langen Versuchsablauf (50-70 Minuten), war es bei einigen Tieren nötig, Ketamin intramuskulär nachzudosieren (5-60 mg/kg).

Ausschlaggebend hierfür waren ein positiver Zwischenklauenreflex bzw. Abwehrreaktionen bei chirurgischen Manipulationen.

Sobald sich die Tiere nach Anästhesieeinleitung in Seitenlage befanden, wurden sie aus dem Stall in einem beheizten Behandlungsraum in linker Seitenlage auf einem mit einer Gummimatte isolierten Tisch gelagert. Zusätzlich wurde über dem Tisch eine Rotlichtlampe aufgehängt, um die anästhesiebedingte Absenkung der Körpertemperatur zu kompensieren. Nach dem Umlagern wurden die Tiere sofort mit den Geräten zur Aufzeichnung der Daten verbunden. Im Anschluss daran wurde sofort mit der Aufzeichnung der Parameter begonnen und diese bis zum Wachwerden der Tiere fortgeführt.

Während der chirurgischen Manipulationen wurde von einem Helfer das rechte Hinterbein hochgehalten, um störungsfrei operieren zu können (Abb.3.1).

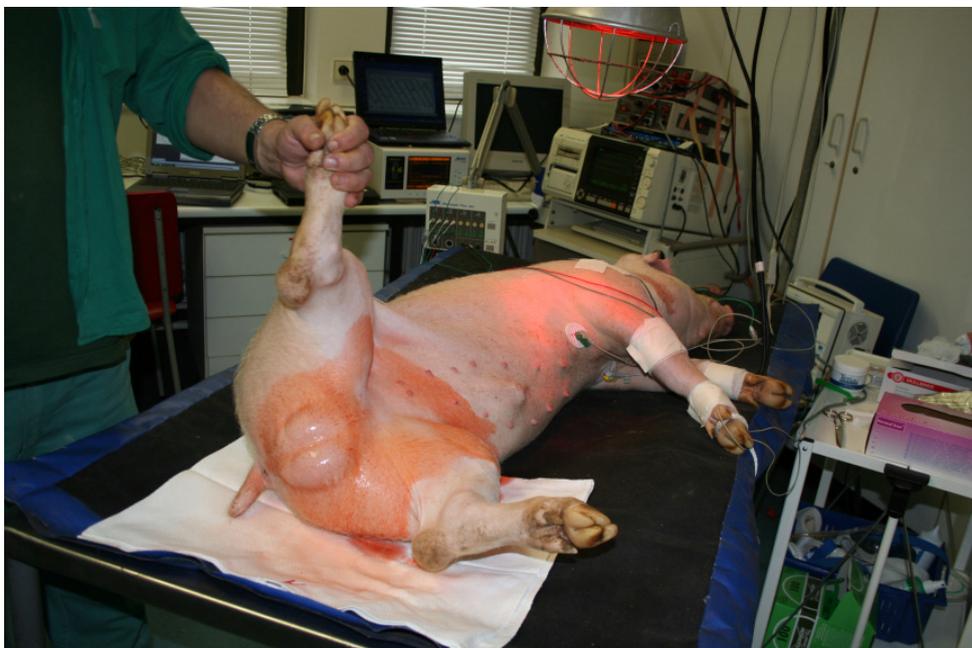


Abbildung 3.1: Lagerung der Operanden

Das Nachlassen der anästhetischen Wirkung durch die relativ lange messtechnische Vorbereitung der Operanden und / oder die durch die Koordination der NFR-Stimuli mit den chirurgischen Manipulationen bedingte Verlängerung der Kastrationsdauer erlaubte zwangsläufig die Überprüfung der unterschiedlichen Analgesiekontrollen hinsichtlich ihrer Zuverlässigkeit.

3.4 Anästhesieüberwachung

Zur Anästhesieüberwachung wurden folgende Anästhesiephasen ausgewertet:

- Einschlafphase (Zeit von der Anästhesieeinleitung bis zum Ausfall des ZKR),
- Operationsphase (Ausfall des ZKR bis zum Manipulationsende),
- Aufwachphase (Manipulationsende bis zum Zeitpunkt nachlassender Unruhe),
- Rekonvaleszenzphase (Zeit bis zur Wiederherstellung der vollen Mobilität).

Zur Analgesiekontrolle wurde, wie bisher praxisüblich, der Zwischenklauenreflex und das schmerzspezifische Abwehrverhalten (WENGER et al., 2002) auf die chirurgischen Manipulationen überprüft. Erstmals wurde zur Analgesiekontrolle beim Schwein auch der NFR elektromyografisch aufgezeichnet sowie begleitend auch die Herzfrequenz, der Blutdruck, die Atemfrequenz, die Sauerstoffsättigung, die endtidale Kohlendioxid- sowie die Kortisolkonzentrationen im Blut als mögliche Indikatoren für Schmerz bzw. unerwünschte Nebenwirkungen berücksichtigt.

Zum ersten Mal wurden auch der Muskeltonus zur Katalepsiekontrolle mittels EMG und der BIS als möglicher Analgesiemonitor und zur Bestimmung der Sedationstiefe abgeleitet.

Zur Verlaufskontrolle wurden außerdem die Ketamin-, Norketamin- und Azaperonkonzentrationen im Blut bestimmt.

3.4.1 Vitalparameter und Körperinnentemperatur

Die Vitalparameter wurden mit dem Narkosemonitor Datex Ohmeda AS/3 (Fa. Ohmeda, Helsinki, Finnland) aufgezeichnet.

Die Sauerstoffsättigung des Blutes wurde mit einem Fingerclipsensor für Erwachsene (Fa. Ohmeda, Helsinki, Finnland), angebracht am linken Ohr, pulsoxymetrisch gemessen.

Die endtidale Kohlendioxidkonzentration und die Atemfrequenz wurden gerätebedingt nur alle 5 Minuten mithilfe eines im Nasenloch des Tieres befestigten Plastikschlauches erfasst, welcher am Ende einen Schaumstoffpfropfen hatte.

Die Herzfrequenz wurde aus dem Elektrokardiogramm (EKG) alle 30 Sekunden ermittelt. Dies ermöglichte zeitnah zu schmerzhaften Stimulationen Veränderungen in der Frequenz zu erkennen. Dazu wurden zwei Oberflächenelektroden („blue sensor“, Durchmesser 2 cm,

Medicotest S/A, Istykke, Dänemark) beidseits des Brustbeines an die Brustwand und eine dritte in Höhe der Brustbeinspitze geklebt und mit dem Narkosemonitor verbunden (Abb. 3.2, 3.5).

Mithilfe einer Kinderblutdruckmanschette (CASMED, Ahrenburg), die kurz oberhalb des Carpalgelenkes des rechten Vorderbeines angebracht wurde, konnte der Blutdruck alle 5 Minuten gemessen werden.

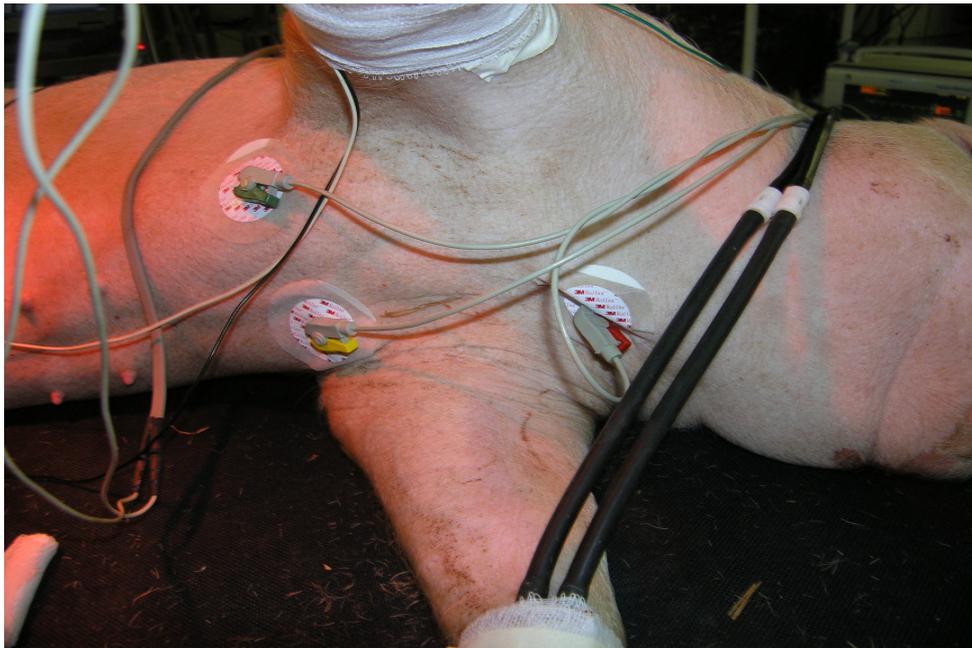


Abbildung 3.2: Ableitung des EKG für die Ermittlung der Herzfrequenz und Ableitung des Blutdruckes

Die Körperinnentemperatur wurde mit einem digitalen Thermometer (Microlife[®], Widnau) zu Beginn und am Ende der Versuche gemessen.

3.4.2 Nozizeptiver Flexorreflex (NFR)

Zur Ermittlung des NFR wurde die Muskelaktivität des Musculus deltoideus elektromyografisch während der Applikation elektrokutaner Stimulationen des ipsilateralen Nervus ulnaris (distal des Carpalgelenkes am rechten, oben liegenden Vorderbein) aufgezeichnet.

Hierzu wurde im minütlichen Abstand (Abb.3.3) ein Stimulationsintervall durchgeführt, das aus elektrischen Reizen von 5 Zügen im Abstand von je 0,5 s mit je 5 Rechteckimpulsen von je 1 ms Dauer und einem Abstand von je 4 ms bestand (Abb. 3.4). Die Stimulationsstärke war supramaximal auf 45 mA begrenzt, die Spannung betrug 270 V.

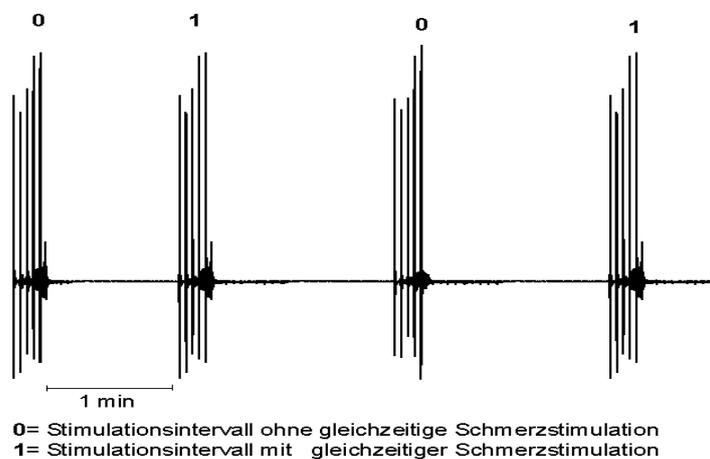


Abbildung 3.3: NFR-Stimulationsintervalle im minütlichen Abstand, bei denen abwechselnd gleichzeitig Schmerzstimulationen durchgeführt wurden

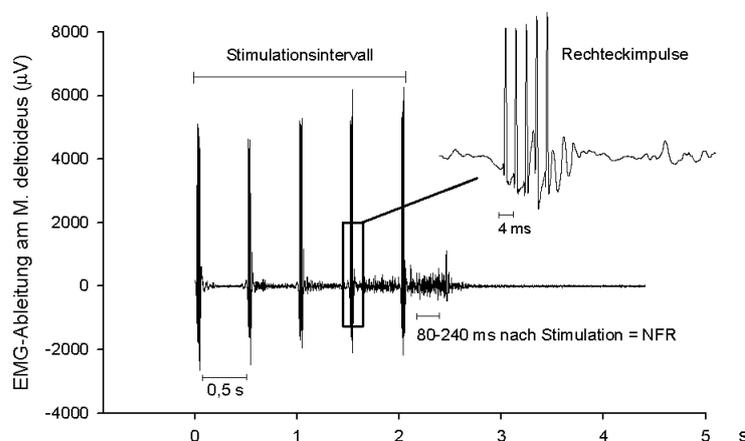


Abbildung 3.4: Beispiel für ein NFR-Stimulationsintervall aus 5 Einzelstimuli, die ihrerseits aus je 5 Rechteckimpulsen bestehen

Als Stimulator wurde der Digitimer DS7A (Digitimer Ltd., Welwyn Garden City, UK) verwendet.

Zur Applikation der elektrischen Reize wurden zwei Klemmen (Kathode und Anode) verwendet. Kathode und Anode wurden, nach Rasur der entsprechenden Stellen mit einem Einmalrasierer und dem Aufrauen der Haut mit feinem Sandpapier, auf selbstklebenden Ag/AgCl-Oberflächenelektroden („blue sensor“, Durchmesser 2 cm, Medicotest S/A, Istrykke, Dänemark) im Abstand von 20 mm angebracht. Diese wurden mit einer Mullbinde zusätzlich fixiert (Abb. 3.5).

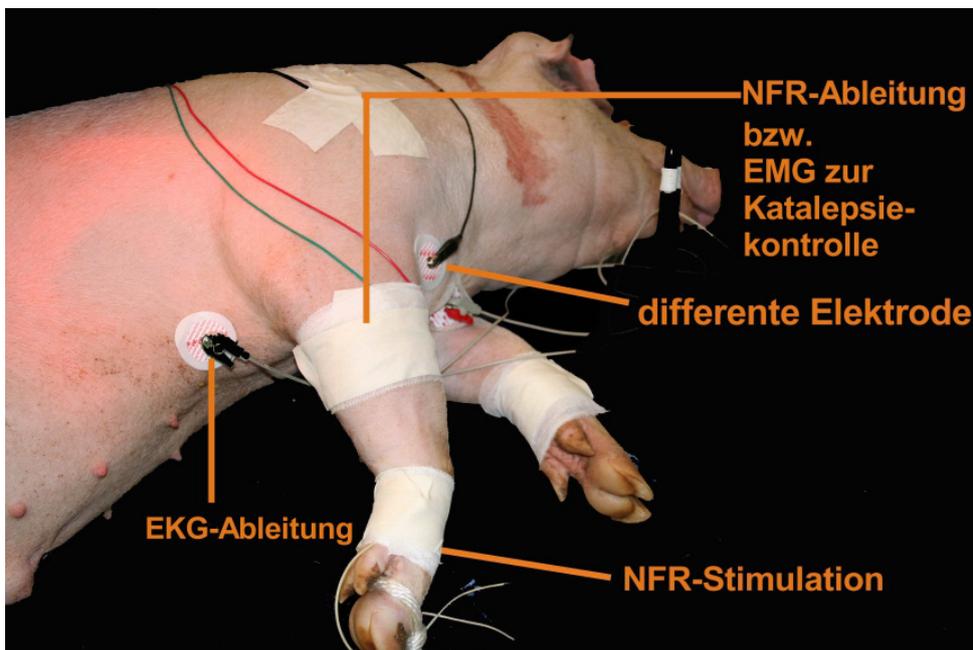


Abbildung 3.5: Elektrodenplatzierung am Tier

Die Ableitung der Reflexantworten erfolgte über Oberflächenelektroden (3M Red-Dot EKG-Elektroden, 3M Medica, Borken), die über dem Musculus deltoideus bzw. Musculus extensor carpi radialis (als Referenzelektrode) der selben Körperseite auf der rasierten Haut angebracht und zusätzlich mit Pflaster fixiert wurden (Abb. 3.5). Sie wurden mit einem Verstärker (Nihon Khoden Neuropack four mini, Nihon Khoden, Tokyo, Japan) verbunden. Der Verstärker war mit einem Frequenzfilter von 20 – 500 Hz versehen. Von den Verstärkungsausgängen wurde das Signal auf einen A/D-Wandler (CED mikro mk II 1401, CED Ltd. Cambridge, UK) gelenkt und von dort weiter zu einem handelsüblichen Laptop (Abb. 3.6).

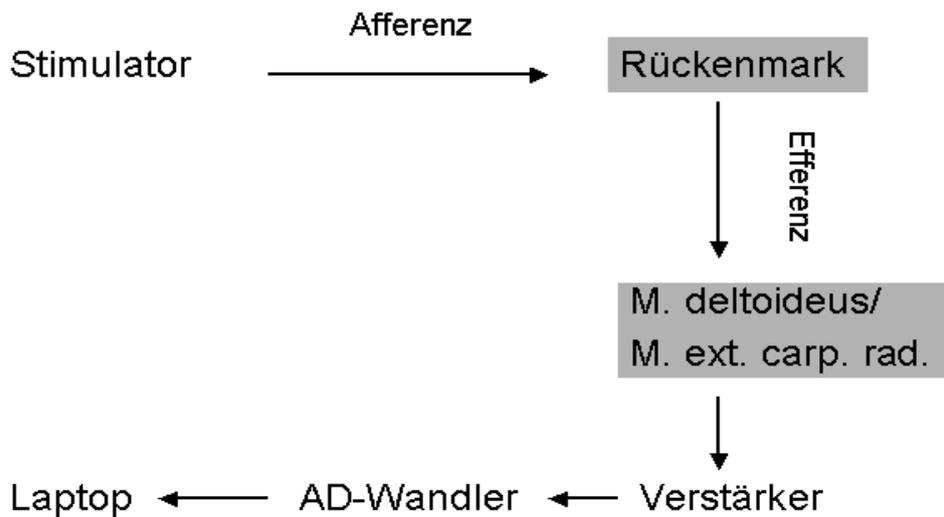


Abbildung 3.6: Stimulation und Aufzeichnung des NFR

Die differente Elektrode wurde am rechten Musculus sternocleidomastoideus platziert. Sobald die Elektroden platziert waren, wurde mit der Aufzeichnung begonnen. Beendet wurde die Aufzeichnung mit dem Wachwerden der Tiere.

Das EMG wurde automatisch mit dem Programm Signal 3.08 (CED Ltd. Cambridge, UK) aufgezeichnet.

Zur weiteren Auswertung der erfassten Daten wurden diese im Programm Signal 3.08 (CED Ltd. Cambridge, UK) mit einem high pass Filter artefaktbereinigt. Anschließend wurden die Quadratischen Mittelwerte (Root Mean Square; RMS-Amplitude) eines jeden Zeitfensters von 80 ms bis 240 ms der jeweils 5 Stimulationszüge mit dem Programm Signal 3.08 erfasst und geplottet.

Für das Auftreten einer reproduzierbaren NFR-Antwort galten in Analogie von SANDRINI et al. (2005) und KONRAD (2005) folgende Kriterien:

Eine Reflexantwort ist vorhanden, wenn im Zeitfenster von 80 ms bis 240 ms nach Reizsetzung eine Amplitude auftritt, die den Mittelwert des Nulllinienrauschens der EMG-Aufzeichnung mindestens um die sechsfache Standardabweichung überschreitet (s. Kap. 4.10, S. 63). Demnach wird eine NFR-Antwort als testpositiv ab 40 μV (auch NFR-Grenzwert) vereinbart.

In die Endauswertung kamen zur besseren Vergleichbarkeit immer nur die NFR-Antworten vom 5. Zug eines jeden Stimulationsintervalls.

3.4.2.1 Bestimmung der supramaximalen Stimulationsstärke des NFR

Zu Beginn der Untersuchungen wurde die supramaximale Stimulationsstärke des NFR ermittelt. Ausgehend von einer Stromstärke von 15 mA wurde die Stromstärke in 2 mA-Schritten erhöht, bis die elektromyografisch aufgezeichnete NFR-Antwort ihr Maximum erreicht hatte (höhere Stromstärken führten nicht zu höheren Reflexantworten). Nach dem Auftreten der maximalen NFR-Antwort wurde die Stromstärke in 3 mA Schritten gesenkt, bis die NFR-Antwort wieder abnahm. Dieser Ablauf wurde zwei weitere Male wiederholt. Die jeweiligen mA-Stärken der supramaximalen Stimulationsstärke wurden notiert und aus dem Mittelwert die supramaximale Stimulationsstärke errechnet.

3.4.3 Zwischenklauenreflex (ZKR)

Der ZKR wurde am rechten, oben liegenden Hinterbein in der Zeit von der Anästhesieeinleitung bis zur Reflexlosigkeit (Operationsbeginn) und postoperativ bis zur Wiederkehr des Reflexes ca. alle 5 Minuten sowie intraoperativ jeweils zwischen den chirurgischen Manipulationen von immer derselben Person, wie in der Praxis üblich, durch maximalen Druck mit den Fingernägeln in die Interdigitalhaut provoziert.

3.4.4 Beurteilung des schmerzspezifischen Abwehrverhaltens

Das schmerzspezifische Abwehrverhalten der Tiere wurde nach dem für die Halothananästhesie bei Saugferkeln entwickelten Scoring von WENGER et al. (2002) beurteilt (Tab. 3.1).

Tabelle 3.1: Scoring von WENGER et al. (2002)

Reflexe	Score
Heftige Abwehr + starke Lautäußerung	4
Mäßige Abwehr + geringe Lautäußerung	3
Mäßige Abwehr (mehrere Extremitäten)	2
Leichte Abwehr (eine Extremität bzw. Schwanz)	1
Keine Reaktion (chirurgische Toleranz)	0

3.4.5 Bispektralindex (BIS)

Zur Bestimmung des Bispektralindexes wurde der EEG-Monitor Aspect 1000 (Medical Systems, MA, USA) verwendet.

Die Ableitungsstellen an der Stirn wurden mit einem Einmalrasierer enthaart und mit feinem Sandpapier aufgeraut.

Zwei Ableitungselektroden (Oberflächenelektroden „blue sensor“, Durchmesser 2 cm, Medicotest S/A, Istrykke, Dänemark) wurden an der Stirn oberhalb der Augen platziert, die dritte Elektrode wurde mittig zwischen den beiden Elektroden angebracht (Abb. 3.7).

Alle Elektroden wurden zum besseren Kontakt mit der Haut mit Kontaktgel (Ten 20 conductive EEG-Paste Weaver & Co., Aurora, USA) versehen und zum besseren Halt zusätzlich mit einem Pflaster an der Stirn fixiert und dann mit dem EEG-Monitor verbunden. Dieser war ebenfalls mit einem handelsüblichen Laptop zur Datenspeicherung verbunden.

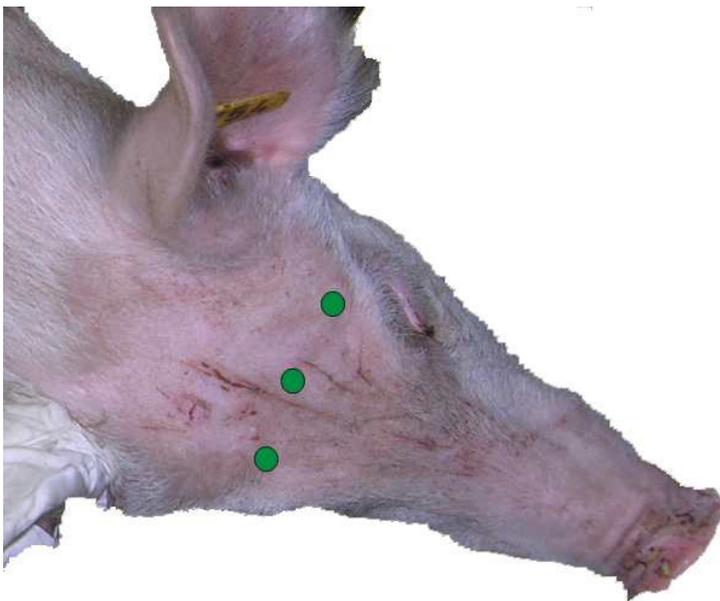


Abbildung 3.7: Ableitungsorte des EEGs

Die Roh-BIS-Daten wurden zur weiteren Auswertung in das Programm Microsoft Excel 2003[®] exportiert.

3.4.6 Elektromyogramm (EMG) zur Katalepsiekontrolle

Zur Katalepsiekontrolle wurde das EMG zwischen den NFR-Stimulationsintervallen aufgezeichnet.

Hierzu wurden auf dem Musculus deltoideus nach Rasur und Aufräuen der Haut mit einem feinen Sandpapier Ag/AgCl-Oberflächenelektroden („blue sensor“, Durchmesser 2 cm, Medicotest S/A, Istrykke, Dänemark) angebracht und zusätzlich mit Pflaster fixiert (Abb. 3.5).

Die EMG-Signale wurden über einen Verstärker (Nihon Khoden Neuropack four mini, Nihon Khoden, Tokyo Japan) auf einen A/D-Wandler (CED miko mk II 1401, CED Ltd. Cambridge, England) und von dort zu einem handelsüblichen Laptop gelenkt. Die Aufzeichnung auf dem Laptop erfolgte mit dem Programm Signal 3.08 (CED Ltd. Cambridge, England).

Das Roh-EMG wurde mit einem Bandpass-Filter (10 bis 500 Hz) artefaktbereinigt und als quadratischer Mittelwert (RMS) der gleichgerichteten Amplituden (Nulllinienrauschen) geplottet. Ist der gemessene Muskel entspannt (Ruhephase), zeigt sich eine mehr oder weniger flache Nulllinie. Für moderne EMG-Verstärker und optimale Hautvorbereitung gilt, dass das Nulllinienrauschen nicht höher als 3 bis 5 Mikrovolt betragen sollte (KONRAD, 2005).

Zur Überprüfung einer möglicherweise vorliegenden Überlagerung der EMG-Aufzeichnung durch andere elektrische Geräte wurde ein Total Power Spectrum (Leistungsspektrum) der EMG-Werte mit dem Programm Signal 3.08 (Cambridge Electronic Design Ltd., Cambridge) erstellt. Durch den hohen Ausschlag bei 50 Hz lässt sich die Ursache des Störsignals als typisches erhöhtes Nulllinienrauschen aus dem Stromversorgungsnetz des Untersuchungsraumes identifizieren. Aufzeichnungen mit einem deutlichen Ausschlag bei 50 Hz wurden daher nicht in die Auswertung genommen.

3.4.7 Ketamin-, Norketamin-, Azaperon- und Kortisolkonzentrationen im Blut

Bei 13 mit Ohrvenenkathetern ausgestatteten Tieren wurde Blut zur Bestimmung der Ketamin-, Norketamin-, Azaperon- und Kortisolkonzentration in 9-ml-Serum-Monovetten (Fa. Sarstedt, Nürmbrecht) aufgezogen.

Zuvor wurden 2 ml Blut (entsprechend dem Volumen des Katheters von 1 ml plus einer Sicherheit von 1 ml) mit einer 2-ml-Einwegspritze entnommen und verworfen. Nach jeder Blutentnahme wurde in den Katheter 1 ml sterile, isotone Natrium-Chlorid-Lösung, aufgezogen in einer Li-Heparin-Monovette (Fa. Sarstedt, Nürmbrecht), instilliert, um ein Verstopfen des Katheters durch geronnenes Blut zu verhindern.

Um den Einfluss auf die Kortisolkonzentration durch den Umgang mit den Tieren, die Anästhesie und die chirurgischen Manipulationen einschätzen zu können, wurde am Versuchstag, jeweils vor der Ketamin- und Azaperon-Injektion eine Blutprobe am ruhigen Tier ohne Zwangsmaßnahmen entnommen (Ausgangswert bzw. Ruhewert). Weitere Entnahmen folgten im minütlichen Abstand nach Anästhesieeinleitung bis zum Niederlegen der Tiere und danach im Abstand von 10 Minuten bis zum Ausfall des Zwischenklauenreflexes (Einschlafphase). Danach wurden jeweils drei Proben in der Operationszeit, je zwei in der Aufwachphase sowie zwei, drei und fünf Stunden nach Anästhesieeinleitung (Rekonvaleszenzphase) entnommen.

Die Blutproben wurden sofort nach der Abnahme 10 Minuten lang bei 4000 Umdrehungen (Rotorlänge 17 cm) zentrifugiert (Minifuge RF Heraeus, Osterode). Der Serumüberstand wurde mit einer Pipette abgehoben und in vier Portionen in Eppendorfgefäßen (Standardreaktionsgefäß 3810X) bei minus 80°C eingefroren.

Die Konzentrationsbestimmungen im Serum wurden im Institut für Rechtsmedizin, Abteilung Toxikologische Chemie der Charité Berlin (HU-Berlin) durchgeführt. Dabei wurde die LC-MS-Methode (liquid chromatography coupled mass spectrometry) angewendet.

3.5 Statistik

3.5.1 Datenaufbereitung und –auswertung

Die digitalisierten Daten der Aufzeichnungsgeräte wurden auf der Harddisk eines Laptops zusammengefügt und gespeichert.

Für die spätere statistische Auswertung wurden diese Rohdaten zunächst in das Programm Excel 2003[®] (Microsoft Corporation, Redmond) exportiert. Die dort erstellten Tabellen wurden in die Datenstruktur der Programme GraphPad Prism[®] Version 3.03 (San Diego, CA, USA), SigmaPlot 2001[®] (Aspire Software International, Ashburn, USA) und SPSS 12.0 (SPSS Inc., Chicago, USA) übernommen. Die grafische Darstellung der Ergebnisse erfolgte mit den Programmen GraphPad Prism[®] Version 3.03 und SigmaPlot 2001[®].

Mit dem Programm Excel 2003[®] wurde mithilfe der deskriptiven Statistik und Häufigkeitsverteilung eine Plausibilitätskontrolle durchgeführt. Extreme Werte, die eindeutig auf messtechnische Probleme (z.B. lose Elektroden) zurückzuführen waren, wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Ebenso wurden die Daten der 9 Patienten, die der Anpassung und Optimierung der Aufzeichnungstechnik beim Schwein diente, nicht analysiert (Vorversuch).

3.5.2 Datenauswertung und statistische Tests

Die Grundlage für die Berechnung des Durchschnittswertes, der Testgenauigkeit oder der Korrelation bildete der individuell gemessene Einzelwert, da dieser, unabhängig von der Homogenität (in dieser Untersuchung weitgehend zutreffend) oder Heterogenität des Patientenguts, für die Beurteilung des momentanen Anästhesiezustandes während der chirurgischen Manipulationen maßgebend ist.

Mit der Erfahrung, dass die Daten der in dieser Studie verwendeten biologischen Messgrößen asymmetrisch verteilt sind, wurden als Schätzung des Mittelwertes der Median berechnet und die Messwertstreuung in Form von Scatterdiagrammen dargestellt. Abweichend hiervon wurden nach der Vorgabe von KONRAD (2005) für die Ermittlung des NFR-Grenzwertes als statistische Kenngrößen das arithmetische Mittel und die Standardabweichung berechnet. Dieser Grenzwert wird in den entsprechenden Abbildungen (Scatter- oder Punktediagramme) zur besseren Einschätzung der Ergebnisse als unterbrochene Linie ergänzend dargestellt.

Die Beurteilung des Variablenverlaufs im perioperativen Zeitraum erfolgte rein deskriptiv mit Bezug zu den für diese Variablen in der Literatur angegebenen Referenzbereichen, deren Grenzen in den Punktediagrammen als unterbrochene Linien markiert sind. Zur besseren

Veranschaulichung wird der Variablenverlauf zusätzlich als Trendlinie auf der Grundlage der Polynomialregression (4. Grades) aufgezeichnet. Bei den Wirkstoffspiegeln dient diese Linie der Schätzung von Konzentrationsmaxima bzw. -minima. Bei der gemeinsamen Abbildung des Ketamin- und NFR-Verlaufes wird aus Übersichtsgründen wegen der Vielzahl an Einzelwerten auf deren Darstellung verzichtet.

Für die komparative Statistik von Anästhesiephasen oder Schmerzscores wurden entsprechend der asymmetrischen Datenstruktur verteilungsfreie Tests mit zweiseitiger Fragestellung bevorzugt. Die Prüfung statistisch signifikanter Unterschiede erfolgte daher mit dem Kruskal-Wallis-Test. Im Fall der Ablehnung der Nullhypothese, nach der die Gruppen im Mittel übereinstimmen, wurde der Mann-Whitney-U-Test mit Bonferroni-Korrektur durchgeführt.

Der Korrelationskoeffizient von Kortisol und Ketamin wurde mit der Produkt-Moment-Korrelation nach Pearson berechnet.

Die Testgenauigkeit des NFR und des ZKR, d.h. deren Sensitivität und Spezifität wurde mit der Vier-Felder-Tafel berechnet. Als Goldstandard für den NFR (< 40 μ V Test negativ, \geq 40 μ V Test positiv) diente das schmerzspezifische Abwehrverhalten mit der Differenzierung nach chirurgischer Toleranz (Score 0) oder Abwehr (Score 1-4) bei chirurgischen Stimuli.

Als Goldstandard für den ZKR (ohne Abwehr Test negativ, mit Abwehr Test positiv) diente der NFR mit der Differenzierung „keine Schmerzbahnung“ (< 40 μ V) oder „Schmerzbahnung“ zum Effektor (\geq 40 μ V).

Ergebnisse mit einer Überschreitungswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ wurden als signifikant gewertet und in den Abbildungen mit * ($p < 0,05$), ** ($p < 0,001$) und *** ($p < 0,0001$) gekennzeichnet.

4 Ergebnisse

4.1 Einschlafphase

Zwischen 5 und 10 Minuten nach Injektion von Azaperon und Ketamin legten sich die Tiere ab. Die Zeit bis zum Erlöschen des Zwischenklauenreflexes variierte bei den Tieren ohne Ketaminnachdosierung zwischen 20 und 36 Minuten (durchschnittlich 23 Minuten), bei den Tieren mit Ketaminnachdosierung durch versuchsbedingt verspäteten Operationsbeginn zwischen 30 und 41 Minuten (durchschnittlich 35 Minuten).

4.2 Operationsphase

Der Zeitraum des Ausfalls des Zwischenklauenreflexes bis zum Ende der Operation dauerte bei 16 Tieren, die nicht nachdosiert werden mussten, durchschnittlich 29 Minuten. Bei 14 Tieren war aufgrund einer längeren messtechnischen Vorbereitungszeit durchschnittlich 40 Minuten nach Anästhesieeinleitung eine Ketaminnachdosierung erforderlich, die diesen Zeitraum je nach Dosis (5-60 mg/kg) auf 35 bis 50 Minuten verlängerte.

4.3 Aufwach- und Rekonvaleszenzphase

Durchschnittlich 56 Minuten nach Anästhesieeinleitung bei den nicht nachdosierten Tieren bzw. 70 Minuten bei den nachdosierten Tieren kehrte der Zwischenklauenreflex wieder. Dabei zeigten die Tiere zum Teil ein leichtes Zittern und Unruhe.

Die Zeiten bis zur vollen Wiederherstellung der Mobilität nach Anästhesieeinleitung variierten zwischen 2 und 4 Stunden bzw. 6 Stunden bei den nachdosierten Tieren.

4.4 Schmerzspezifisches Abwehrverhalten

Während der chirurgischen Manipulationen lag die chirurgische Toleranzquote (Score 0) der 30 operierten Tiere bei insgesamt 68 %.

In der Unterteilung nach somatischen und viszeralen Stimuli ergab sich folgendes Ergebnis:

bei den somatischen Stimuli blieben 73 % ohne Abwehrreaktion (Score 0), 15% zeigten eine leichte (Score 1), 11% eine mäßige (Score 2), 1% eine mäßige Abwehr mit Vokalisation (Score 3) und 0% eine heftige Abwehr mit starker Lautäußerung (Score 4);

bei den viszerale Stimuli blieben 66 % ohne Abwehrreaktion (Score 0), 12% zeigten eine leichte (Score 1), 20% eine mäßige (Score 2), 2% eine mäßige Abwehr mit Vokalisation (Score 3), die vor allem zu Beginn und am Ende der chirurgischen Toleranz auftraten, und 0% zeigten eine heftige Abwehr mit starker Vokalisation (Score 4).

4.5 Vitalparameter

4.5.1 Sauerstoffsättigung

Die Sauerstoffsättigung variierte zwischen 86 und 99 % und entsprach damit dem für Tiere angegebenen Referenzbereich (GROS, 2005). Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Anästhesiephasen und zwischen Tieren mit und ohne Ketaminnachdosierung.

4.5.2 Endtidale Kohlendioxidkonzentration

Aufgrund von technischen Schwierigkeiten konnte nur von 20 Tieren (395 Einzelwerte) die endtidale Kohlendioxidkonzentration aufgezeichnet werden. Diese variierte zwischen 31 und 34 mmHg und lag damit unterhalb des Referenzbereichs von 36 bis 40 mmHg (REINECKE, 2006). In der Aufwachphase lag sie mit 31 mmHg signifikant ($p < 0,0001$) unter den Werten der anderen Anästhesiephasen (von 33 bis 34 mmHg). Die Werte bei Tieren mit und ohne Ketaminnachdosierung unterschieden sich nicht signifikant.

4.5.3 Herzfrequenz

Von den 30 Versuchstieren wurden insgesamt 2995 Einzelwerte der Herzfrequenz über einen Zeitraum von 15 Minuten bis zu 105 Minuten nach Anästhesieeinleitung aufgezeichnet.

4.5.3.1 Zeitverlauf

Nach BICKHARDT (2001) liegt der Referenzbereich für Mastschweine zwischen 80 und 100 Schlägen/min.

Bei den nicht nachdosierten Tieren lag zu keinem Zeitpunkt die Herzfrequenz über der oberen Referenzgrenze von 100 Schlägen/min. Die untere Referenzgrenze von 80 Schlägen/min wurde meistens unterschritten, sank aber niemals unter 60 Schläge/min (Abb. 4.1).

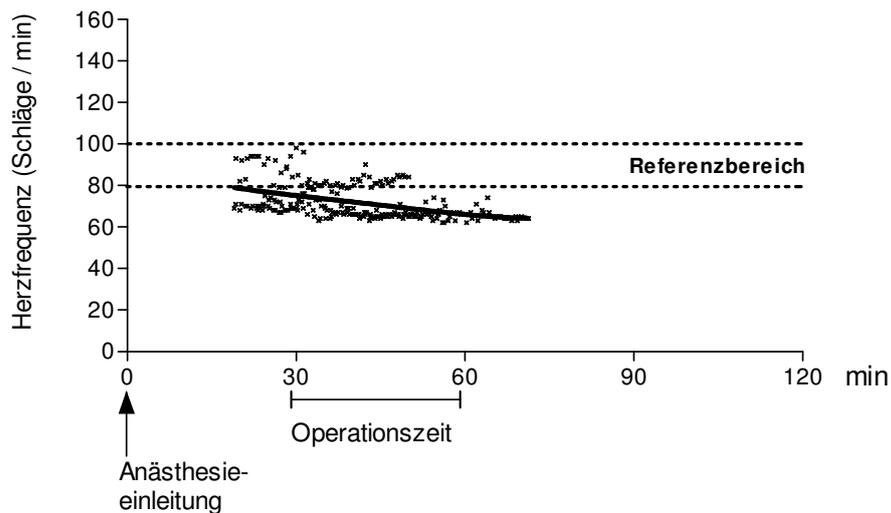


Abbildung 4.1: Zeitverlauf der Herzfrequenz ohne Ketaminnachdosierung (Einzelwerte und polynomiale Regression von 16 Tieren)

Bei den 14 nachdosierten Tieren kam es dagegen während der Nachdosierung vereinzelt zu Herzfrequenzen von bis zu 150 Schlägen/min (Abb. 4.2).

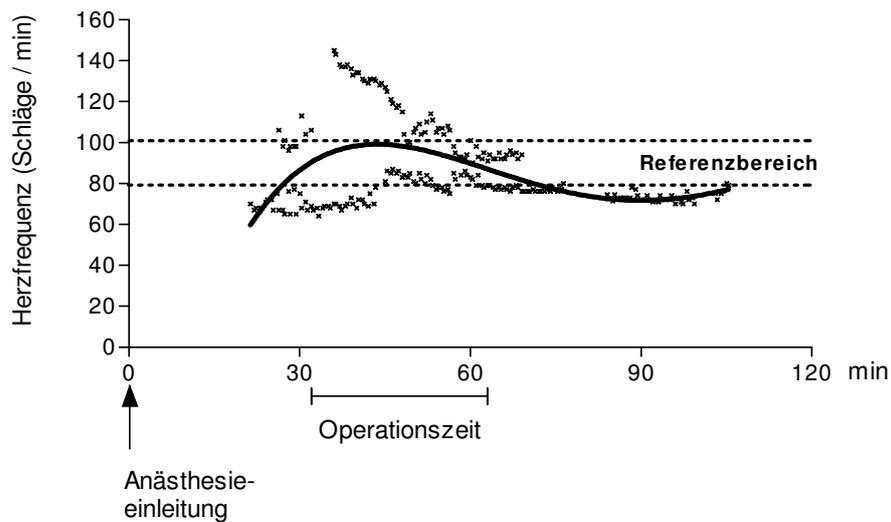


Abbildung 4.2: Zeitverlauf der Herzfrequenz mit Ketaminnachdosierung (Einzelwerte und polynomiale Regression von 14 Tieren)

4.5.3.2 Anästhesiephasen

In der Aufwach- und Rekonvaleszenzphase lag die Herzfrequenz signifikant ($p < 0,0001$) mit 82 bzw. 84 Schlägen/min geringfügig über den Werten der Einschlaf- (74 Schläge/min) und der Operationsphase (76 Schläge/min, Abb. 4.3).

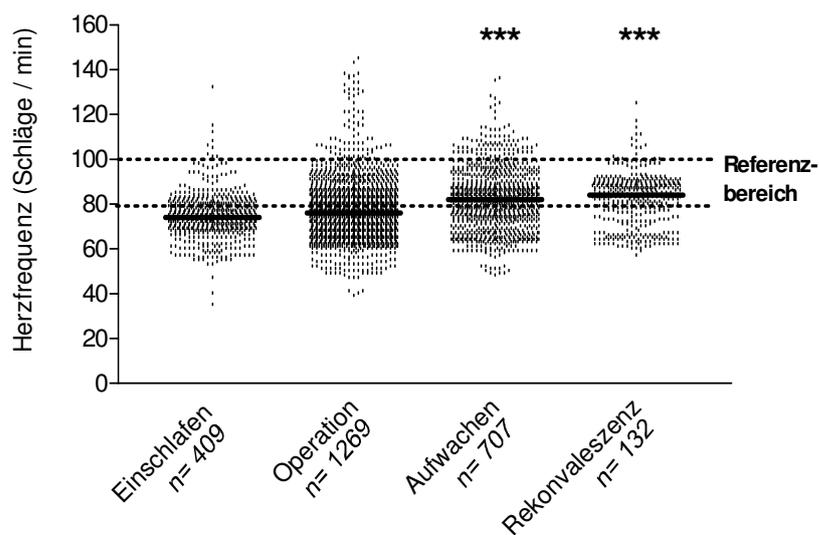


Abbildung 4.3: Herzfrequenz in den verschiedenen Anästhesiephasen (Einzelwerte und Mediane von 30 Tieren)

4.5.3.3 Chirurgische Toleranzphase

Die durchschnittliche Herzfrequenz bis zu 2 Minuten nach einer Schmerzstimulation (73 Schläge/min), auf die eine Abwehrreaktion (Score 1-3) folgte, unterschied sich nicht signifikant von dem Wert (74 Schläge/min) ohne eine Abwehrreaktion (Score 0, Abb. 4.4).

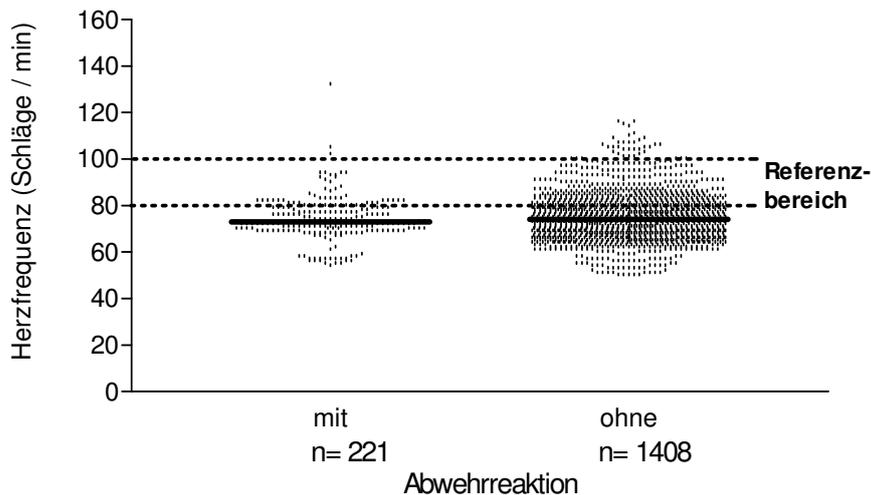


Abbildung 4.4: Herzfrequenzen über 2 Minuten nach einem Schmerzstimulus mit und ohne Abwehrreaktion (Einzelwerte von 30 Tieren)

4.5.4 Mittlerer arterieller Blutdruck

Da nur alle 5 Minuten der Blutdruck gemessen wurde, sind insgesamt nur 649 Werte erhoben worden. Die Aufzeichnungen erstreckten sich über einen Zeitraum von 15 Minuten bis zu 115 Minuten nach Anästhesieeinleitung.

Auf einen Vergleich der auf die einzelnen Schmerzstimulationen unmittelbar folgenden Reaktion wurde aus Objektivitätsgründen wegen der zu weiten Zeitabstände der Blutdruckmessungen zu diesen verzichtet.

4.5.4.1 Zeitverlauf

Der Referenzbereich für den Blutdruck bei wachsenden Schweinen liegt zwischen 75 und 85 mmHg (FEDDS and DESHAZER, 1993; EGNER et al., 2007).

Die mittleren arteriellen Blutdruckwerte lagen bei den nicht nachdosierten Tieren während der gesamten Aufzeichnungszeit bei der Mehrzahl der Messungen unterhalb des Referenzbereiches (Abb. 4.5). Bei den nachdosierten Tieren befand sich die Mehrzahl der Werte im unteren Referenzbereich (Abb. 4.6).

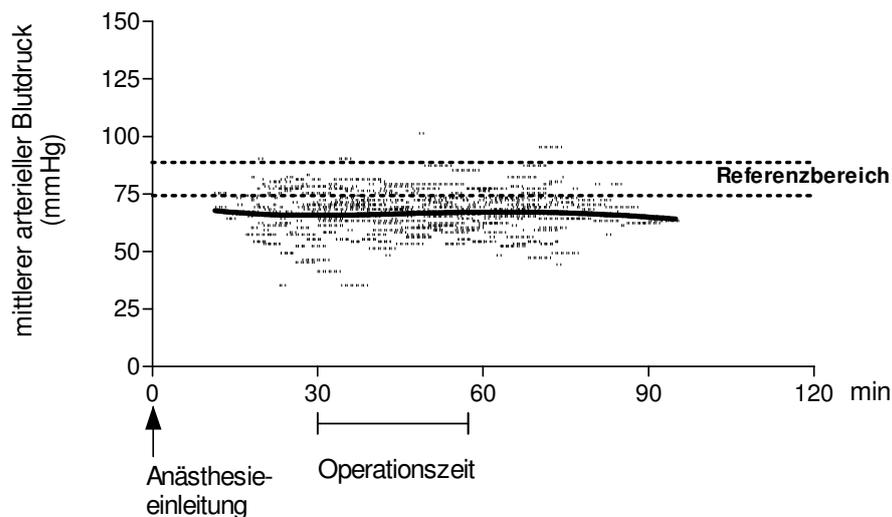


Abbildung 4.5: Zeitverlauf des mittleren arteriellen Blutdrucks ohne Ketaminnachdosierung (Einzelwerte und polynomiale Regression von 16 Tieren)

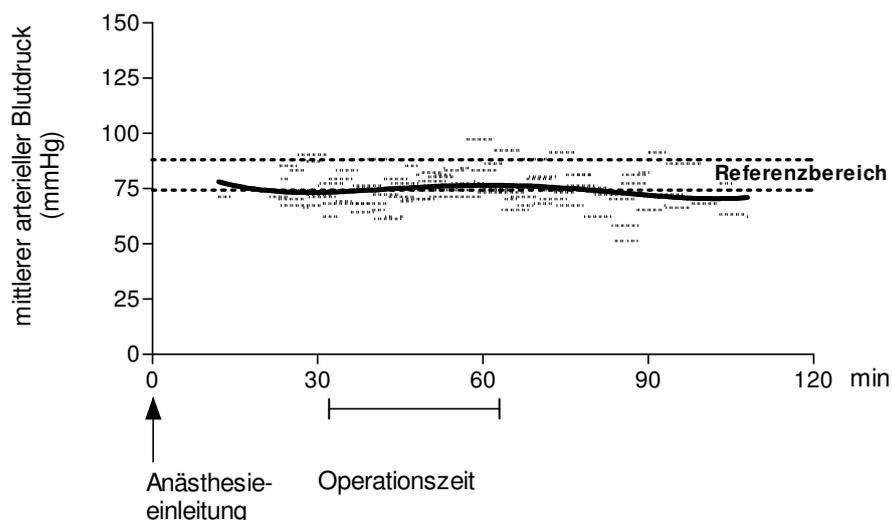


Abbildung 4.6: Zeitverlauf des mittleren arteriellen Blutdrucks mit Ketaminnachdosierung (Einzelwerte und polynomiale Regression von 14 Tieren)

4.5.4.2 Anästhesiephasen

Der mittlere arterielle Blutdruck war in der Rekonvaleszenzphase (68 mmHg) signifikant ($p < 0,05$) niedriger als im perioperativen Zeitraum (von 69 bis 70 mmHg, Abb. 4.7).

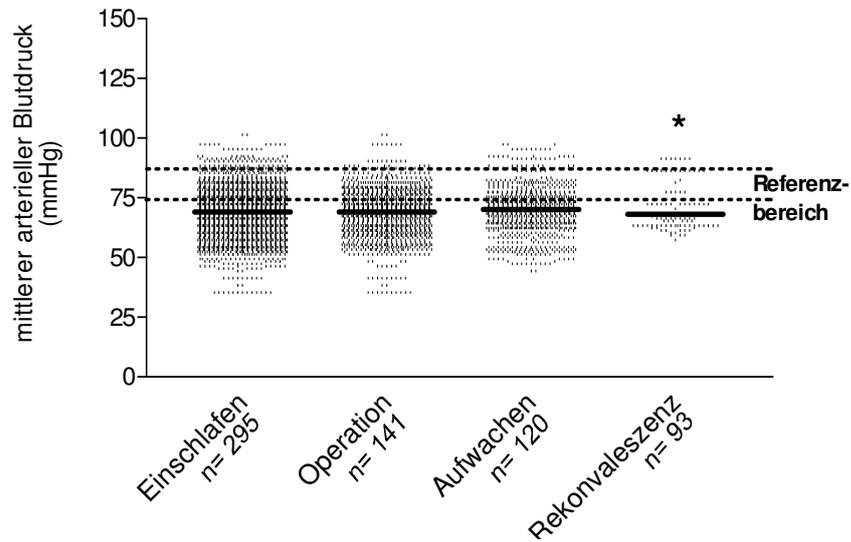


Abbildung 4.7: mittlerer arterieller Blutdruck in den verschiedenen Anästhesiephasen (Einzelwerte und Mediane von 30 Tieren)

4.5.5 Atemfrequenz

Aufgrund von technischen Schwierigkeiten konnte nur von 20 Tieren (395 Einzelwerte) die Atemfrequenz aufgezeichnet werden. Die Aufzeichnungen erstreckten sich von 15 Minuten bis 90 Minuten nach der Anästhesieeinleitung.

Da nur alle 5 Minuten die Atemfrequenz gemessen wurde, wurde ebenfalls auf einen Vergleich der unmittelbaren Abwehrreaktionen auf die einzelnen Schmerzstimulationen verzichtet.

4.5.5.1 Zeitverlauf

Der Referenzbereich wird bei Mastschweinen mit 15-24 Zügen/min angegeben (GILLESPIE, 1976).

Bei allen Tieren, ohne und mit Ketaminnachdosierung (Abb. 4.8, 4.9), blieb die überwiegende Mehrzahl der Messwerte nach anfänglich steilem Anstieg oberhalb der Referenzgrenze. Der Durchschnitt lag während der Operations- und Aufwachphase bei 35 Atemzügen/min.

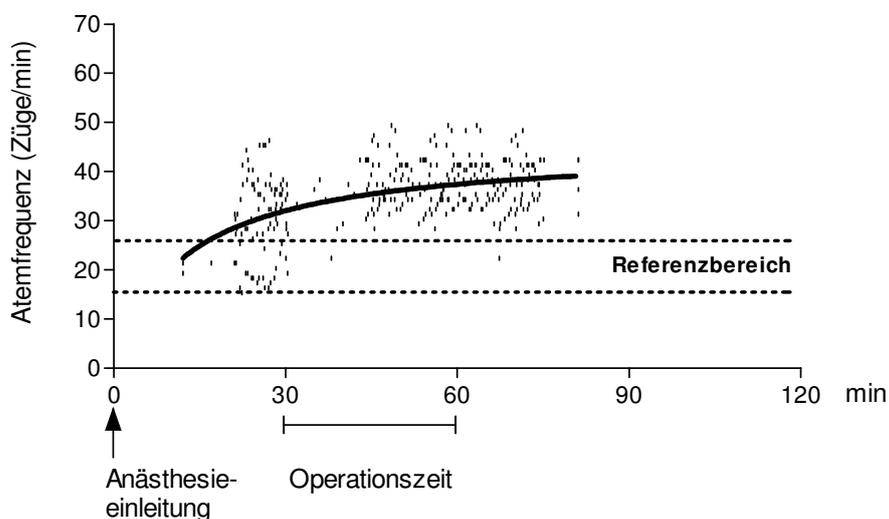


Abbildung 4.8: Zeitverlauf der Atemfrequenz ohne Ketaminnachdosierung (Einzelwerte und polynomiale Regression von 12 Tieren)

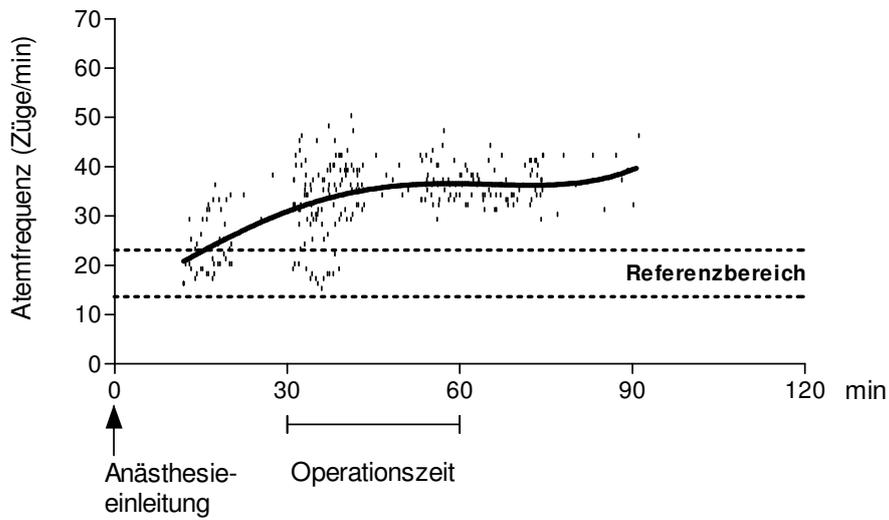


Abbildung 4.9: Zeitverlauf der Atemfrequenz mit Ketaminnachdosierung (Einzelwerte und polynomiale Regression von 8 Tieren)

4.5.5.2 Anästhesiephasen

In der Einschlafphase lag die durchschnittliche Atemfrequenz mit 28 Zügen/min signifikant ($p < 0,0001$) unter den Werten des nachfolgenden Beobachtungszeitraums (von 34 bis 38 Zügen/min, Abb. 4.10).

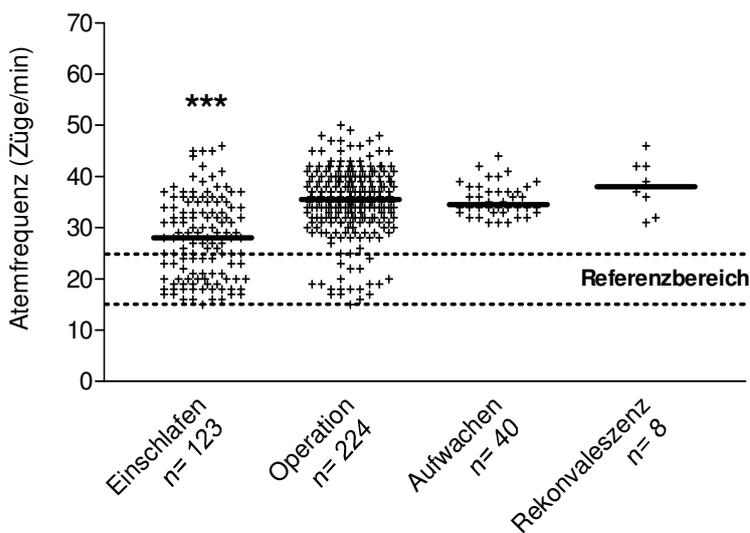


Abbildung 4.10: Atemfrequenz in den verschiedenen Anästhesiephasen (Einzelwerte und Mediane von 20 Tieren)

4.6 Körperinnentemperatur

Die Körperinnentemperatur lag zu Beginn der Anästhesie zwischen 37,4 ° und 39,1 °C, zum Zeitpunkt der Aufstehversuche zwischen 36,0 ° und 38,4 °C. Die Temperatur zum Zeitpunkt der Aufstehversuche lag bei den Tieren ohne Ketaminnachdosierung mit durchschnittlich 0,6 °C und bei den Tieren mit Ketaminnachdosierung mit 0,7 °C signifikant ($p < 0,0001$) unter den Ausgangswerten. Die Unterschiede im Temperaturrückgang zwischen nicht nachdosierten und nachdosierten Tieren waren nicht signifikant.

4.7 Kortisolkonzentration

Bei 13 Schweinen (177 Einzelwerte) mit Ohrvenenkathetern lagen die Kortisolkonzentrationen im Blutserum vor der Anästhesieeinleitung (Ausgangswerte in Ruhe) zwischen 15,95 und 110 nmol/l mit einem Durchschnittswert von 30,8 nmol/l.

4.7.1 Zeitverlauf

Der Referenzbereich wird bei Aufzucht-/Mastläufern mit 22 bis 154 nmol/l angegeben (LAHRMANN and LADEWIG 1993).

Wegen der verzögerten Stressreaktion sind die in den Grafiken dargestellten Kortisolmesswerte real um ca. 20 Minuten vorzulegen (RUSHEN and LADEWIG 1991, GEVERINK et al. 2002, CANCHO et al. 2006).

Demnach erreichten die Regressionskurven in der Einschlafphase, noch vor dem operativen Eingriff, ihr erstes Maximum mit ca. 120 nmol/l bei den Tieren ohne Ketaminnachdosierung und mit ca. 180 nmol/l bei den Tieren mit Ketaminnachdosierung. Ein zweiter Konzentrationspeak wurde jeweils nach dem operativen Eingriff in der Aufwachphase mit ca. 140 bzw. 170 nmol/l beobachtet.

Grenzwertüberschreitungen von 154 nmol/l waren die Ausnahme, kamen aber relativ gesehen in der Einschlaf- und in der Aufwachphase bei den Tieren mit Ketaminnachdosierung häufiger vor (Abb. 4.11, 4.12).

Bedingt durch das Zeitschema der Blutentnahme und die Berücksichtigung des reaktionsbedingten Zeitversatzes, lassen sich während der Operationszeit die Messwerte nicht exakt dem chirurgischen Stimulus zuordnen, weshalb aus Objektivitätsgründen auf einen Vergleich von Reaktionen mit und ohne Abwehr verzichtet werden musste.

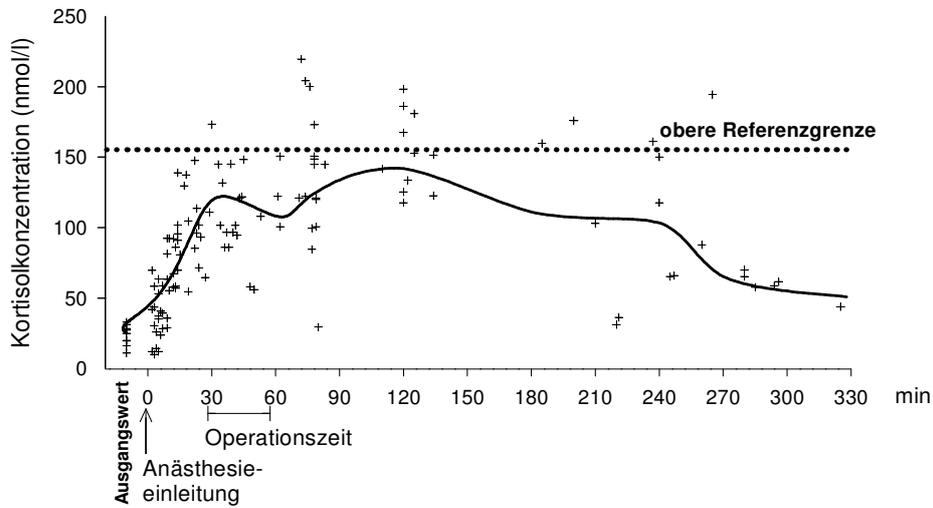


Abbildung 4.11: Zeitverlauf der Kortisolkonzentration ohne Ketaminnachdosierung (Einzelwerte und polynomiale Regression von 9 Tieren, ohne Zeitkorrektur)

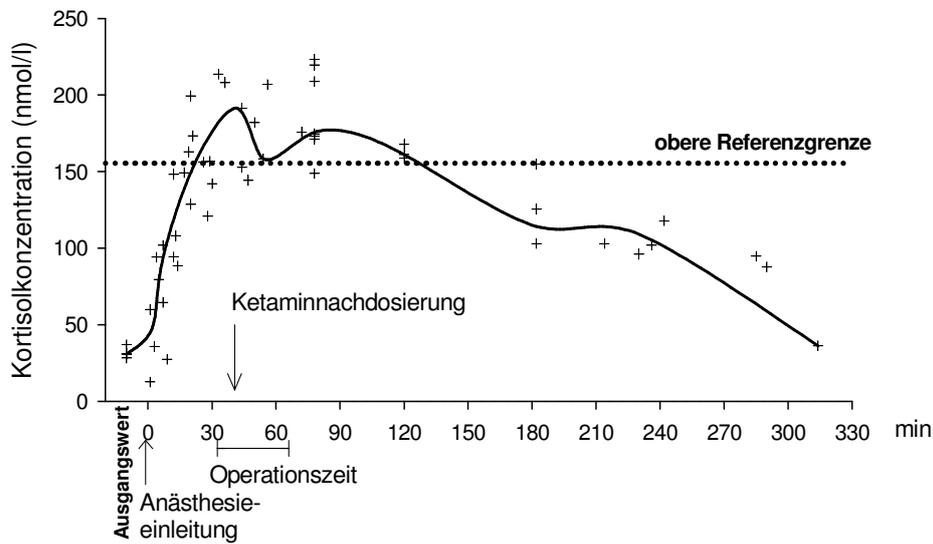


Abbildung 4.12: Zeitverlauf der Kortisolkonzentration mit Ketaminnachdosierung (Einzelwerte und polynomiale Regression von 4 Tieren, ohne Zeitkorrektur)

4.7.2 Korrelation mit Ketamin

Unter Berücksichtigung der Zeitkorrektur von Kortisol stimmen die Peaks von Kortisol und Ketamin zeitlich überein. Die Konzentrationsmaxima werden ca. 20 Minuten nach Anästhesieeinleitung bzw. ein weiteres Mal 30 Minuten später bei Tieren mit Ketaminnachdosierung erreicht (Abb. 4.13, 4.14).

Für die während der Einschlafphase ansteigende Konzentration von Kortisol und Ketamin besteht eine signifikante Korrelation ($r = 0,76$; $p < 0,0001$).

Auf die Berechnung einer Korrelation der postoperativ sinkenden Kortisol- und Ketaminkonzentration wird wegen einer möglichen Verfälschung durch Aufwachreaktionen verzichtet. Dies gilt grundsätzlich auch für eine Korrelation von Kortisol mit Norketamin, das als Abbauprodukt von Ketamin seinen Peak erst 60 Minuten nach Anästhesiebeginn erreichte (Abb. 4.29, S. 65).

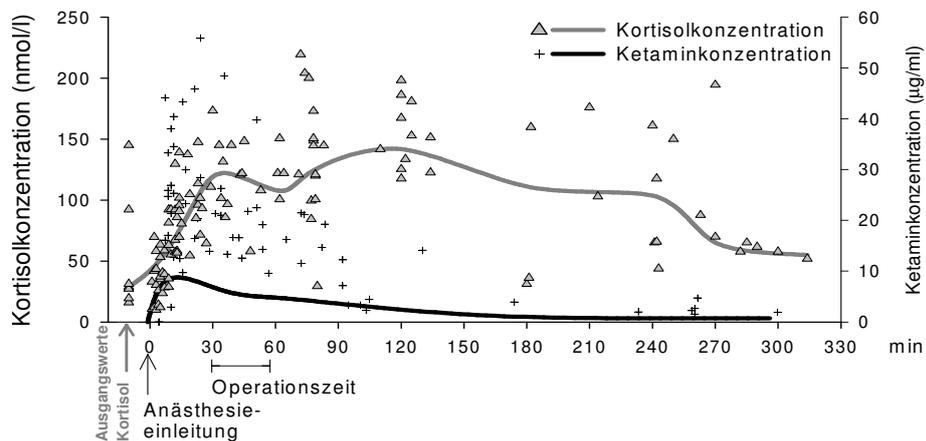


Abbildung 4.13: Zeitverlauf der Kortisol- und Ketaminkonz. ohne Ketaminnachdosierung (Einzelwerte und polynomiale Regression von 9 Tieren, Kortisolwerte nicht zeitkorrigiert)

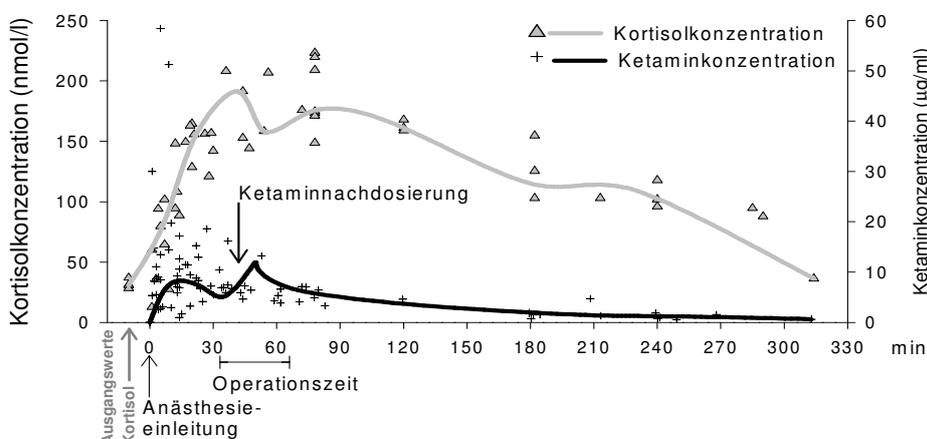


Abbildung 4.14: Zeitverlauf der Kortisol- und Ketaminkonzentration mit Ketaminnachdosierung (Einzelwerte und polynomiale Regression von 4 Tieren, Kortisolwerte nicht zeitkorrigiert)

4.8 Nozizeptiver Flexorreflex (NFR)

Insgesamt 1455 NFR-Antworten wurden bei 30 Tieren zwischen 15 und 125 Minuten nach Anästhesieeinleitung aufgezeichnet. Da bereits 75 Minuten nach der Anästhesieeinleitung bei den ersten Tieren die NFR-Aufzeichnungen aufgrund zu starker Unruhe beendet werden mussten, wurde zur besseren Vergleichbarkeit die Regressionskurve auch nur bis zu diesem Zeitpunkt dargestellt.

Der Grenzwert, ab dem ein NFR auftritt, wurde entsprechend der Definition für das Auftreten eines NFR (s. Kap. 3.4.2, S. 33-35) und den dafür ermittelten statistischen Kenngrößen des Nulllinienrauschens des EMG (s. Kap. 4.10, S. 63) bei 40 μV festgelegt (Mittelwert plus 6fache Standardabweichung).

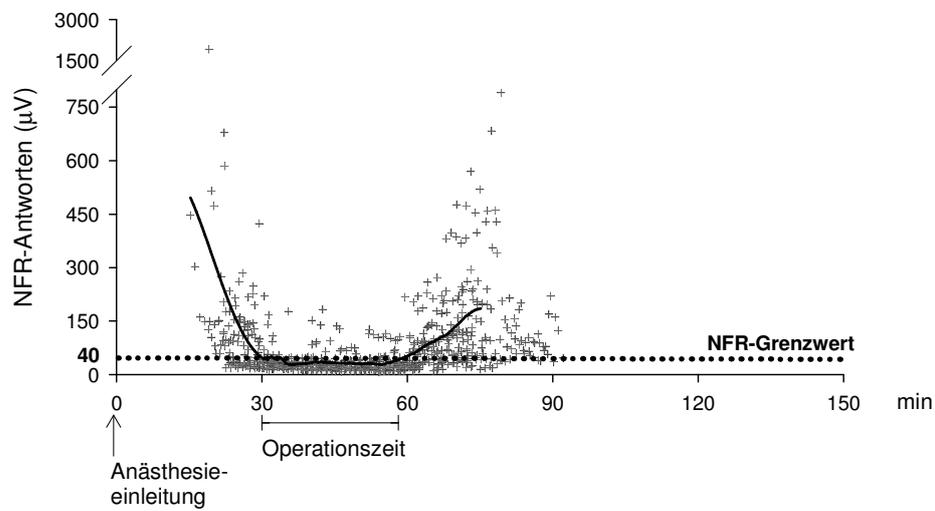
4.8.1 Zeitverlauf

Mit Beginn der Aufzeichnungen, ca. 15 Minuten nach der Anästhesieeinleitung, fielen die NFR-Antworten von maximal 3500 μV stetig ab, bis sie nach durchschnittlich 33 Minuten bei den nicht nachdosierten Tieren und nach durchschnittlich 37 Minuten bei den nachdosierten Tieren mehrheitlich unter den Grenzwert von 40 μV sanken, mit minimal 16 μV (Abb. 4.15, 4.16).

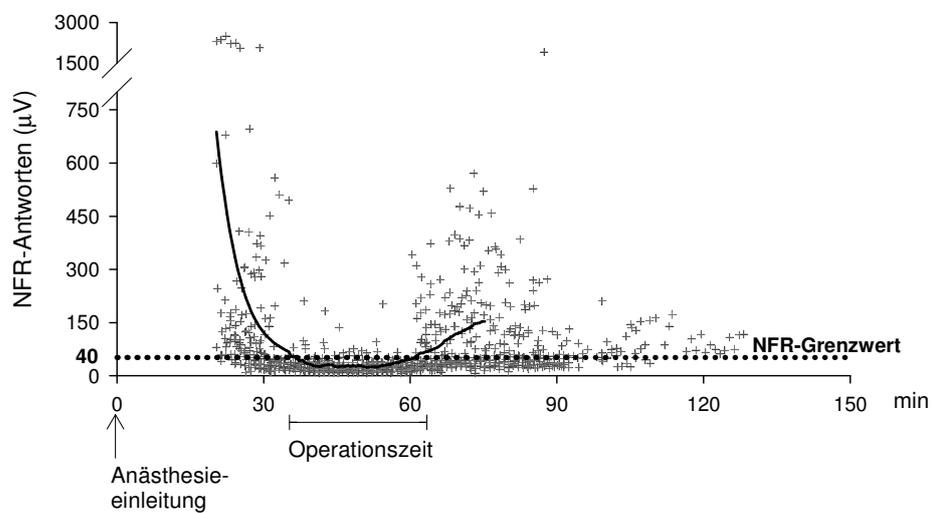
Während der Operationszeit lagen 81% der Reflexantworten bei den nicht nachdosierten Tieren und 79% der Messwerte bei den nachdosierten Tieren unterhalb von 40 μV .

Ausgangswerte von bis zu 3500 μV zu Beginn der Einschlafphase wurden bis zum Aufzeichnungsende in der Rekonvaleszenzphase (ca. 125 Minuten nach Anästhesieeinleitung) nicht mehr beobachtet.

Zu Beginn der Aufwachphase stiegen die Messwerte für kurze Zeit (bis 10 Minuten) auf durchschnittlich 144 μV an.



**Abbildung 4.15: Zeitverlauf der NFR-Antworten ohne Ketaminnachdosierung
(Einzelwerte und polynomiale Regression von 16 Tieren)**



**Abbildung 4.16: Zeitverlauf der NFR-Antworten mit Ketaminnachdosierung
(Einzelwerte und polynomiale Regression von 14 Tieren)**

4.8.2 Anästhesiephasen

Die durchschnittlichen NFR-Messwerte waren während der Operationszeit (26 μV) signifikant ($p < 0,0001$) niedriger als in der Einschlafphase (108 μV), der Aufwachphase (61 μV) und der Rekonvaleszenzphase (74 μV ; Abb. 4.17).

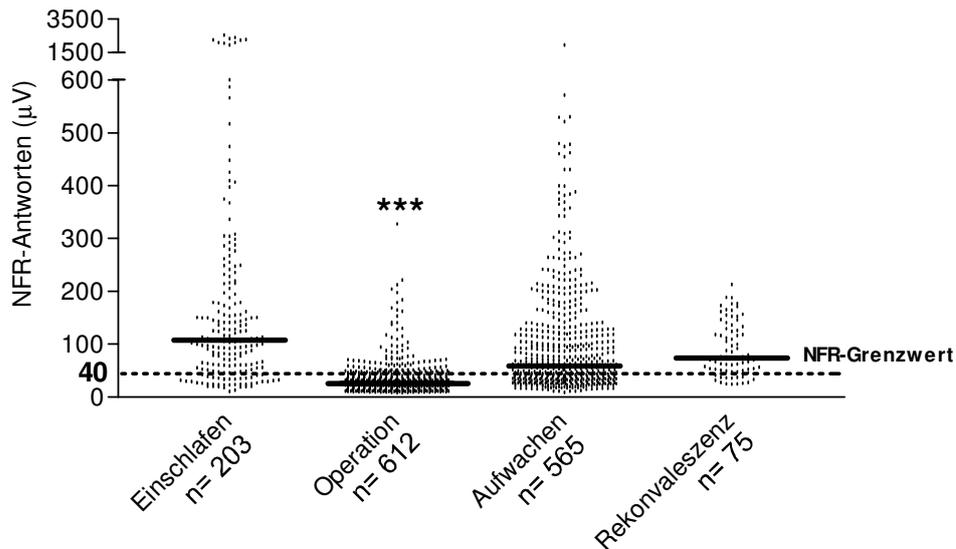


Abbildung 4.17: NFR-Antworten in den verschiedenen Anästhesiephasen (Einzelwerte und Mediane von 30 Tieren)

Der durchschnittliche NFR-Messwert von 74 μV in der Rekonvaleszenzphase (90 bis 125 Minuten nach Anästhesieeinleitung) war annähernd so groß wie bei einer leichten Abwehr (Score 1) mit 69 μV (Abb. 4.18).

4.8.3 Chirurgische Toleranz

Sobald der NFR-Grenzwert von 40 μV unterschritten wurde, traten keine Schmerzabwehrreaktionen mehr auf (Score 0). Darüber wurden auch die Abwehrreaktionen wieder stärker. Die durchschnittlichen NFR-Antworten der Scores 0 bis 2 unterschieden sich jeweils signifikant ($p < 0,0001$) voneinander (Abb. 4.18). Wegen zu geringer Fallzahlen wurde auf einen Vergleich mit Score 3 verzichtet.

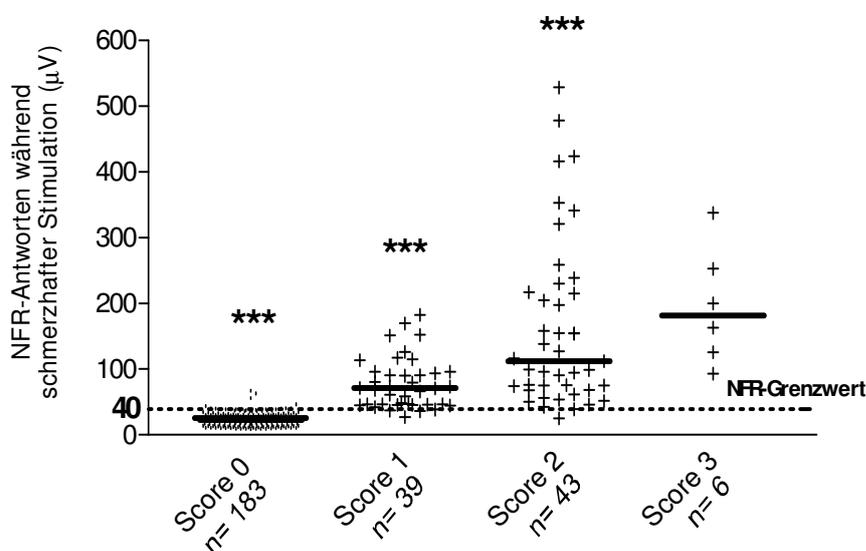


Abbildung 4.18: NFR-Antworten und schmerzspezifische Abwehrreaktionen (Einzelwerte und Mediane)

Insgesamt 98 % der NFR-Messwerte auf schmerzhafte Stimuli, die mit Score 0 (chirurgische Toleranz) bewertet wurden, lagen unterhalb von 40 μV . Der Durchschnitt betrug dabei 22,83 μV . Umgekehrt waren 93 % der NFR-Messwerte zu den Schmerzstimuli, die mit Score 1, 2 oder 3 (positive Reaktionen auf einen Schmerzstimulus) bewertet wurden, gleich bis größer als 40 μV (Abb. 4.19). Dies entspricht einer Testspezifität von 98 % und einer Testsensitivität von 93 %. Die entsprechenden negativen und positiven Vorhersagewerte betragen 99 und 87%.

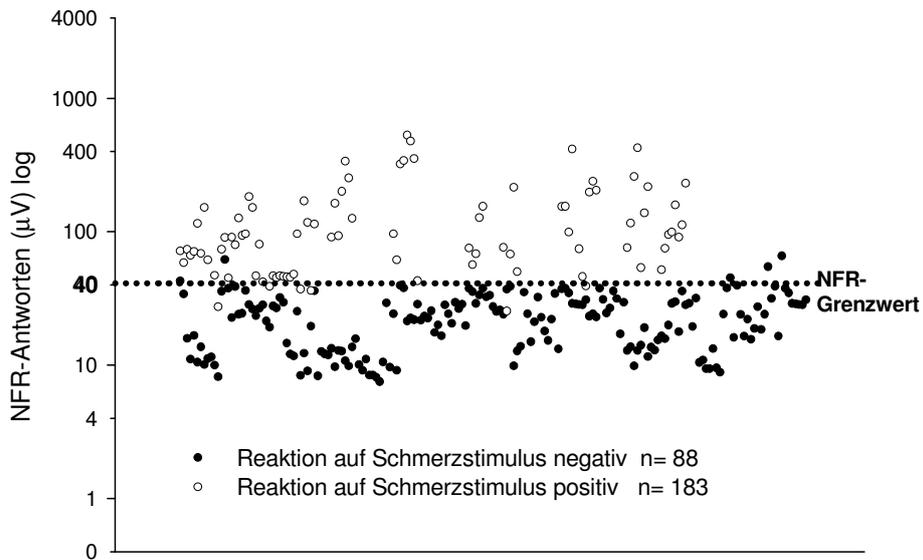


Abbildung 4.19: NFR-Antworten mit und ohne Abwehrreaktionen (Einzelwerte, logarithmiert)

Die NFR-Antworten viszeraler und somatischer Schmerzstimuli unterschieden sich weder bei Reaktionen mit und ohne Abwehr signifikant (Abb. 4.20).

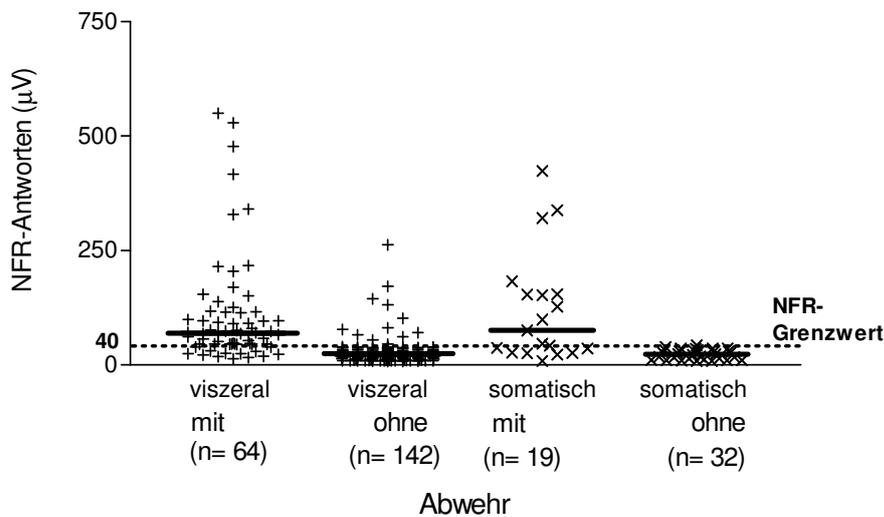


Abbildung 4.20: NFR-Antworten und Abwehrreaktionen bei viszeralen und somatischen Stimulationen (Einzelwerte und Mediane)

4.8.4 Zwischenklauenreflex (ZKR)

Insgesamt lagen 89 % der Messwerte bei nicht Auslösen des ZKR (Test negativ) unterhalb von 40 μV und 92 % der Messwerte lagen bei positivem ZKR bei oder über 40 μV (Abb. 4.21). Dies entspricht einer Testspezifität von 89 % und einer Testsensitivität von 92 %. Die entsprechenden negativen und positiven Vorhersagewerte betragen 86 und 94%.

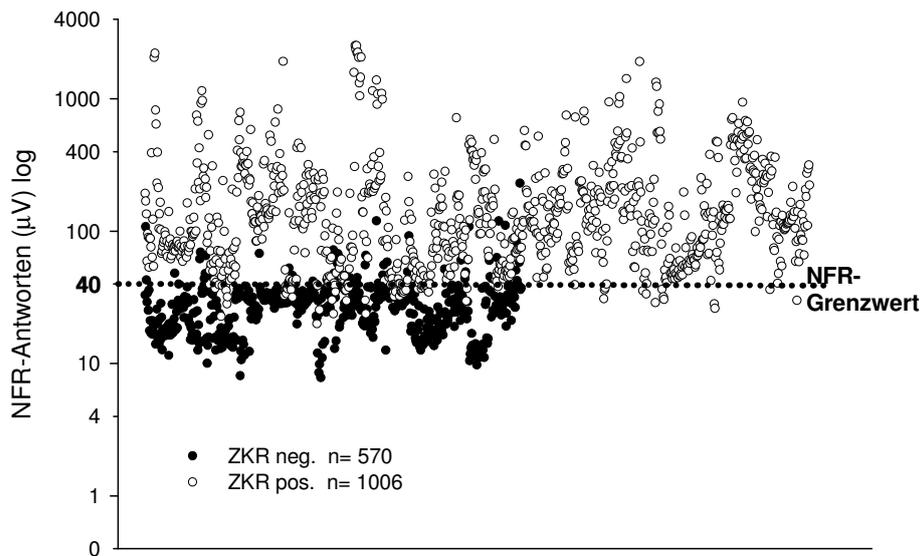


Abbildung 4.21: NFR-Antworten bei positivem und negativem Zwischenklauenreflex (ZKR)
(Einzelwerte, logarithmiert)

4.8.5 Ketaminkonzentration

Auf der Grundlage der polynomialen Regressionskurven sanken ca. 20 Minuten nach Erreichen des Ketaminpeaks (9-10 $\mu\text{g/ml}$ ohne bzw. mit Ketaminnachdosierung) die NFR-Antworten unter die 40 μV -Grenze und blieben dort, solange die Konzentration von 5 $\mu\text{g/ml}$ (Abb. 4.22) bzw. bei den nachdosierten Tieren die Konzentration von 6,5 $\mu\text{g/ml}$ nicht unterschritten wurde (Abb. 4.23).

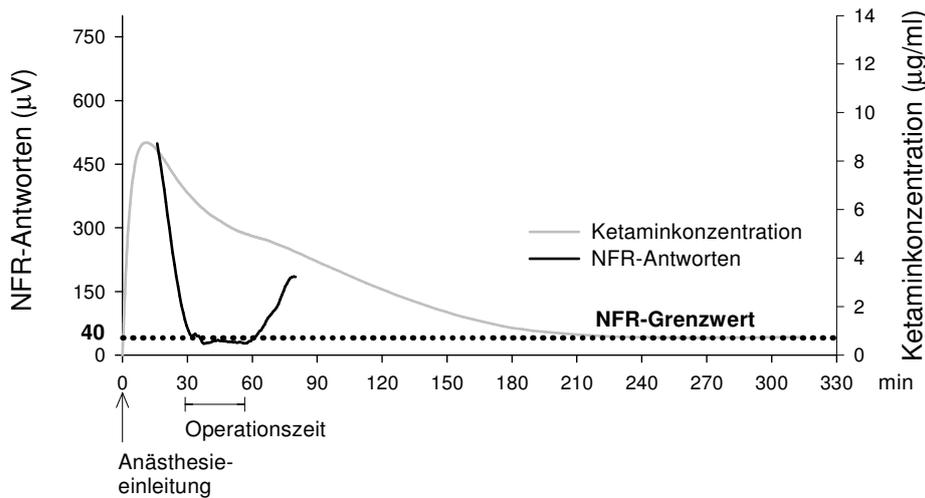


Abbildung 4.22: Zeitverlauf der Ketaminkonzentration und der NFR-Antworten ohne Ketaminnachdosierung (polynomiale Regression von 9 Tieren)

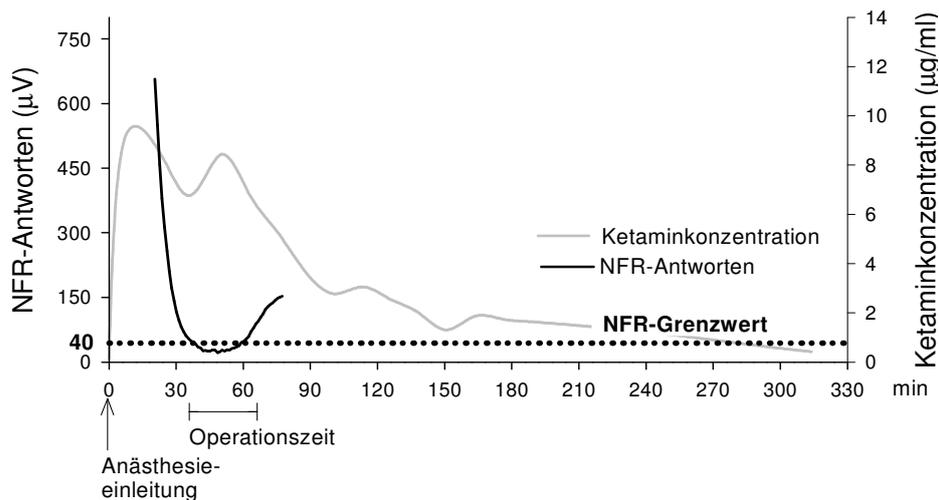


Abbildung 4.23: Zeitverlauf der Ketaminkonzentration und der NFR-Antworten mit Ketaminnachdosierung (polynomiale Regression von 4 Tieren)

Sobald die Ketaminkonzentration im Blut Werte von 5 bzw. 6,5 $\mu\text{g/ml}$ unterschritt, zeigten die Tiere Wach- bzw. Abwehrreaktionen mit steigenden NFR-Antworten. Leichte Abwehrreaktionen (Score 1) wurden bei Ketaminkonzentrationen von 3,5-5 $\mu\text{g/ml}$, mäßige Abwehrreaktionen (Score 2) bei Konzentrationen von 2-4 $\mu\text{g/ml}$ und mäßige Abwehrreaktionen mit geringer Lautäußerung (Score 3) bei Konzentrationen von 1-3 $\mu\text{g/ml}$ beobachtet.

4.9 Bispektralindex

Insgesamt wurden 19560 Einzelwerte bei 30 Tieren in einer Beobachtungszeit von 15 bis 135 Minuten nach Anästhesieeinleitung aufgezeichnet.

4.9.1 Zeitverlauf

Vom Aufzeichnungsbeginn, 15 Minuten nach Anästhesieeinleitung, bis 30 Minuten nach Anästhesiebeginn lagen die BIS-Werte bei durchschnittlich 80. Im weiteren Verlauf stiegen sie dann stetig auf durchschnittlich 94 bis zum Aufzeichnungsende, 135 Minuten nach Anästhesiebeginn, an (Abb. 4.24).

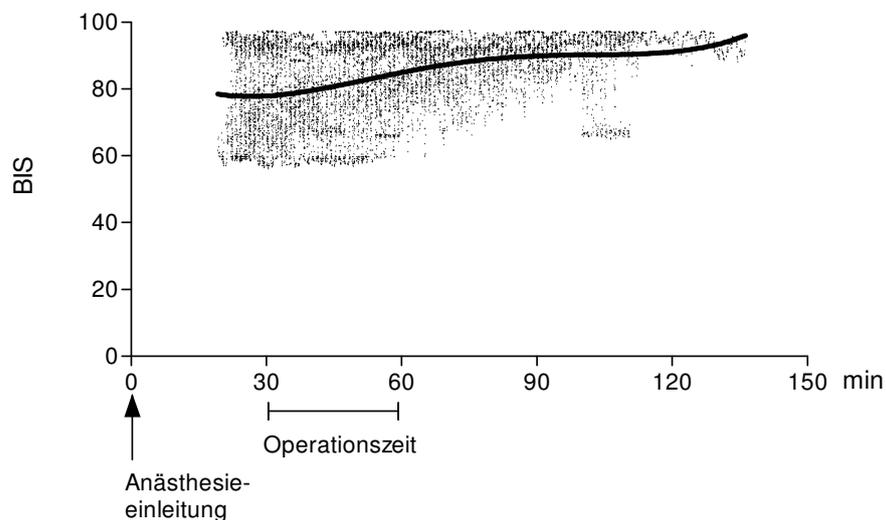


Abbildung 4.24: Zeitverlauf der BIS-Werte (Einzelwerte und polynomiale Regression von 30 Tieren)

4.9.2 Anästhesiephasen

Die Durchschnittswerte variierten in der Einschlaf-, der chirurgischen Toleranz- und der Aufwachphase zwischen 74 und 93. Sie unterschieden sich dabei nicht signifikant (Abb. 4.25).

Lediglich die Werte in der Rekonvaleszenzphase (94) lagen signifikant ($p < 0,0001$) über den anderen Werten (von 89 bis 91).

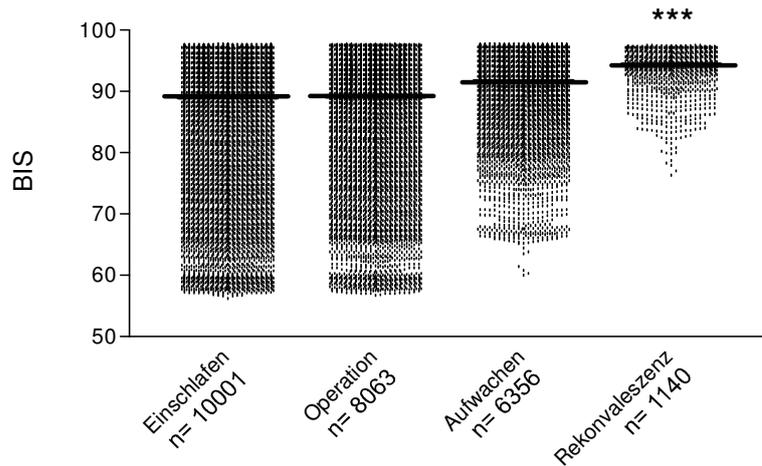


Abbildung 4.25: BIS-Werte in den verschiedenen Anästhesiephasen (Einzelwerte und Mediane von 30 Tieren)

4.9.3 Chirurgische Toleranz

Die BIS-Werte bei den Scores 1-3 (von 87 bis 88) lagen signifikant ($p < 0,0001$) unter den BIS-Werten bei Score 0 (91; Abb. 4.26).

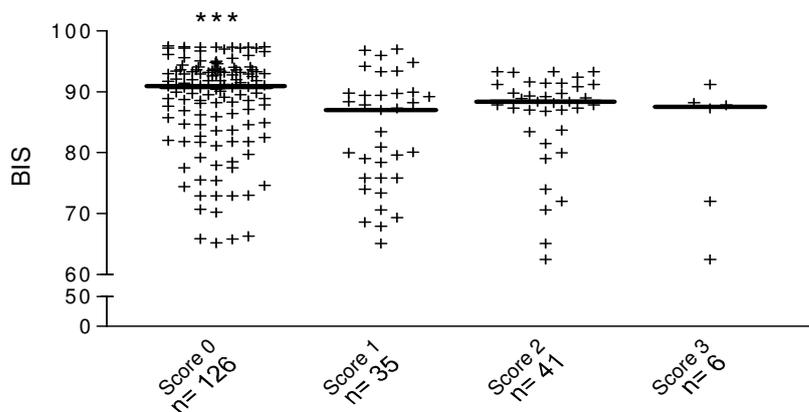


Abbildung 4.26: BIS-Werte und schmerzspezifische Abwehrreaktionen (Einzelwerte und Mediane)

4.10 Elektromyogramm zur Katalepsiekontrolle

Insgesamt wurden 9520 geplottete EMG-Werte ausgewertet. Das Nulllinienrauschen betrug im arithmetischen Mittel $15,18 \mu\text{V}$ mit einer Standardabweichung von $4,032 \mu\text{V}$.

Diese Kenngrößen wurden abweichend von der statistischen Auswertung nur für die Festlegung des NFR-Grenzwertes nach SANDRINI et al. (2005) und KONRAD (2005) ermittelt.

4.10.1 Zeitverlauf

Im gesamten Beobachtungszeitraum zeigte das EMG einen annähernd linearen Verlauf mit einer geringen Messwertstreuung sowohl bei den Tieren ohne Ketaminnachdosierung ($15,42 \mu\text{V}$) als auch mit Ketaminnachdosierung ($14,52 \mu\text{V}$).

Innerhalb der einfachen Standardabweichung ($4,032 \mu\text{V}$) vom Mittelwert ($15,18 \mu\text{V}$) des Nulllinienrauschens lagen über 90 % der EMG-Werte (Abb. 4.27, 4.28).

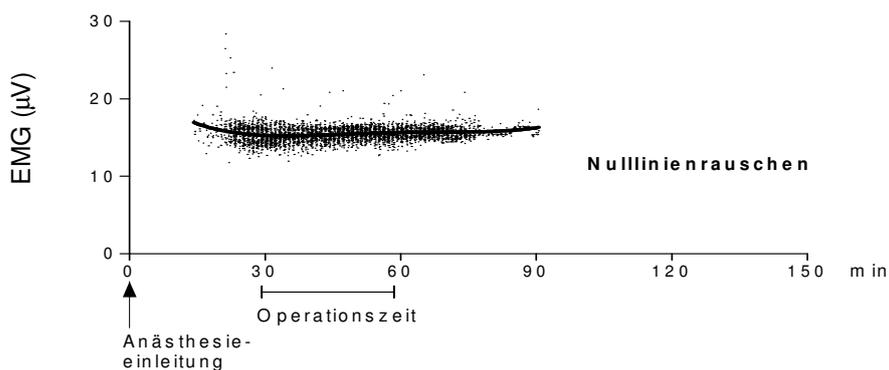


Abbildung 4.27: Zeitverlauf des EMG ohne Ketaminnachdosierung (Einzelwerte und polynomiale Regression von 16 Tieren)

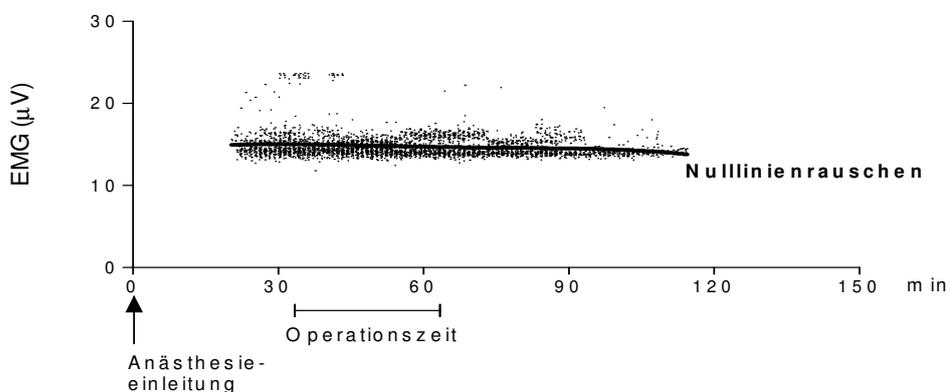


Abbildung 4.28: Zeitverlauf des EMG mit Ketaminnachdosierung (Einzelwerte und polynomiale Regression von 14 Tieren)

4.10.2 Anästhesiephasen

Während der unterschiedlichen Anästhesiephasen zeigten alle Tiere einen schlaffen Muskeltonus.

Die medianen EMG-Werte variierten dabei zwischen 14,44 und 14,90 μV ohne signifikante Unterschiede.

4.11 Konzentrationsverlauf von Ketamin, Norketamin und Azaperon

Von allen 13 venenkatheterisierten Schweinen wurden die unterschiedlichen Konzentrationsverläufe zum besseren Vergleich mithilfe der polynomialen Regression dargestellt (Abb. 4.29).

Ketamin erreichte in der 10. Minute seine maximale Konzentration im Blut (durchschnittlich 9,5 µg/ml). Ein weiterer Peak, der nur auf die Einbeziehung von Tieren mit Ketaminnachdosierung zurückzuführen ist (Abb. 4.13, 4.14, S. 53), trat zur 60. Minute auf. Azaperon erreichte seine maximale Konzentration (durchschnittlich 0,4 µg/ml) 30 Minuten nach Injektion.

Bis zur 300. Minute fielen die Konzentrationen von Ketamin und Azaperon auf ein Minimum von durchschnittlich 0,5 µg/ml Ketamin bzw. 0,01 µg/ml Azaperon ab.

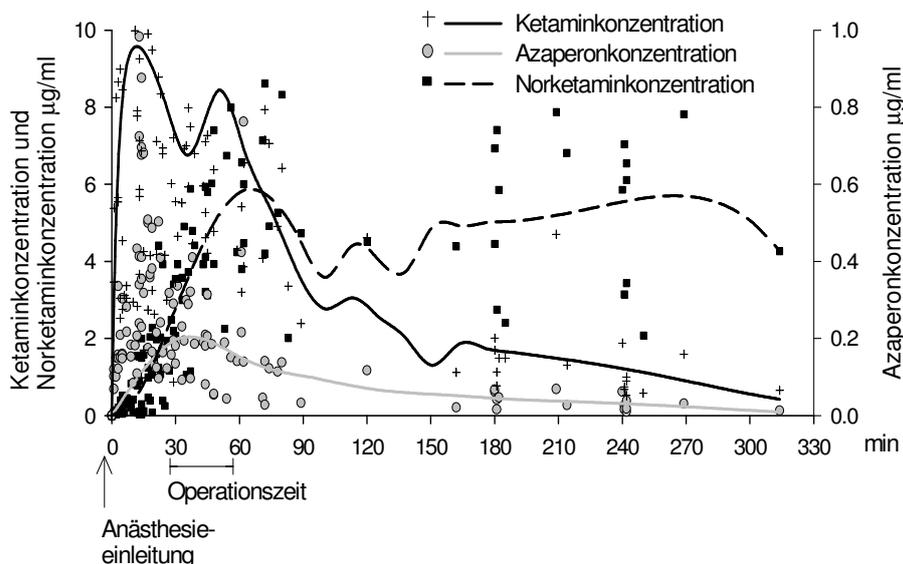


Abbildung 4.29: Zeitverlauf der Ketamin-, Norketamin- und Azaperonkonzentration

(Einzelwerte und polynomiale Regression von 13 Tieren)

Die Norketaminkonzentration erreichte ihre höchsten Werte von durchschnittlich 6,0 µg/ml um die 60. Minute. Danach fiel sie vorübergehend auf durchschnittlich 4,0 µg/ml ab, um zur 270. Minute noch einmal einen Peak von 5,8 µg/ml (Ketaminnachdosierung s.o.) vor dem endgültigen Absinken zu erreichen (Abb. 4.29).

5 Diskussion

5.1 Methodenkritik

Der Vorteil der experimentellen Algesimetrie liegt im Einsatz definierter elektrischer Reize (Dauer und Intensität), die eine gute Vergleichbarkeit erlauben. Allerdings kann mit dieser Methode nicht die unterschiedliche subjektive Wahrnehmung von Schmerzen durch den Menschen dargestellt werden (GALLACCHI et al., 2005), die beim Tier wahrscheinlich ohne Bedeutung ist. Darüber hinaus erfolgt durch die kutane elektrische Stimulation eine Erregung aller Afferenzen, ohne Selektivität der nozizeptiven Afferenzen, was möglicherweise die NFR-Antworten beeinflusste (GALLACCHI et al., 2005).

Ein weiterer Kritikpunkt sind die durch die lange messtechnische Vorbereitung bedingten Ketaminnachdosierungen bei einem Teil der Operanden, die die Vergleichbarkeit mit den nicht nachdosierten Tieren erschwerte. Dies war aber für die eigentliche Fragestellung, nämlich die Analgesiekontrolle unter (vermeintlicher) Anästhesie unerheblich.

Da die Messungen aufgrund der natürlichen Berührungsempfindlichkeit von Schweinen nur vom Zeitpunkt der Sedation an (Ablegen) und bis zur Aufwachphase störungsfrei erfolgen konnten, wurden keine Kontrollwerte von wachen, nicht anästhesierten Tieren erhoben.

Trotz gründlicher Hautvorbereitung und zusätzlicher Fixierung der Klebeelektroden mit Pflaster und Mullbinden konnte das Verrutschen dieser Elektroden, aber auch der Blutdruckmanschette, des Fingerclipsensors zur Messung der Sauerstoffsättigung und des Plastikschauches zur Bestimmung der Atemfrequenz und der endtidalen Kohlendioxidkonzentration nicht vollständig ausgeschlossen werden, was im Falle der Atemfrequenz und der endtidalen Kohlendioxidkonzentration zu einem teilweisen Datenverlust führte.

5.2 Einschlafphase

Das Ablegen der Tiere in Seitenlage 5-10 Minuten nach Anästhesieeinleitung (Kap. 4.1, S. 42) ist in Übereinstimmung mit den klinischen Ergebnissen von LAHRMANN (2006), LAHRMANN et al. (2006) und HECK und FRESENIUS (2008). Das spricht für eine schnelle Anflutung beider Wirkstoffe, auch gemäß den eigenen Ergebnissen (Abb. 4.29, S. 65).

Nicht in Übereinstimmung ist dagegen der im Durchschnitt 23 Minuten verzögerte Eintritt der chirurgischen Toleranz, bei den Tieren ohne Ketaminnachdosierung, gemessen am ZKR. Dies dürfte auf die mit den messtechnischen Vorbereitungen verbundenen Irritationen der

Patienten durch Berührungen und Geräusche zurückgehen. Eine Lährmsensibilisierung wird sowohl für Ketamin (GASTHUYS and DE MOOR, 2005) als auch Azaperon (LANG, 1970; RIEBOLD et al., 1995; HALL et al., 2001c) beschrieben.

5.3 Operationsphase

Die Ausgangsdosierung von 20 mg/kg Ketamin und 2 mg/kg Azaperon führte in Übereinstimmung mit MEREDITH und LEES (1986) und LAHRMANN (2006) bei den Tieren, bei denen die messtechnischen Vorbereitungen nicht zulange dauerten, zu einer guten somatischen und viszeralen Analgesie während der Operation.

Im Mittel blieb die chirurgische Toleranz vom Zeitpunkt des Ausfalls des ZKR und, gemessen am schmerzspezifischen Abwehrverhalten, 29 Minuten lang bestehen (Kap. 4.2, S. 42). Dies stimmt mit den Beobachtungen von LAHRMANN (2006) und BÜCH and BÜCH (2005) überein.

Die Nachdosierungen von 5-60 mg/kg wurden ohne unmittelbar erkennbare, unerwünschte Nebenwirkungen gut vertragen. Dies steht im Widerspruch zu PADDELFORTH und ERHARD (1992), die eine Gesamtdosis von 40 mg/kg als kritische Grenze nennen.

5.4 Aufwach- und Rekonvaleszenzphase

Die volle Mobilität kehrte in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von LAHRMANN (2006) 2-4 Stunden nach Anästhesieeinleitung wieder. Nachdosierungen verlängerten die Rekonvaleszenz ebenfalls um bis zu 2 Stunden. Eine positive Korrelation zwischen Ketamindosis und Aufwachdauer wird auch von MEREDITH and LEES (1986) erwähnt.

Das teilweise Zittern in der Aufwachphase scheint wie bei (LAHRMANN, 2006) ebenfalls zum Teil hypothermiebedingt zu sein (Kap. 4.6, S. 51).

5.5 Schmerzspezifisches Abwehrverhalten

Die im Vergleich zu den klinischen Studien von LAHRMANN (2006) und LAHRMANN et al. (2006) vergleichsweise niedrigere chirurgische Toleranzquote ist eine Folge des Studiendesigns, das eine längere Vorbereitungs- und vor allem Operationszeit als üblich (5-

10 Minuten für die Kastration) bedingt und nicht unerwünscht war, um die Zielgrößen in Situationen mit und ohne Abwehr besser vergleichen zu können.

5.6 Vitalparameter

5.6.1 Sauerstoffsättigung

Die hohe Sauerstoffsättigung an der oberen Referenzgrenze (Kap. 4.5.1, S. 43) weist auf gute Verträglichkeit von Ketamin und Azaperon hin. Darüber hinaus besitzt Ketamin eine bronchodilatatorische Wirkung (PABELICK et al., 1997), welche zu einem besseren Gasaustausch führt, der aber wahrscheinlich bei gesunden Schweinen unerheblich ist. Auch kann der möglicherweise niedrige Kohlendioxidgehalt des Blutes und die damit verbundene Alkalose zu hohen Sauerstoffsättigungen führen. Bei einer Alkalose steigt die Affinität des Sauerstoffs zu Hämoglobin und führt zu einer höheren Sauerstoffsättigung im Blut (FIEDLER, 2005).

5.6.2 Endtidale Kohlendioxidkonzentration

Die geringe endtidale Kohlendioxidkonzentration (Kap. 4.5.2, S. 43) entspricht den in der Literatur angegebenen Werten (30-35 mmHg) bei einer (milden) Hyperventilation (FLAKE and LUTOMSKY, 2003), wie sie auch in unserer Studie beobachtet wurde (Kap. 4.5.5, S. 49). Aufgrund der verwendeten nasalen Sonde ist jedoch nicht auszuschließen, dass auch Nebenluft angesaugt wurde, die dann zu falsch niedrigen Kohlendioxidwerten führen könnte.

5.6.3 Herzfrequenz

Bei den nicht mit Ketamin nachdosierten Tieren scheint die gegenregulatorische Wirkung von Azaperon (ADAMS and WERNER, 1997) dafür verantwortlich zu sein, dass die Herzfrequenzen im Referenzbereich bzw. in der Mehrzahl sogar unter der unteren Referenzgrenze liegen (Abb. 4.1, S. 44). Bei den Tieren mit Ketaminnachdosierung kehren sich die Verhältnisse vor allem in der chirurgischen Toleranzphase um (Abb. 4.2; S. 45), weil die kreislaufstimulierende und vagusdämpfende Wirkung von Ketamin jetzt stärker zum Tragen kommt (THURMON et al., 1972; SCHMID, 1980; ERHARDT and LENDL, 2004, HÖRNCHEN and TAUBERGER, 1980). Ein anderer Grund für die Herzfrequenzzunahme

könnten die Wach- bzw. Abwehrreaktionen sein, die eine Nachdosierung notwendig machten. Auch in der Aufwach- und Rekonvaleszenzphase waren deswegen die Herzfrequenzen durchschnittlich höher (Abb. 4.3, S. 45).

Mangels signifikanter Unterschiede zwischen Reaktionen mit und ohne Abwehr (Abb. 4.4, S. 46) erscheint die Herzfrequenz als Analgesiomonitor ungeeignet (GALLACCHI et al., 2005).

5.6.4 Mittlerer arterieller Blutdruck

Aufgrund der verwendeten Messtechnik konnte der mittlere arterielle Blutdruck nur alle 5 Minuten gemessen werden. Somit war ein Vergleich dieser Messgrößen mit den einzelnen, in kürzerer Abfolge stattfindenden, Reaktionen auf einen Schmerzstimulus nicht möglich.

Der zu niedrige Blutdruck über alle Anästhesiephasen (Abb. 4.7, S. 48) scheint überwiegend auf die α -adrenolytische Wirkung des Azaperons zurückzugehen (HAPKE and PRIGGE, 1972; GREGORY and WILKINS, 1986; CORNICK-SEAHORN, 2001; HALL et al., 2001c; PAWSON, 2002). Bei einer Nachdosierung mit Ketamin (Abb. 4.6, S. 47) scheint die gegenregulatorische Wirkung (THURMON et al., 1972; SCHMID, 1980; ERHARDT and LENDL, 2004) nicht nur die Herzfrequenz, sondern auch den Blutdruck wieder zu „normalisieren“. Der signifikant niedrigere Blutdruck in der Rekonvaleszenzphase dürfte aufgrund der geringen Differenz (von 1 mmHg) klinisch unerheblich sein.

5.6.5 Atemfrequenz

Aufgrund der verwendeten Messtechnik konnte die Atemfrequenz nur alle 5 Minuten gemessen werden. Somit war ein Vergleich dieser Messgrößen mit den einzelnen, in kürzerer Abfolge stattfindenden, Reaktionen auf einen Schmerzstimulus nicht möglich.

Die über dem Referenzbereich liegende Atemfrequenz über alle Anästhesiephasen (Abb. 4.10, S. 50) kann auf die stimulierende Wirkung des Ketamin (GANTER and KANNEGIESSER, 1991; JEZOVA et al., 1991; ARSLAN et al., 1992; BHAT et al., 1995; ROOZEN et al., 1995; NEUBERT et al., 1996; HERGOVICH et al., 2001; FLAKE and LUTOMSKY, 2003) zurückgeführt werden. Das bei Herzfrequenz und Blutdruck gegenregulierende Azaperon hat in therapeutischen Dosen nur einen geringen Einfluss auf die Atemfrequenz (HALL et al., 2001c).

5.6.6 Körperinnentemperatur

Die Hypothermie (Kap. 4.6, S. 51) dürfte hauptsächlich auf die Hemmung des Temperaturregulationszentrums im Hypothalamus durch Azaperon (BRODBELT and TAYLOR, 1999; ST. JEAN and ANDERSON, 1999; HALL et al., 2001b, c), aber auch auf die α -adrenolytische Wirkung des Azaperons (HAPKE and PRIGGE, 1972; GREGORY and WILKINS, 1986; CORNICK-SEAHORN, 2001; HALL et al., 2001c; PAWSON, 2002) mit Vasodilatation und der damit verbundenen vermehrten Wärmeabgabe zurückzuführen sein. Diese Ergebnisse stimmen auch mit den klinischen Beobachtungen von LAHRMANN (2006) und LAHRMANN et al. (2006) überein.

5.7 Kortisol

Eine Verfälschung der Kortisolergebnisse durch Blutentnahmestress aufgrund von Zwangsmaßnahmen kann in dieser Untersuchung (Blutaspiration aus dem Ohrvenenkatheter) ausgeschlossen werden. Auch bei dieser Untersuchung liegen die Ruhewerte im Referenzbereich (LAHRMANN und LADEWIG, 1993). Die grenzwertüberschreitenden Kortisolanstiege in der Einschlafphase (Abb. 4.11, 4.12, S. 52), noch vor jeder chirurgischen Manipulation, dürften allein auf die medikamentelle Wirkung der Anästhesie, insbesondere des Ketamin, zurückgehen (Abb. 4.12, S. 52). Dafür spricht auch die hohe, signifikant positive Korrelation mit der Ketaminkonzentration in diesem engen Zeitfenster (Abb. 4.13, 4.14, S. 53).

Von Ketamin als NMDA-Rezeptorantagonist ist bekannt, dass es die Freisetzung von Kortisol fördert (LARSEN, 2006). Da trotz medikamentell bedingter Niveauerhöhung während der Kastration die Mehrzahl der Messwerte noch im Referenzbereich lag, ist zu vermuten, dass eine Stressreaktion ausblieb. Ob diese analgesiebedingt war, lässt sich aufgrund der medikamentellen Beeinflussung jedoch nicht sagen, weshalb Kortisol als objektiver Schmerzindikator bei dieser Untersuchung wenig geeignet erscheint.

Das trifft auch für die Beurteilung postoperativer Schmerzen zu, da extreme Kortisolanstiege in der Aufwachphase auf eine residuale Wirkung der Medikamente (LARSEN, 2006), auf Unruhe und/oder Halluzinationen wie beim Menschen (FACCHINETTI et al., 1984) zurückgehen könnten.

5.8 Nozizeptiver Flexorreflex (NFR)

Der NFR-Grenzwert wurde bei 40 μV gezogen, unterhalb dessen laut Definition (s. Kap. 3.4.2, S. 33) davon ausgegangen werden kann, dass die Schmerzbahnung zumindest zum Effektor (Muskel) nicht mehr stattfindet. Dementsprechend waren auch mit dem Erlöschen des NFR somatische und viszerale Eingriffe ohne Abwehr (Score 0) möglich (Abb. 4.18, 4.19, 4.20 S. 57f).

Die Basisdosis von 20 mg/kg Ketamin führte somit in Übereinstimmung mit früheren Untersuchungen (KUREHARA et al., 1999; CHAABEN et al., 2004; HANS et al., 2005; LAHRMANN, 2006; LAHRMANN et al., 2006) unter der Voraussetzung eines zügigen Operationsbeginns (max. 30 Minuten nach Anästhesieeinleitung) und einer Operationsdauer von max. 30 Minuten zu einer guten somatischen und viszeralen Analgesie. Das relativ späte Unterschreiten des NFR-Grenzwertes nach Anästhesieeinleitung (33 bzw. 37 Minuten ohne und mit Ketaminnachdosierung) könnte, wie der verzögerte ZKR ebenfalls durch die messtechnischen Vorbereitungen und die damit verbundene Unruhe in der Einschlafphase verursacht sein. Die von UNGEMACH et al. (1997) beobachtete unzureichende chirurgische Toleranz der Ketamin-Azaperon-Allgemeinanästhesie konnte mit den Dosierungen in dieser Studie wiederum nicht bestätigt werden.

Mit Überschreiten des NFR-Grenzwertes konnten auch wieder Abwehrreaktionen bei den Tieren beobachtet werden. Der vorübergehende deutliche Anstieg in der Aufwachphase (Abb. 4.15, 4.16 S. 55) ist vermutlich auf das hypothermiebedingte Muskelzittern und die mit dem Aufwachen verbundene Unruhe zurückzuführen, wodurch es zu Distanzänderungen zwischen Muskel und Elektrode kommt, die das EMG zur NFR-Aufzeichnung beeinflussen können (KONRAD, 2005).

In der Rekonvaleszenzphase sanken die NFR-Antworten wieder auf ein durchschnittliches Niveau von 74 μV , wie es während chirurgischer Schmerzstimuli mit leichter Abwehr (Score 1) beobachtet wurde. Dies lässt vermuten, dass bis zum Aufzeichnungsende, d.h. für mindestens 2 Stunden nach Anästhesieeinleitung, eine gute postoperative Schmerzlinderung vorlag.

Gemessen am Abwehrverhalten, d.h. der chirurgischen Toleranz (Score 0) als Goldstandard, zeichnet sich der NFR durch eine hohe Sensitivität (93%) und Spezifität (98%) aus (Abb. 4.19, S. 58). Im Falle eines effizienten Analgesiemonitorings ist besonders eine hohe Testspezifität von Vorteil. Der hohe negative Vorhersagewert verdeutlicht, dass mit einer Wahrscheinlichkeit von 99% eine Analgesie vorliegt, wenn der NFR unter 40 μV sinkt. Falsch negative Ergebnisse könnten auf gleichzeitig mit dem Schmerzstimulus auftretende spontane Muskelaktivitäten zurückgeführt werden. Falsch positive Ergebnisse könnten mit mangelhaftem oder fehlendem Messelektrodenkontakt erklärt werden (KONRAD 2005).

Übereinstimmend mit früheren Untersuchungen (UNGEMACH et al., 1997; LAHRMANN, 2006; LAHRMANN et al., 2006), konnte der Ausfall des ZKR nach entsprechender Ketamindosierung beobachtet werden, allerdings mit versuchsbedingter Verzögerung um durchschnittlich 23 Minuten bei den Tieren ohne Ketaminnachdosierung. Dies erklärt möglicherweise eine niedrigere Testsensitivität (92%) und –spezifität (89%) als erwartet, gemessen am NFR als Goldstandard (Kap. 4.8.4, S. 59, Abb. 4.21, S. 59), der erst durchschnittlich 10 Minuten später den Grenzwert von 40 μ V unterschreitet. Für falsch negative und falsch positive Ergebnisse gilt entsprechendes wie beim NFR.

Die zeitliche Differenz zwischen dem Konzentrationsmaximum von Ketamin im Blut und dem Erlöschen des NFR (chirurgische Toleranz) in der Einschlafphase von durchschnittlich 20 Minuten (Abb. 4.22, 4.23, S. 60) dürfte wie bereits im Kapitel 5.2 (S. 66) auf Manipulationen am Tier zur messtechnischen Vorbereitung zurückzuführen sein.

Mit sinkender Ketaminkonzentration kehrte der NFR wieder (Abb. 4.22, 4.23 S. 60). Aufgrund der individuell unterschiedlichen Pharmakonwirkung (FICHTL et al., 2005) schwankten die intraoperativen Werte zwischen 6,5 μ g/ml (bei den nachdosierten Tieren) und 5 μ g/ml (bei den nicht nachdosierten Tieren).

5.9 Bispektralindex (BIS)

Anders als beim Menschen, bei dem hohe BIS-Werte (>90) für Wachheit stehen (HINDER et al., 2001; JOHANSEN, 2006), scheint sich dies bei den relativ hohen Werten der Schweine (80-94), insbesondere bei chirurgischer Toleranz (Score 0; Abb. 4.26, S. 62) umgekehrt zu verhalten. Vielmehr scheinen sich die eigenen Ergebnisse mit dem in der Literatur beschriebenen Effekt beim Menschen zu decken, bei dem es unter Ketamin zur Erhöhung der BIS-Werte nach erreichter Bewusstlosigkeit und Analgesie kam (KUREHARA et al., 1999; CHAABEN et al., 2004; HANS et al., 2005). Die signifikant höheren BIS-Werte in der Rekonvaleszenzphase könnten dagegen, in Übereinstimmung mit dem Menschen, mit dem Wiederkehren des Bewusstseins erklärt werden. Somit eignet sich der BIS zur Beurteilung der Bewusstlosigkeit und der Analgesie unter der Ketamin-Azaperon-Allgemeinanästhesie beim Schwein nicht.

5.10 Elektromyogramm (EMG) zur Katalepsiekontrolle

Der Zustand der Katalepsie wurde, auch bei notwendigen Ketaminnachdosierungen nicht beobachtet. Außerdem waren die Tiere in der Lage, einerseits bei nachlassender Anästhesie auf schmerzhaftes Stimulationen unmittelbar durch Abwehrbewegungen zu reagieren, andererseits zeigten sie unter Anästhesie zwischen den chirurgischen Manipulationen gelegentlich spontane Gliedmaßenbewegungen, was bei einer bestehenden Katalepsie nicht möglich wäre. Dies deckt sich mit den klinischen Beobachtungen von LAHRMANN (2006) und LAHRMANN et al. (2006) bei Ketamindosierungen ab 20 mg/kg, bei denen die Schweine stets einen schlaffen Muskeltonus hatten.

An einem vollständig entspannten Muskel ist eine mehr oder weniger flache EMG-Nulllinie erkennbar. Unter optimalen Ableitbedingungen sollte das Nulllinienrauschen beim Menschen nicht mehr als 3 bis 5 μV betragen (KONRAD, 2005). Die höheren EMG-Werte der Schweine in dieser Untersuchung (15,18 μV ; Abb. 4.27 und 4.28, S. 63) bedeuten aber nicht automatisch einen erhöhten Muskeltonus. Das hier vorzufindende Nulllinienrauschen hängt insbesondere von der Qualität des EMG-Verstärkers, der Höhe externer Störsignale (z.B. andere elektrische Geräte) sowie der Qualität der Ableitbedingungen ab. Hierzu zählen möglicherweise eingestreute EKG-Zacken, Distanzänderungen zwischen Muskeln und Elektroden durch Tierbewegungen sowie internes Verstärkerrauschen (KONRAD, 2005).

Es kann davon ausgegangen werden, dass der hier verwendete Verstärker die Bedingungen für eine qualitativ hochwertige EMG-Ableitung erfüllt. Außerdem wurden EMG-Werte mit deutlichem Netzbrummen durch externe Elektrogeräte von der Auswertung ausgeschlossen. Ungeachtet dessen ist nicht auszuschließen, dass die Ableitbedingungen beim Schwein nicht unter den gleichen optimalen Bedingungen wie beim Menschen durchführbar waren, und es somit per se zu einem höheren Nulllinienrauschen kam.

5.11 Konzentrationsverlauf von Ketamin, Norketamin und Azaperon

Während die Ketaminkonzentration ab der Aufwachphase deutlich sinkt, entstand zu diesem Zeitpunkt im größeren Umfang mit dem Norketamin ein Metabolit, der selbst ca. 1/3 bis 1/10 der anästhetischen Wirkung von Ketamin hat (KRETZ and SCHÄFFER, 2008). Durch das in dieser Studie bis mindestens zur 6. Stunde im Blut nachweisbare Ketamin und das zur gleichen Zeit noch in hohen Konzentrationen vorkommende Norketamin (Abb. 4.29, S. 65) kann in Übereinstimmung mit Studien beim Menschen (BOVILL and DUNDEE, 1971; ADAM

et al., 2005; BELL et al., 2005; ELIA and TRAMER, 2005) von einer deutlichen postoperativen Schmerzreduktion durch beide Wirkstoffe ausgegangen werden.

Auch in dieser Untersuchung trat übereinstimmend mit der Literatur (DEMUTH and MÜNTENER, 2003) ca. 30 Minuten nach Injektion die höchste Azaperonkonzentration im Blut auf (Abb. 4.29, S. 65).

6 Schlussfolgerung

Der Nozizeptive Flexorreflex (NFR oder „RIII-Reflex“) kann auch beim Schwein als hochsensitiver und hochspezifischer Analgesiomonitor angewendet werden. Die elektromyografischen Aufzeichnungen belegen einerseits, dass bei entsprechender Dosierung von Ketamin (mindestens 20 mg/kg i.m.) und Azaperon (2 mg/kg i.m.) eine Schmerzbahnung zum Effektor sowohl bei somatischen als auch viszerale Stimuli unterbrochen ist, andererseits, dass eine durch Ketamin bedingte Katalepsie bei dieser Ausgangsdosis nicht vorkommt.

Die laufende Ableitung des NFR ermöglicht jederzeit eine Kontrolle der Analgesie und damit eine effiziente Steuerung der Anästhesie intra operationem. Sie zeigt ausserdem eine mindestens 2 Stunden anhaltende starke Schmerzlinderung post operationem. In zukünftigen NFR-Studien an messtechnisch konditionierten Schweinen könnte mit Aufzeichnungsbeginn ab Anästhesieeinleitung der Zeitpunkt der Grenzwertunterschreitung (40 μ V), auch im Vergleich zum Ausfall des Zwischenklauenreflexes (ZKR), exakter bestimmt werden. Postoperativ könnte die Dauer bzw. die Intensität der Schmerzminderung, insbesondere in Kombination mit der Wirkstoffspiegelbestimmung von Norketamin, auch im Vergleich zur gängigen Praxis einer postoperativen Schmerzbehandlung mit nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAID) damit genauer untersucht werden.

Die relativ hohe Sensitivität und Spezifität des ZKR, trotz versuchsbedingter Störungen in der Einschlafphase, zeigt, dass dieser unter Praxisbedingungen nach wie vor geeignet ist, bei Ausfall den Beginn der chirurgischen Toleranzphase anzukündigen. Im Anschluss daran, intraoperativ, ist das Fehlen jeglicher Abwehrreaktionen im unmittelbarem Zusammenhang mit chirurgischen Manipulationen ein sicheres Indiz für eine somatische und viszerale Analgesie, vorausgesetzt, Ketamin und Azaperon werden ausreichend dosiert und fachgerecht i.m. appliziert.

Unter der Ketamin-Azaperon-Allgemeinanästhesie bei Schweinen erweist sich der Bispektralindex (BIS) dagegen als Analgesiomonitor ungeeignet, ebenso zur Kontrolle des Bewusstseinszustandes.

Aufgrund der durch Ketamin bzw. Azaperon bedingten Konzentrationserhöhung des Blutkortisolspiegels eignet sich dieser Parameter auch nicht als Schmerz- bzw. Stressindikator.

Dies gilt auch für die in dieser Studie untersuchten Vitalparameter, die wegen ihrer fehlenden bzw. marginalen Abweichungen vom jeweiligen Referenzbereich, selbst bei Nachdosierungen von Ketamin bis zu einer Gesamtdosis von 60 mg/kg i.m., die Ketamin-Azaperon-Allgemeinanästhesie als eine risikoarme Anästhesieform bei Schweinen bestätigen.

7 Zusammenfassung

Analgesiamonitoring bei der Ketamin-Azaperon-Allgemeinanästhesie der Schweine unter besonderer Berücksichtigung des Nozizeptiven Flexorreflexes (bzw. RIII-Reflex)

Ziel dieser klinischen Studie war es, erstmalig ein quantitatives Analgesiamonitoring mittels elektromyografischer Aufzeichnung (EMG) des Nozizeptiven Flexorreflexes (NFR) und der elektroenzephalografischen Aufzeichnung (EEG) des Bispektralindex (BIS) unter der praxisüblichen Ketamin-Azaperon-Allgemeinanästhesie zu etablieren und mittels des traditionellen schmerzspezifischen Abwehrverhaltens zu überprüfen. Bei Eignung des NFR sollte insbesondere der in der Praxis zur Feststellung der chirurgischen Toleranz verwendete Zwischenklauenreflex (ZKR) als Analgesieindikator kontrolliert werden.

Darüber hinaus sollte auch erstmalig die Möglichkeit der Bewusstseinskontrolle beim Schwein mithilfe des BIS erfasst werden.

Mit dem NFR und den Wirkstoffspiegeln von Ketamin, Norketamin und Azaperon im Blut sollte auch geprüft werden, ob Kortisol unter der Ketamin-Azaperon-Allgemeinanästhesie als Stress- bzw. Schmerzparameter geeignet ist.

Begleitend sollten mögliche unerwünschte Nebenwirkungen dieser Allgemeinanästhesie auf die Vitalparameter von Herz, Kreislauf und Atmung, insbesondere aber auch das Auftreten eines mit Ketamin assoziierten Katalepsierisikos untersucht werden.

Als Modell zur Kontrolle der somatischen und viszeralen Analgesie diente die Kastration 30 klinisch gesunder, männlicher Schweine zwischen 42 und 60 kg Körpergewicht. Als somatische und viszerale Schmerzstimuli dienten die Inzision in die Skrotalhaut, die Tunica vaginalis und die Hoden, der Zug am Samenstrang und das Quetschen und Abtrennen desselben mit einem Emaskulator sowie die Abschlussdesinfektion der Wunde.

Die Allgemeinanästhesie wurde mit einer Ausgangsdosis von 20 mg/kg Ketamin (Ursotamin[®]) und 2 mg/kg Azaperon (Stresnil[®]) intramuskulär eingeleitet.

Sofort nach dem Niederlegen der Tiere wurde mit der elektromyografischen Aufzeichnung des NFR über dem Musculus deltoideus im minütlichen Abstand und exakt zum Zeitpunkt einer Manipulation bzw. einem chirurgischen Schmerzstimulus begonnen. Zur Stimulation eines NFR wurde der Nervus ulnaris distal des Karpalgelenkes elektrisch gereizt. Ein Reiz bestand aus 5 Zügen, im Abstand von je 0,5 s mit je 5 Rechteckimpulsen von je 1 ms Dauer und einem Abstand von je 4 ms. Die Stimulationsstärke war supramaximal auf 45 mA begrenzt. Als Grenzwert für die Schmerzwahrnehmung wurden 40 μ V festgelegt. Dieser wurde aus dem Mittelwert des Nulllinienrauschens (15 μ V) plus der sechsfachen Standardabweichung berechnet.

Zur Bewusstseinskontrolle und zusätzlich zum Analgesiemonitoring wurde auch der BIS mittels EEG bestimmt, das von der Stirn abgeleitet wurde.

Die Kortisol-, Ketamin-, Norketamin- und Azaperonkonzentrationen wurden im Serum von 13 venenkatheterisierten Schweinen vor, während und bis 4 Stunden nach der Operation mit der Flüssigchromatografie mit Massenspektrometrie-Kopplung (LC-MS-Methode) bestimmt.

Das schmerzspezifische Abwehrverhalten wurde mittels eines standardisierten semiquantitativen Scorings auf der Basis von Abwehrbewegungen und Lautäußerungen beurteilt, wobei das Fehlen beider als Score 0 (chirurgische Toleranz) definiert ist.

Der Zwischenklauenreflex wurde manuell, wie unter Praxisbedingungen, überprüft.

Die Sauerstoffsättigung, die endtidale Kohlendioxidkonzentration, die Herzfrequenz, der mittlere arterielle Blutdruck und die Atemfrequenz wurden zur Überprüfung möglicher anästhesiebedingter Nebenwirkungen mit dem Standardüberwachungsequipment in der Humananästhesiologie laufend aufgezeichnet.

Zur Katalepsiekontrolle wurde das EMG ebenfalls laufend auf einem weiteren Kanal aufgezeichnet.

Die Ergebnisse des NFR-Monitorings zeigten, dass die Ausgangsdosierung von Ketamin und Azaperon zur Unterbrechung der Schmerzweiterleitung zum Effektor (Muskel) sowohl nach somatischen als auch viszerale Stimuli führt. Bezogen auf die chirurgische Toleranz (Score 0) lag die Testsensitivität und -spezifität des NFR bei 93% bzw. 98%. Auch postoperativ, bis mindestens zwei Stunden nach Anästhesieeinleitung (max. Aufzeichnungszeit) konnte noch eine deutliche Schmerzreduktion anhand des NFR (74 μ V) festgestellt werden, die in etwa dem Score 1 entsprach.

Die konstant hohen BIS-Werte im perioperativen Zeitraum zeigten, dass sich dieser nicht zur Beurteilung des Bewusstseinszustandes und der Analgesie bei Schweinen eignet.

Als Analgesieindikatoren ungeeignet erwiesen sich auch die Vitalparameter und das Kortisol. Die Sensitivität und Spezifität des ZKR unter Berücksichtigung des NFR-Grenzwertes (40 μ V) betragen 92% bzw. 89%.

Das EMG zur Katalepsiekontrolle lag konstant auf dem Niveau des Nulllinienrauschens. Alle Tiere zeigten in Übereinstimmung damit auch klinisch einen schlaffen Muskeltonus.

Selbst bei wiederholter Nachdosierung mit Ketamin (bis 60 mg/kg insgesamt) konnten anhand der Vitalparameter keine unerwünschten Nebenwirkungen festgestellt werden.

Lediglich die Atemfrequenz lag perioperativ geringfügig über dem Referenzbereich, was auf die zentral stimulierende Wirkung von Ketamin zurückgeführt werden kann.

8 Summary

Monitoring of analgesia in pigs with general anaesthesia induced by Ketamine-Azaperone with special regard to the Nociceptive Flexor Reflex (resp. RIII-Reflex)

The objective of this clinical study was to establish for the first time a quantitative assessment of analgesia under practice common general anaesthesia of pigs induced by Ketamine-Azaperone using electromyography (EMG) to record the Nociceptive Flexor Reflex (NFR) but also using Elektroencephalography (EEG) to derive the Bispectral Index (BIS), both under surveillance of the previous traditional pain specific defense behaviour.

In case of suitability the NFR should be applied also to test the Interdigital Claw Reflex (ZKR) which is in practice commonly used to ascertain surgical tolerance before operations.

Furthermore, the possibility to control the consciousness in pigs with aid of the BIS should be investigated for the first time, too.

With the NFR and the blood levels of Ketamine, Norketamine and Azaperone it should be checked, if Cortisol can function as a reliable parameter for pain or stress during Ketamine-Azaperone-anaesthesia.

Possible negative side effects of the anaesthesia on heart, cardiovascular system and respiration, particularly the risk of catalepsy by Ketamine should be controlled in addition.

As a model for monitoring somatic and visceral analgesia the castration of 30 clinically healthy male pigs with a body weight between 42 and 60 kg was used.

As somatic and visceral pain stimuli served the incision of the scrotal skin, of the tunica vaginalis and of the testis, the draw, the squeezing and the cutting off the spermatic cord with an emasculator, and finally the disinfection of the wound.

The general anaesthesia was induced with an initial intramuscular dose of 20 mg/kg Ketamine (Ursotamine®) and 2 mg/kg Azaperone (Stresnil®).

Right after laying down the NFR was recorded every minute using the EMG of the deltoid muscle. Additional records were taken exactly at the time of a certain manipulation or a specific pain stimulus. The stimulation of the NFR was performed by electric irritation of the ulnar nerve distal from the carpal joint. The irritation consisted of five terms of 0.5 s distance, each, with five square impulses of 1 ms duration and a distance of 4 ms. The strength of irritation was limited to 45 mA. The threshold for nociception of 40 μ V was determined from the arithmetic mean of the baseline-rushing (15 μ V) plus its sixfold standard deviation.

For control of consciousness and/or analgesia the BIS was evaluated from current EEG derivation of the frontal region.

The serum concentrations of Cortisol, Ketamine and Azaperone were determined in 13 pigs with ear vein catheters before and during surgery, and up to four hours afterwards with the Liquid Chromatography coupled Mass Spectrometry (LC-MS).

The pain-specific defense behaviour was evaluated using a standardized semi-quantitative scoring on the basis of defense-movements and vocalization. The lack of both is defined as surgical tolerance (Score 0).

The ZKR was manually tested as common in practice.

The vital parameters oxygen saturation, end-tidal carbon dioxide saturation, heart rate, mean arterial pressure and respiratory rate were currently recorded using the usual surveillance equipment in human anaesthesiology.

To control catalepsia the EMG was also currently recorded from the deltoid muscle using another record channel.

As an important result the NFR monitoring demonstrated that the initial dosage of Ketamine-Azaperone interrupts the conduction of pain signals to the effectors (muscles) following somatic as well as visceral pain stimuli. Related to surgical tolerance (Score 0) the test sensitivity and specificity of the NFR were 93% and 98%. Post operationem, up to two hours after inducing anaesthesia (maximum time of recording), a significant pain relief (74 μ V) was also shown by NFR, corresponding with Score 1.

The persistent high BIS values over time showed that this monitoring was not suited to estimate the state of analgesia and of consciousness in pigs.

The vital parameters and Cortisol were also inappropriate indicators for analgesia.

The test sensitivity and specificity of the ZKR with regard to the NFR-threshold (40 μ V) were 92% and 89%.

The EMG-values for control of catalepsia remained persistently on the low level of the baseline-rushing. All pigs demonstrated in accordance with this clinically an atonic muscle tone.

Even with repeated post-dosing of Ketamine (up to 60 mg/kg in total) no negative side effects were observed regarding the vital parameters. Only the respiratory rate during the monitoring was marginally above the reference range due to the central-stimulating effect of Ketamine.

9 Zitierte Literatur

ADAM, F., CHAUVIN, M., DU MANOIR, B., LANGLOIS, M., SESSLER, D.I., FLETCHER, D., (2005):

Small-dose ketamine infusion improves postoperative analgesia and rehabilitation after total knee arthroplasty. *Anesth. Analg.* Vol. 100, 475-480

ADAMS, H.A., HEMPELMANN, G., (1990):

20 years of ketamine--a backward look.

Anaesthesist Vol. 39, 71-76

ADAMS, H.A., WERNER, C., (1997):

From the racemate to the eutomer: (S)-ketamine. Renaissance of a substance?

Anaesthesist Vol. 46, 1026-1042

ALEXANDER, S.L., IRVINE, C.H., (1998):

The effect of social stress on adrenal axis activity in horses: the importance of monitoring corticosteroid-binding globulin capacity.

J. Endocrinol. Vol. 157, 425-432

ANDERSEN, O.K., FINNERUP, N.B., SPAICH, E.G., JENSEN, T.S., ARENDT-NIELSEN, L., (2004):

Expansion of nociceptive withdrawal reflex receptive fields in spinal cord injured humans..

Clin Neurophysiol Vol. 115, 2798-2810

ARENDT-NIELSEN, L. (1994):

Electrophysiological and psychophysical quantification of temporal summation in the human nociceptive system.

Eur. J. Appl. Physiol. Vol. 68, 266-273

ARSLAN, M., POHL, C.R., SMITH, M.S., PLANT, T.M., (1992):

Studies of the role of the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor in the hypothalamic control of prolactin secretion.

Life Sci. Vol. 50, 295-300

BAMBERG, E., (1999):

Endokrinium. In: A. Scheunert, A. Trautmann (Hrsg.), Lehrbuch der Veterinärphysiologie, 7.Auflage, Blackwell Wissenschaftsverlag, Berlin, Hamburg, 437-477

BELL, R.F., DAHL, J.B., MOORE, R.A., KALSO, E., (2005):

Peri-operative ketamine for acute post-operative pain: a quantitative and qualitative systematic review.

Acta Anaesthesiol Scand Vol. 49, 1405-1428

BENRATH, J., SANDKUHLER, J., (2000):

Nozizeption bei Früh- und Neugeborenen.

Schmerz Vol. 14, 297-301

BESSON, J.M., CHAOUCH, A., (1987):

Peripheral and spinal mechanisms of nociception.

Pharmacol. Rev. Vol. 67, 67-186

BHAT, G.K., MAHESH, V.B., CHU, Z.W., CHORICH, L.P., ZAMORANO, P.L., BRANN, D.W., (1995):

Localization of the N-methyl-D-aspartate R1 receptor subunit in specific anterior pituitary hormone cell types of the female rat.

Neuroendocrinology Vol. 62, 178-186

BICKHARDT, K. (2001):

Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems. In: K-H. Waldmann, M. Wendt (Hrsg.), Lehrbuch der Schweinekrankheiten. 3. Auflage, Parey Buchverlag Berlin, 151

BLOCH, A., BOCK, A., DIETZ, O., LITZKE, L.-F., MOLDENHAUER, R., (1986):

Neue praktikable Injektionsnarkosen beim Schwein.

J. Am. Vet. Med Vol. 41, 534-537

BONNOT, A., CORIO, M., TRAMU, G., VIALA, D., (1996):

Immunocytochemical distribution of ionotropic glutamate receptor subunits in the spinal cord of the rabbit.

J. Chem. Neuroanat. Vol. 11, 267-278

BORNSTEIN, S.R., UHLMANN, K., HAIDAN, A., EHRHART-BORNSTEIN, M., SCHERBAUM, W.A., (1997):

Evidence for a novel peripheral action of leptin as a metabolic signal to the adrenal gland: Leptin inhibits cortisol release directly.

Diabetes Vol. 46, 1235-1238

BOSCHERT, K., FLECKNELL, P.A., FOSSE R. T., FRAMSTAD, T., GANTER, M., SJOSTRAND, U., STEVENS, J., THURMAN, J., (1996):

Ketamine and its use in the pig. Recommendations of the Consensus meeting on Ketamine Anaesthesia in Pigs, Bergen 1994.

Lab. anim. Vol. 30, 209-219

BOUHASSIRA, D., CHOLLET, R., COFFIN, B., LEMANN, M., LE BARS, D., WILLER, J.C., JIAN, R., (1994):

Inhibition of a somatic nociceptive reflex by gastric distention in humans.

Gastroenterology Vol. 107, 985-992

BOUHASSIRA, D., DANZIGER, N., ATTAL, N., GUIRIMAND, F., (2003):

Comparison of the pain suppressive effects of clinical and experimental painful conditioning stimuli.

Brain Vol. 126, 1068-1078

BOUHASSIRA, D., LE BARS, D., BOLGERT, F., LAPLANE, D., WILLER, J.C., (1993):

Diffuse noxious inhibitory controls in humans: a neurophysiological investigation of a patient with a form of Brown-Sequard syndrome.

Ann. Neurol. Vol. 34, 536-543

BOUHASSIRA, D., SABATE, J.M., COFFIN, B., LE BARS, D., WILLER, J.C., JIAN, R., (1998):

Effects of rectal distensions on nociceptive flexion reflexes in humans.

Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. Vol. 275, 410-417

BOUREAU, F., SEBILLE, A., WILLER, J.C., BATHIEN, N., DEROUSNE, C., (1978):

Effects of percutaneous heterosegmental electric stimulation (electro-acupuncture) on the nociceptive flexion reflex in man.

Ann. Anesthesiol. Fr. Vol. 19, 422-426

BOVILL, J.G., DUNDEE, J.W., (1971):

Alterations in response to somatic pain associated with anaesthesia. XX. Ketamine.
Br J Anaesth Vol. 43, 496-499

BRAUN, J.W., (1993):

Anaesthetics and surgical techniques useful in the potbellied pig.
Vet Med Vol. 88, 441-447

BRODBELT, D.C., TAYLOR, P.M., (1999):

Comparison of two combinations of sedatives before anaesthetising pigs with halothane and nitrous oxide.
Vet. Rec. Vol. 145, 283-287

BÜCH, H.P., BÜCH, U., (2005):

Narkotika. Narkose und Hypnotika. In: W. Forth, D. Henschler, W. Rummel, K. Starke (Hrsg.), Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 9. Auflage, Urban & Fischer Verlag, 232-253, 257-259, 293-294

CAMPBELL, J.N., RAJA, S.N., COHEN, R.H., MANNING, D.C., KHAN, A.A., MEYER, R.H., (1999):

Peripheral neutral mechanism of nozizeption. In: P.D. Wall, R. Melzack (Hrsg.), Textbook of pain, 4. Auflage, Churchill Livingstone, Edinburgh, 22-25

CANCHO, M.M., CARRASCO-JIMENEZ, M., LIMA, J.R., LUIS, L., CRISOSTOMO, V., USON-GARGALLO, J., (2006):

The measurement of neurovegetative activity during anesthesia and surgery in swine: An evaluation of different techniques.
Anesth. Analg. Vol. 102, 1333-1340

CARPENTER, W.T., GRUEN, P.H., (1982):

Cortisol's effects on human mental functioning.
J Clin Psychopharmacol Vol. 2, 91-101

CARROLI, G.L., HARTSFIELD, S.M., (1996):

General anesthetic techniques in ruminants.
Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract. Vol. 12, 627-661

CERVENY, C., KÖNIG, H.E., LIEBICH, H.G., (2008):

Männliche Geschlechtsorgane (Organa genitalia masculina). In: H.E. König, H.G. Liebich. (Hrsg.), Anatomie der Haussäugetiere, 4. Auflage, Schattauer, Stuttgart, New York, 405-420

CHAABEN, K., MARRET, E., LAMONERIE, L., LEMBERT, N., BONNET, F., (2004):

Increase in bispectral index induced by antihyperalgesic dose of ketamine.
Ann Fr Anesth Reanim Vol. 23, 513-516

CHAN, C.W., DALLAIRE, M., (1989):

Subjective pain sensation is linearly correlated with the flexion reflex in man.
Brain Res. Vol. 479, 145-150

CHAPMAN, V., HALEY, J.E., DICKENSON, A.H., (1994):

Electrophysiologic analysis of preemptive effects of spinal opioids on N-methyl-D-aspartate receptor-mediated events.
Anesthesiology Vol. 81, 1429-1435

CHEN, L., GU, Y., HUANG, L.Y., (1995):

The opioid peptide dynorphin directly blocks NMDA receptor channels in the rat.
J. Physiol. (Lond.) Vol. 482, 575-581

CLARKE, R.W., BROWN-REID, K., KASHER, P., HARRIS, J., (2003):

Tetrodotoxin block of A-fibre conduction and its effect on reflex responses evoked by electrical stimulation of the sural nerve in the decerebrated rabbit.
Exp. Physiol. Vol. 88, 13-18

CLARKE, R.W., FORD, T.W., TAYLOR, J.S., (1989):

Reflex actions of selective stimulation of sural nerve C fibres in the rabbit.
Q J Exp Physiol Vol. 74, 681-690.

CLARKE, R.W., HARRIS, J., (2004):

The organization of motor responses to noxious stimuli.
Brain Res. Vol. 46, 163-172

COLLIER, H.O.J., (1962):

Multiple toe-pinch test for potential analgesic drugs. In: C.A. Keele, R. Smith (Hrsg.), The assessment of Pain in Man and Animals, 1. Auflage, Latimer Trend, Plymouth, 262-270

CORNICK-SEAHORN, J.L., (2001):

Veterinary Anesthesia, 1. Auflage, Butterworth-Heinemann Ltd, Boston (USA), 318

CRAVEN, R., (2007):

Ketamine.

Anaesthesia Vol. 62 Suppl. 1, 48-53

CREED, R.S., DENNY-BROWN, D., ECCLES, J.C., LIDDELL, E.G.T., SHERRINGTON, C.S., (1932):

Reflex Activity of the Spinal Cord.

Can Med Assoc J Vol. 27, 340

DANZIGER, N., FOURNIER, E., BOUHASSIRA, D., MICHAUD, D., DE BROUCKER, T., SANTARCCANGELO, E., CARLI, G., CHERTOCK, L., WILLER, J.C., (1998):

Different strategies of modulation can be operative during hypnotic analgesia: A neurophysiological study.

Pain Vol. 75, 85-92

DAUNDERER, M., SCHWENDER, D., (2001):

Depth of anesthesia, awareness and EEG.

Anaesthesist Vol. 50, 231-241

DEMUTH, D.C., MÜNTENER, C.R., (2003):

Tierarzneimittelkompendium der Schweiz 2003/2004.

Gesellschaft Schweizerischer Tierärzte, Bern (CH)

DIMIGEN, J., REETZ, I., (1970):

Versuche zur Schmerzausschaltung beim Schwein mit dem Neuroleptikum Azaperon und dem Hypnotikum Metomidat.

Dtsch Tierärztl Wochenschr Vol. 77, 470-473

DÖLKEN, M., HÜTER-BECKER, A., HOFFMANN, M., (2005):

Leitsymptome in der Orthopädie. In: M. Dölken, A. Hüter-Becker, M. Hoffmann (Hrsg.): Physiotherapie in der Orthopädie, 1. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 15-20

DOWMAN, R. (1991):

Spinal and supraspinal correlates of nociception in man.

Pain Vol. 45, 269-281

EBERT, U., FREY, H.H., SCHULZ, R., (2007):

Pharmakologie des zentralen Nervensystems (ZNS). In: H.H Frey., W. Löscher (Hrsg.),
Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin, 2. Auflage,

Enke Verlag, Stuttgart, 87-138

EDWARDS, L., RING, C., MC INTYRE, D., CARROLL, D., (2001):

Modulation of the human nociceptive flexion reflex across the cardiac cycle.

Psychophysiology Vol. 38, 712-718

EGER, E.I., JOHNSON, B.H., WEISKOPFF, R.B., HOLMES, M.A., YASUDA, N., TARG, A.,
RAMPIL, I.J., (1988):

Minimum alveolar concentration of I-653 and isoflurane in pigs: definition of a supramaximal
stimulus.

Anesth. Analg. Vol. 67, 1174-1176

EGNER, B., ERHARDT, W., HENKE, J., (2007):

Blutdruck auf den Punkt gebracht. Ein Leitfaden für die Kleintierpraxis, 4. Auflage

Paul-Parey-Verlag, Stuttgart

EIJSBOUITS, A., VAN DEN HOOGEN, F., LAAN, R., DE WAAL MALEFIJT, M., HERMUS,
A., SWEEP, C., DE ROOIJ, D.-J., VAN DE PUTTE, L., (1998):

Similar response of adrenocorticotrophic hormone, cortisol and prolactin to surgery in
rheumatoid arthritis and osteoarthritis.

Br. J. Rheumatol. Vol. 37, 1138-1139

ELIA, N., TRAMER, M.R., (2005):

Ketamine and postoperative pain--a quantitative systematic review of randomised trials.

Pain Vol. 113, 61-70

ELLRICH, J., STEFFENS, H., SCHOMBOURG, E.D., (2000):

Neither a general flexor nor a withdrawal pattern of nociceptive reflexes evoked from the
human foot.

Neurosci. Res. Vol. 37, 79-82

EMBORG, J., SPAICH, E. G., ANDERSEN, O. K., (2009):

Withdrawal reflexes examined during human gait by ground reaction forces: site and gait phase dependency.

Med Biol Eng Comput Vol. 47, 29-39

EMEA, (1998):

Hydrocortisone. Summary report.

Committee for Veterinary Medicinal Products European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, London (GB), MRL/ 377/98-FINAL

EMMERICH, I.U., UNGEMACH, F.R., (2003):

Arzneimittel zur Allgemeinanästhesie des Schweines.

Tierarztl Prax Ausg G Grosstiere Nutztiere Vol. 31, 352-355

ERHARDT, W., HENKE, J., KROKER, R., (2004):

Allgemeinanästhesie. In: W. Erhardt, J. Henke, J. Haberstroh (Hrsg.), Anästhesie und Analgesie beim Klein- und Heimtier, 1. Auflage, Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 16-87

ERHARDT, W., LENDL, C., (2004):

Anästhesie bei Tieren mit physiologischen oder pathophysiologischen Besonderheiten: Pädiatrische Patienten. In: W. Erhardt, J. Henke, J. Haberstroh (Hrsg.), Anästhesie und Analgesie beim Klein- und Heimtier, 1. Auflage, Schattauer Verlag Stuttgart, New York, 411-420

FACCHINETTI, F., SANDRINI, G., PETRAGLIA, F., ALFONSI, E., NAPPI, G., GENAZZANI, A.R., (1984):

Concomitant increase in nociceptive flexion reflex threshold and plasma opioids following transcutaneous nerve stimulation.

Pain Vol. 19, 295-303

FEDDS, J.J.R., DESHAZER, J.A., (1993):

Development of a portable microprocessor for measuring selected stress responses of growing pigs. Trans ASAE Vol. 36, 201-204

FERGUSON, D.C., HOENIG, M., (2001):

Glucocorticoids, Mineralocorticoids, and Steroid Synthesis Inhibitors. In: H.R. Adams (Hrsg.), Veterinary Pharmacology and Therapeutics.

Iowa State University Press, Ames (USA), 649-671

FICHTL, B., EICHELBAUM, M., SCHWAB, M., (2005):

Allgemeine Pharmakologie und Toxikologie. In: W. Forth, D. Henschler, W. Rummel, K. Starke (Hrsg.), Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 9. Auflage, Urban & Fischer Verlag, 38-69

FIEDLER, H., (2005):

Herz, Kreislauf, Lunge. In: W.G. Guder, J. Nolte (Hrsg.): Das Laborbuch für Klinik und Praxis, 1. Auflage, Elsevier, Urban Fischer Verlag, München, 91-115

FLAKE, F., LUTOMSKY, B., (2003):

Medikamente in der Notfallmedizin, 6. Auflage, Stumpf & Kossendey Verlag, Edewecht, 105

FLESHMAN, J.W., RUDOMIN, P., BURKE, R.E., (1988):

Supraspinal control of a short-latency cutaneous pathway to hindlimb motoneurons. Exp Brain Res Vol. 69, 449-459

FREDERIKSEN, B., NAFTAD, O., (2006):

Surveyed attitudes, perceptions and practices in Norway regarding the use of local anaesthesia in piglet castration. Res. Vet. Sci. Vol. 81, 293-295

FREY, H.H., (2007):

Zentrales Nervensystem (ZNS). In: W.v. Engelhardt, G. Breves (Hrsg.): Physiologie der Haustiere, 2. Auflage, Enke Verlag, Stuttgart, 51

GALLACCHI, G., BADER, R., PILGER, B., (2005):

Schmerzkompodium- Schmerzen verstehen und behandeln. 10. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 26-59, 93-103

GANTER, M., KANNEGIESSER, M., (1991):

Auswirkungen von Ketamin und dessen Kombinationen mit Xylazin und Clomazepam auf Kreislauf und Atmung beim Schwein. J. Am. Vet. Med. Assoc. Vol. 38, 501-509

GASTHUYS, F. M. R., DE MOOR, A. (2005):

Anästhesiologie. In: O. Dietz, B. Huskamp (Hrsg.): Handbuch Pferdepraxis, 3. Auflage, Enke Verlag, Stuttgart, 89-90

GERBIG, T., (1979):

Azaperone (Stresnil) as a sedative for dogs.

Berl. Munch. Tierärztl. Wochenschr. Vol. 92, 12-15

GEVERINK, N.A., SCHOUTEN, W.G., GORT, G., WIEGANT, V.M., (2002):

Individual differences in behavioral and physiological responses to restraint stress in pigs.

Physiol. Behav. Vol. 77, 451-457

GILLESPIE, J. R. (1976):

External Respiration. In: J. W. Phillis (Hrsg.), Veterinary Physiology. Bristol Wright-Scientechnia, 354-386

GLEN, J.B., (1973):

The use of ketamine (CI-581) in feline anaesthetic practice.

Vet. Rec. Vol. 92, 65-68

GRACY, K.N., SVINGOS, A.L., PICKEL, V.M., (1997):

Dual ultrastructural localization of mu-opioid receptors and NMDA-type glutamate receptors in the shell of the rat nucleus accumbens.

J. Neurosci. Vol. 17, 4839-4848

GRAF, B., (2002):

Ketamin in der Kardioanästhesie. In: R. Klose, U. Hoppe (Hrsg.): (S)-Ketamin: Aktuelle interdisziplinäre Aspekte, 1. Auflage, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 47-65

GRANRY, J.C., DUBE, L., TURROQUES, H., CONREUX, F., (2000):

Ketamine: new uses for an old drug.

Curr Opin Anaesthesiol Vol. 13, 299-302

GREEN, C.J., KNIGHT, J., PRECIOUS, S., SIMPKIN, S., (1981):

Ketamine alone and combined with diazepam or xylazine in laboratory animals: a 10 year experience.

Lab. Anim. Vol. 15, 163-170

GREENE, S.A., BENSON, G.J., TRANQUILLI, W.J., GRIMM, K.A., (2004):

Effect of isoflurane, atracurium, fentanyl, and noxious stimulation on bispectral index in pigs.

Comp. Med. Vol. 54, 397-403

GREGORY, N.G., WILKINS, L.J., (1986):

Effect of azaperone on cardiovascular responsiveness in stress-sensitive pigs.
J Vet Pharmacol Ther Vol. 9, 164-170

GRONROOS, M., PERTOVAARA, A., (1993):

Capsaicin-induced central facilitation of a nociceptive flexion reflex in humans.
Neurosci. Lett. Vol. 159, 215-218

GROS, G., (2005):

Atmung. In: W. v. Engelhart, G. Breves (Hrsg.): Physiologie der Haustiere,
2. Auflage, Enke Verlag, Stuttgart, 232-244

GROSS, M.E., (2001):

Tranquilizers, α_2 -Adrenergic Agonists and Related Agents. In: H.R. Adams (Hrsg.):
Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 8. Auflage, Iowa State University Press, Ames
(USA), 299-342

GUIEU, R., BLIN, P., POUGET, J., SERRATRICE, G., (1992):

High level sportsmen and nociceptive flexion reflex of the lower limb.
Can. J. Neurosci. Vol. 19, 69-71

GV-SOLAS, Gesellschaft für Versuchstierkunde-Society for Laboratory Animal Science,
(2002):

Schmerztherapie bei Versuchstieren. In: Science, Gesellschaft für Versuchstierkunde-
Society for Laboratory Animal Science (Hrsg.), Ausschuss für Anästhesiologie, 1-59

HAGBARTH, K.E., (1952):

Excitatory and inhibitory skin areas for flexor and extensor motoneurons.
Acta Physiol. Scand. Suppl. Vol. 26, 1-58

HALL, L.W., CLARKE, K.W., TRIM, C.M., (2001a):

Anaesthesia for obstetrics. In: L.W. Hall, K.W. Clarke, C.M. Trim (Hrsg.), Veterinary
Anaesthesia, 10. Auflage, WB Saunders, London (UK), 481-492

HALL, L.W., CLARKE, K.W., TRIM, C.M., (2001b):

Anaesthesia of the pig. In: L.W. Hall, K.W. Clarke, C.M. Trim (Hrsg.), Veterinary
Anaesthesia, 10. Auflage, WB Saunders, London (UK), 367-383

HALL, L.W., CLARKE, K.W., TRIM, C.M., (2001c):

Principles of sedation, analgesia and premedication. In: L.W. Hall, K.W. Clarke, C.M. Trim (Hrsg.), *Veterinary Anaesthesia*, 10. Auflage, WB Saunders, London, (UK), 75-112

HAMMOND, G.L., (1990):

Molecular properties of corticosteroid binding globulin and the sex-steroid binding proteins. *Endocr. Rev.* Vol. 11, 65-79

HANS, P., DEWANDRE, P.Y., BRICHANT, J.F., BONHOMME, V., (2005):

Comparative effects of ketamine on Bispectral Index and spectral entropy of the electroencephalogram under sevoflurane anaesthesia.

Br. J. Anaesth. Vol. 94, 336-340

HAPKE, H.-J., (1991):

Anästhesie. In: H.-J. Hapke (Hrsg.), *Arzneimitteltherapie in der tierärztlichen Klinik und Praxis*, 3. Auflage, Enke Verlag, Stuttgart, 152-159

HAPKE, H.-J., PRIGGE, E., (1972):

Effect of azaperon (Stresnil) on the heart and circulatory system.

Dtsch Tierärztl Wochenschr. Vol 79, 500-504

HASKINS, S.C., FARVER, T.B., PATZ, J.D., (1985):

Ketamine in dogs.

Am. J. Vet. Res. Vol. 46, 1855-1860

HASKINS, S.C., KLIDE, A.M., (1992):

Precautions when using ketamine for induction of anesthesia. Opinions in small animal anesthesia.

Vet. Clin. North Am. Vol. 22, 267-268

HATLAPA, H.M., WIESNER, H., (1982):

Die Praxis der Wildtierimmobilisation, 1. Auflage, Paul Parey Verlag, Berlin

HECK, M., FRESENIUS, M., (2008):

Klinikmanual Anästhesie, 1. Auflage, Springer, Berlin, Heidelberg, 20-21

HECKMANN, M., DUDEL, J., (2007):

Erregungsleitung und synaptische Übertragung. In: R.F. Schmidt, F. Lang, G. Thews, (Hrsg.):
Physiologie des Menschen, 30. Auflage, Springer-Verlag, Berlin, 80-110

HEINRITZI, K., KÖNIG, H.E., (1988):

Anesthesia in swine.

Tierärztl Praxis Vol. 16, 45-52

HENKE, J., ERHARDT, W., HABERSTROH, J., (2004):

Analgesie. In: W. Erhardt, J. Henke, J. Haberstroh (Hrsg.), Anästhesie und Analgesie beim
Klein- und Heimtier sowie bei Vögeln, Reptilien, Amphibien und Fischen, 1. Auflage,
Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 369-405

HERGOVICH, N., SINGER, E., AGNETER, E., EICHLER, H.G., GRASELLI, U., SIMHANDL,
C., JILMA, B., (2001):

Comparison of the effects of ketamine and memantine on prolactin and cortisol release in
men. a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.

Neuropsychopharmacology Vol. 24, 590-593

HEYKANTS, J., SYMOENS, J., MARSBOOM, R., (1971):

On the distribution and metabolism of azaperone (R 1929) in the rat and pig. 3. Distribution
of azaperone and its metabolites in the pig.

Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) Vol. 21, 1357-1358

HINDER, F., WUSTEN, R., BOOKE, M., (2001):

Neuromonitoring--a must for the future?

Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther Vol. 36, 368-370

HÖRNCHEN, U., TAUBERGER, G., (1980):

Untersuchungen zum Mechanismus der Wirkungen von Ketamin (Ketanest®) auf den
Kreislauf und die Atmung.

Anaesthesist Vol 29, 547-551

HUGON, M., (1973):

Exteroceptive reflexes to stimulation of the sural nerve in normal man. In: J.E. Desmedt
(Hrsg.): New Developments in Electromyography and Clinical Neurophysiology, 1. Auflage,

Karger Verlag, Basel, 713-729

IASP, International Association for the Study of Pain, (1986):
Pain terms: a current list with definitions and notes on usage.
Pain (Suppl 3) Part II, 215-221

JAGGY, A., (2007):
Atlas und Lehrbuch der Kleintierneurologie, 2. Auflage, Schlütersche Verlag, Hannover

JANCZO, N., JANCZO-GABOR, A., SZOLCSANYI, J., (1967):
Direct evidence for neurogenic inflammation and its prevention by denervation and by pretreatment with capsaicin.
Br J Pharmacol Chemother Vol. 31, 138-151

JANKOWSKA, E., (1992):
Interneuronal relay in spinal pathways from proprioceptors.
Prog. Neurobiol. Vol. 38, 335-378.

JANKOWSKA, E., (2001):
Spinal interneuronal systems: identification, multifunctional character and reconfigurations in mammals.
J. Physiol. (Lond.) Vol. 533, 31-40.

JENESKOG, T., (1991):
Prevention of pain and suffering.
Scand J Lab Anim Sci. Vol. 15, 121-164

JEZOVA, D., OLIVER, C., JURCOVICOVA, J., (1991):
Stimulation of adrenocorticotropin but not prolactin and catecholamine release by N-methyl-aspartic acid.
Neuroendocrinology Vol. 54, 488-492

JOHANSEN, J.W., (2006):
Update on bispectral index monitoring.
Best Pract Res Clin Anaesthesiol Vol. 20, 81-99

JOHNSON, J.W., ASCHER, P., (1987):
Glycine potentiates the NMDA response in cultured mouse brain neurons.
Nature Vol. 325, 529-531

JONES, A.K., BROWN, W.D., FRISTON, K.J., QI, L.Y., FRACKOWIAK, R.S., (1991):
Cortical and subcortical localization of response to pain in man using positron emission tomography.

Proc. Biol. Sci. Vol. 244, 39-44

KALLIOMAKI, J., SCHOUENBORG, J., DICKENSON, A.H., (1992):
Differential effects of a distant noxious stimulus on hindlimb nociceptive withdrawal reflexes in the rat.

Eur. J. Neurosci. Vol. 4, 648-652

KATSUURA, G., GOTTSCHALL, P.E., DAHL, R.R., ARIMURA, A., (1988):
Adrenocorticotropin release induced by intracerebroventricular injection of recombinant human interleukin-1 in rats: possible involvement of prostaglandin.

Endocrinology Vol. 122, 1773-1779

KENSHALO, D. R. Jr, WILLIS, W. D., (1991):
The role of the cerebral cortex in pain sensation. In: A. Peters (Hrsg.): Cerebral Cortex, 10. Auflage, Plenum Press, New York, 153-212.

KERSJES, C.M., MACK, A.-C., BÖTTCHER, P., HENKE, J., ERHARDT, W., HEINRITZI, K., (2000):

Praxisrelevante Anästhesiemethoden beim Schwein.
Tierärztl Prax Ausg G Grosstiere Nutztiere Vol. 28, 225-232

KHARASCH, E.D., LABROO, R., (1992):
Metabolism of ketamine stereoisomers by human liver microsomes.
Anesthesiology Vol. 77, 1201-1207

KIETZMANN, M., SCHERKL, R., SCHULZ, R., (2007):
Pharmakologie der Entzündung und der Allergie. In: H.H. Frey, W. Löscher (Hrsg.), Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin, 2. Auflage, Enke Verlag, Stuttgart, 318-344

KITCHELLI, R.L., GUINAN, M.J., (1990):
The nature of pain in animals. In: B.E. Rollin, M.L. Kesel (Hrsg.): The experimental animal in biomedical research, 1. Auflage, CRC Press, Boca Raton, 185-203

KLECKNER, N., WEINER, B.M., (1993):

Potential advantages of unstable interactions for pairing of chromosomes in meiotic, somatic, and premeiotic cells.

Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. Vol. 58, 553-565

KLEINSCHMIDT, S. (2007):

Pharmaka und Indikationen. In: H. Burchardi, R. Larsen, R. Kuhlen, K.-W. Jauch, J. Schölmerich (Hrsg.): Die Intensivmedizin, 10. Auflage, Springer Verlag, Berlin, 307

KMIEC, M., (2005):

Die Kastration von Saugferkeln ohne und mit Allgemeinanästhesie (Azaperon-Ketamin): Praktikabilität, Wohlbefinden und Wirtschaftlichkeit.

Diss.-Schr. FU-Berlin

KNIPFLER, E., ALLGEIER, M., (2006):

Organisation in der Anästhesie. In: E. Knipfler, M. Allgeier (Hrsg.): Klinikleitfaden Anästhesiepflege, 2. Auflage, Elsevier, Urban Fischer Verlag, Ulm, 2-3

KOHLER, I., MOENS, Y., BUSATO, A., BLUM, J., SCHATZMANN, U., (1998):

Inhalation anaesthesia for the castration of piglets: CO₂ compared to halothane.

Zbl. Vet. Med. A Reihe A Vol. 45, 625-633

KONRAD, P., (2005):

EMG-Fiebel-Eine praxisorientierte Einführung in die kinesiologische Elektromyographie.

Noraxon INC. USA, Köln

KÖRTE, A., (1996):

Blutspiegel von Kortisol und Pterinen im Verlauf von Ferkelkastrationen mit und ohne CO₂/O₂-Anästhesie.

Diss.-Schr. LMU, München

KRAUSE, H., (1995):

Pharmaka in der Allgemeinanästhesie. In: R. Larsen, (Hrsg.): Anästhesie, 3. Auflage,

Urban Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore, 152

KREES, H.G., (1997):

Wirkmechanismen von Ketamin.

Anaesthesist Vol. 3, 8-19

KRETZ, F.-J., SCHÄFFER, J., (2008):

Pharmakologie — Grundlagen und klinisch-praktische Details. In: F.-J. Kretz, J. Schäffer, C. H. Gleiter, W. Krebsbach, U. Hindley, S. Remppis (Hrsg.): Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie, 4. Auflage, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 38

KUGELBERG, E., EKLUND, K., GRIMBY, L., (1960):

An electromyographic study of the nociceptive reflexes of the lower limb. Mechanism of the plantar responses.

Brain Vol. 83, 394-410

KUREHARA, K., ASANO, N., IWATA, T., YAMAGUCHI, A., KAWANO, Y., FURUYA, H., (1999):

The influence of ketamine on the bispectral index, the spectral edge frequency 90 and the frequency bands power during propofol anesthesia.

Masui Vol. 48, 611-616

LAHRMANN, K.-H., (2006):

Klinisch-experimentelle Untersuchungen zur Ketamin/Azaperon-Allgemeinanästhesie bei Schweinen.

Prakt Tierarzt Vol. 87, 713-725

LAHRMANN, K.-H., KMIEC, M., STECHER, R., (2006):

Die Saugferkelkastration mit der Ketamin/Azaperon-Allgemeinanästhesie: tierschutzkonform, praktikabel, aber wirtschaftlich?

Prakt Tierarzt Vol. 87, 802-809

LAHRMANN, K.H., FINK, H., LUY, J., (2008):

Die Ketamin-Azaperon-Allgemeinanästhesie: Eine tierschutzkonforme und praxistaugliche Betäubung für die Saugferkelkastration.

Deutsches Tierärzteblatt Vol. 56, 1028-1031

LAHRMANN, K.H., LADEWIG, J., (1993):

Cortisol determination before and after surgical treatments and associated methods in young pigs.

Berl. Munch. Tierärztl. Wochenschr. Vol. 106, 242-246

LANG, E., (1970):

Über die Anwendung von Azaperon beim Schwein.
Berl. Munch. Tierärztl. Wochenschr. Vol. 8, 141-143

LANGHOFF, R., (2008):

Untersuchungen über den Einsatz von Schmerzmitteln zur Reduktion kastrationsbedingter Schmerzen beim Saugferkel.
Diss.-Schr. LMU, München

LARSEN, R., (2006):

Intravenöse Anästhetika, Benzodiazepine und Neuroleptika. In: R. Larsen, (Hrsg.): Anästhesie, 8. Auflage, Elsevier, Urban Fischer Verlag, München, Wien, Baltimore, 71-74

LATASCH, L., KNIPFER, E., (2004):

Pharmakologische Grundlagen. In: L. Latasch, E. Knipfer, (Hrsg.): Anästhesie Intensivmedizin Intensivpflege, 2. Auflage, Elsevier, München, 202-203

LAUER, S., ZANELLA, A., KORTELE, A., HENKE, J., SCHARVOGEL, S., UNSHELM, J., GOLDBERG, M., EICHINGER, H., PETROWICZ, O., BRILL, T., (1994):
CO₂/O₂ anesthesia for the castration of male piglets (preliminary results).
Dtsch Tierärztl Wochenschr vol. 101, 110-113

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

Animal models of nociception.
Pharmacol. Rev. Vol. 53, 597-652

LIN, Q., WU, J., WILLIS, W.D., (1999):

Dorsal root reflexes and cutaneous neurogenic inflammation after intradermal injection of capsaicin in rats.
J. Neurophysiol. Vol. 82, 2602-2611

LISMAN, J., (2003):

Long-term potentiation: outstanding questions and attempted synthesis.
Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci. Vol. 358, 829-842

LIU, H., MANTHY, P.W., BASBAUM, A.I., (1997):

NMDA-receptor regulation of substance P release from primary afferent nociceptors.
Nature Vol. 386, 721-724

LIU, H.T., HOLLMANN, M.W., LIU, W.H., HOENEMANN, C.W., DURIEUX, M.E., (2001):
Modulation of NMDA receptor function by ketamine and magnesium:
Part I. Anesth. Analg. Vol. 92, 1173-1181

LLOYD, D.P.C., (1943):
Reflex action in relation to pattern and peripheral source of afferent stimulation.
J. Neurophysiol. Vol. 6, 111-120

LODGE, D., ANIS, A., (1984):
Effects of ketamine and three other anaesthetics on spinal reflexes and inhibitions in the cat.
Br J Anaesth Vol. 56, 1143

LÖSCHER, W., (1994):
Pharmaka mit Wirkung auf das ZNS: Narkotika, Hypnotika und Sedativa, Analgetika. In: W. Löscher, F. R Ungemach, R. Kroker (Hrsg.): Grundlagen der Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren, 4. Auflage, Parey Verlag, Berlin, Hamburg, 92-102

LÖSCHER, W., (2003):
Pharmaka mit Wirkung auf das Zentralnervensystem. In: W. Löscher, F. R Ungemach, R. Kroker (Hrsg.): Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren, 6. Auflage, Parey Verlag Berlin, 55-108

LÖSCHER, W., (2007):
Pharmaka mit Wirkung auf das Zentralnervensystem. In: H.H. Frey, W. Löscher (Hrsg.): Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin, 2. Auflage, Enke Verlag, Stuttgart, 69-86

LÖSCHER, W., KROKER, R., (2002):
Arzneimittelrechtliche Bestimmungen. In: W. Löscher, F. R Ungemach, R. Kroker (Hrsg.): Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren, 5. Auflage, Parey Verlag Berlin, 7-10

LUMB, W., JONES, E.W., (1984):
Other methods for producing general anesthesia: ketaminehydrochlorid. In: W. Lumb, E. W. Jones (Hrsg.), Veterinary Anesthesia. Lea Felbinger Philadelphia, 307-311

LUNDBERG, A., VOORHOEVE, P., (1962):

Effects from the pyramidal tract on spinal reflex arcs.

Acta Physiol Scand Suppl Vol. 56, 201-219

MAO, J., (1999):

NMDA and opioid receptors: their interactions in antinociception, tolerance and neuroplasticity.

Brain Res Rev Vol. 30, 289-304

MARSBOOM, R., SYMOENS, J., (1968):

Azaperon (R1929) as a Sedativ for pigs.

Open Vet Sci J Vol. 1, 124

MARTIN-CANCHO, M.F., CARRASCO-JIMENEZ, M.S., LIMA, J.R., EZQUERRA, L.J., CRISOSTOMO, V., USON-GARGALLO, J., (2004):

Assessment of the relationship of bispectral index values, hemodynamic changes, and recovery times associated with sevoflurane or propofol anesthesia in pigs.

Am. J. Vet. Res. Vol. 65, 409-416

MARTIN-CANCHO, M.F., LIMA, J.R., LUIS, L., CRISOSTOMO, V., EZQUERRA, L.J., CARRASCO-JIMENEZ, M.S., USON-GARGALLO, J., (2003):

Bispectral index, spectral edge frequency 95%, and median frequency recorded for various concentrations of isoflurane and sevoflurane in pigs.

Am. J. Vet. Res. Vol. 64, 866-873

MATTIA, A., VANDERAH, T., MOSBERG, H.I., PORRECA, F., (1991):

Lack of antinociceptive cross-tolerance between [D-Pen2, D-Pen5]enkephalin and [D-Ala2]deltorphin II in mice: evidence for delta receptor subtypes.

J. Pharmacol. Exp. Ther. Vol. 258, 583-587

MAYER, M.L., WESTBROOK, G.L., GUTHRIE, P.B., (1984):

Voltage-dependent block by Mg²⁺ of NMDA responses in spinal cord neurones.

Nature Vol. 309, 261-263

MC GRATH, P., UNRUH, A., (1999):

Measurement and assessment of paediatric pain. In: P.D. Wall, R. Melzack (Hrsg.): Textbook of pain, 4. Auflage, Churchill Livingstone, Edinburgh, London, Toronto, 371–384

- MEINCK, H.M., KUSTER, S., BENECKE, R., CONRAD, B., (1985):
The flexor reflex--influence of stimulus parameters on the reflex response.
Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. Suppl. Vol. 61, 287-298
- MEINCK, H.M., PIESIUR-STREHLOW, B., KOEHLER, W., (1981):
Some principles of flexor reflex generation in human leg muscles.
Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. Suppl. Vol. 52, 140-150
- MELLOR, D., STAFFORD, K., (2004):
Physiological and behavioural assessment of pain in ruminants: principles and caveats.
ATLA 32, Supplement 1, 267–271
- MEREDITH, M.J., LEES, P., (1986):
Ketamine hydrochloride as an immobilizing agent for pigs.
Proceedings of the 9th IPVS Congress, Barcelona, 448
- MOLLEREAU, C., PARMENTIER, M., MAILLEUX, P., BUTOUR, J.L., MOISAND, C.,
CHALON, P., CAPUT, D., VASSART, G., MEUNIER, J.C., (1994):
ORL1, a novel member of the opioid receptor family. Cloning, functional expression and
localization.
FEBS Lett. Vol. 341, 33-38
- MONYER, H., BURNASHEV, N., LAURIE, D.J., SAKMANN, B., SEEBURG, P.H., (1994):
Developmental and regional expression in the rat brain and functional properties of four
NMDA receptors.
Neuron Vol. 12, 529-540
- MORIMOTO, A., MURAKAMI, N., NAKAMORI, T., SAKATA, Y., WATANABE, T., (1989):
Possible involvement of prostaglandin E in development of ACTH response in rats induced
by human recombinant interleukin-1.
J. Physiol. (Lond.) Vol. 411, 245-256.
- MORIYOSHI, K., MASU, M., ISHII, T., SHIGEMOTO, R., MIZUNO, N., NAKANISHI, S.,
(1991):
Molecular cloning and characterization of the rat NMDA receptor.
Nature Vol. 354, 31-37

MÖSTEL, E., (2005):

Spezielle Endokrinologie. In: W.v. Engelhardt, G. Breves (Hrsg.): Physiologie der Haustiere, 2. Auflage, Enke Verlag, Stuttgart, 497-509

MÜHLBAUER, I.C., OTTEN, W., LÜPPING, W., PALZER, A., ZÖLS, S., ELICKER, S., RITZMANN, M., HEINRITZI, K., (2009):

Untersuchungen zur CO₂-Narkose als eine Alternative zur betäubungslosen Kastration von Saugferkeln.

Prakt Tierarzt Vol. 90, 460-464

MUIR, M.M., HUBBELL, J.A.E., (1988):

Cardiopulmonary and anesthetic effects of ketamine and its enantiomers in dogs.

Am. J. Vet. Res. Vol. 49, 530-534

MUIR, W.W., (1993a):

Anästhetika mit dissoziativer Wirkung. In: W. Miur W., R. T. Scarda, J. A. E. Hubbell (Hrsg.):

Veterinärnästhesie, 1. Auflage, Schattauer Verlagsgesellschaft, Stuttgart, New York, 69-70

MUIR, W.W., (1993b):

Zur Prämedikation verwendete Pharmaka. Spezielle Injektionsanästhetika. In: W. Miur W., R.

T. Scarda, J. A. E. Hubbell (Hrsg.), Veterinärnästhesie, 1. Auflage,

Schattauer Verlagsgesellschaft, Stuttgart, New York, 10-19, 60-65, 69-70

NEUBERT, E., GURTLER, H., VALLENTIN, G., (1996):

Effect of acute stress on plasma levels of catecholamines and cortisol in addition to metabolites in stress-susceptible growing swine.

Berl. Munch. Tierärztl. Wochenschr. Vol. 109, 381-384

NEUGEBAUER, V., KORNHUBER, J., LÜCKE, T., SCHAIBLE, H.-G., (1993):

The clinically available NMDA receptor antagonist memantine is antinoceptive on rat spinal neurones.

Neuroreport Vol. 4, 1259-1262

NICKEL, R., SCHUMMER, A., SEIFERLE, E., BÖHME, G., (2003):

Lehrbuch der Anatomie der Haustiere Band 4. Nervensystem, Sinnesorgane, Endokrine

Drüsen, 4. Auflage, Parey Verlag im MVS, Stuttgart

NIEMEGEREERS, C., VAN NUETEN, J.M., JANSSEN, P.A., (1971):

Azaperone, a sedative neuroleptic of the butyrophenone series with pronounced anti-aggressive and anti-shock activity in animals.

Arzneimittelforschung Vol. 21, 1798-1806

O'NEIL, M.J., SMITH, A., HECKELMANN, P.E., OBENCHAIN, J.R., (2001):

The Merck Index.

Merck & Co Inc, Whitehouse Station, NJ (USA), 2562 pp

PABELICK, C.M., REHDER, K., JONES, K.A., SHUMWAY, R., LINDAHL, S.G., WARNER, D.O., (1997):

Stereospecific effects of ketamine enantiomers on canine tracheal smooth muscle.

Br. J. Pharmacol. Vol. 121, 1378-1382

PADDELFORD, R.R., ERHARDT, W., (1992):

Allgemeinanästhesie. In: R. R. Paddelford, Erhardt W. (Hrsg.): Anästhesie bei Kleintieren, 1. Auflage, Schattauer Verlagsgesellschaft, Stuttgart, New York, 37-87

PAIX, B.R., CAPPS, R., NEUMEISTER, G., SEMPLE, T., (2005):

Anaesthesia in a disaster zone: a report on the experience of an Australian medical team in Banda Aceh following the 'Boxing Day Tsunami'.

Anaesth Intensive Care Vol. 33, 629-634

PATERSON, J.Y., (1973):

The rate constants for the interaction of cortisol and transcortin, and the rate of dissociation of transcortin-bound cortisol in the liver.

J. Endocrinol. Vol. 56, 551-570

PAWSON, P., (2002):

Sedatives. In: J.E. Maddison, S.W Page, D. Church (Hrsg.): Small Animal Clinical Pharmacology, 1. Auflage, WB Saunders, London (UK), 101-114

PETZINGER, E., (2002):

Pharmakologie der Verdauung. In: H.H. Frey, W. Löscher (Hrsg.): Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin, 1. Auflage,

Thieme Verlag, Stuttgart, 228-279

PFANNKUCHE, H., (2004):

Nozizeption und Schmerz: Neurophysiologische Grundlagen.

Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere Vol. 1, 5-11

PLAGHKI, L., BRAGARD, D., LE BARS, D., WILLER, J.C., GODFRAIND, J.M., (1998):

Facilitation of a nociceptive flexion reflex in man by nonnoxious radiant heat produced by a laser.

J. Neurophysiol. Vol. 79, 2557-2567

PLONAIT, H., (2004):

Umgang mit Schweinen, Zwangsmaßnahmen und Operationsvorbereitung. In: K.-H. Waldmann, M. Wendt (Hrsg.): Lehrbuch der Schweinekrankheiten, 4. Auflage,

Parey Verlag, Berlin, 44-46

PLUMB, D.C., (1999):

Veterinary Drug Handbook, 3. Auflage, Iowa State Press, Ames, 853 pp

PLUMB, D.C., (2002):

Veterinary Drug Handbook, 4. Auflage, Blackwell Professional, White Bear Lake, Minnesota, 960 pp

REICH, D.L., SILVAY, G., (1989):

Ketamine: an update on the first twenty-five years of clinical experience.

Can J Anaesth Vol. 36, 186-197

REINECKE, A., (2006):

Effekte vasoaktiver Substanzen auf die systemische und hepatische Hämodynamik und Sauerstoffversorgung im tierexperimentellen Lebertransplantationsmodell mit unterschiedlichen Ischämieformen und -zeiten.

Diss.-Schr. FU-Berlin

RHUDY, J.L., (2005):

Affective modulation of nociception at spinal and supraspinal levels.

Psychophysiology Vol. 42, 579-587

RHUDY, J.L., GREEN, B.A., ARNAU, R.C., FRANCE, C.R., (2008):
Taxometric analysis of biceps femoris EMG following electrocutaneous stimulation over the sural nerve: determining the latent structure of the nociceptive flexion reflex (NFR).
Int J Psychophysiol Vol. 69, 18-26

RIEBOLD, T.W., GEISER, D.R., GOBLE, D.O., (1995):
Large Animal Anesthesia: Principles and Techniques, 2. Auflage,
Iowa State University Press, Iowa (USA), 296 pp

RIEDEL, W., NEECK, G., (2001):
Nociception, pain, and antinociception: current concepts.
Z Rheumatol Vol. 60, 404-415

ROFFEY, P., MIKHAIL, M., THANGATHURAI, D., (2000):
Ketamine interferes with bispectral index monitoring in cardiac patients undergoing cardiopulmonary bypass.
J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. Vol. 14, 494-495

ROLLIN, B. E., (2001):
Ethische Aspekte der Schmerzkontrolle bei Haustieren. In: L.J. Hellebrekers (Hrsg.):
Schmerz und Schmerztherapie beim Tier, 1. Auflage, Schlütersche Verlag, Hannover, 15-29

ROOZEN, A.W., TSUMA, V.T., MAGNUSSON, U., (1995):
Effects of short-term restraint stress on plasma concentrations of catecholamines, beta-endorphin, and cortisol in gilts.
Am. J. Vet. Res. Vol. 56, 1225-1227

ROSSI, A., ZALAFFI, A., DECHI, B., (1996):
Interaction of nociceptive and non-nociceptive cutaneous afferents from foot sole in common reflex pathways to tibialis anterior motoneurons in humans.
Brain Res. Vol. 714, 76-86

RUSHEN, J., LADEWIG, J., (1991):
Stress-induced hypoalgesia and opioid inhibition of pigs' responses to restraint.
Physiol Behav. Vol. 50, 1093-1096

SAERS, A.S., (2005):

Anwendbarkeit und Dosisfindung des Anästhetikums Thiopental für die Narkose des Schweins nach vorhergehender Neuroleptanalgesie mit Ketamin und Azaperon.

Diss.-Schr. LMU München

SANDKUHLER, J., (2000):

Learning and memory in pain pathways.

Pain Vol. 88, 113-118

SANDRINI, G., ALFONSI, E., BONO, G., FACCHINETTI, F., MONTALBETTI, L., NAPPI, G., (1986):

Circadian variations of human flexion reflex.

Pain Vol. 25, 403-410

SANDRINI, G., ALFONSI, E., RUIZ, L., LIVIERI, C., VERRI, A.P., NAPPI, G., (1989):

Age-related changes in excitability of nociceptive flexion reflex. An electrophysiological study in school-age children and young adults.

Funct. Neurol. Vol. 4, 53-58

SANDRINI, G., ARRIGO, A., BONO, G., NAPPI, G., (1993):

The nociceptive flexion reflex as a tool for exploring pain control systems in headache and other pain syndromes.

Cephalalgia Vol. 13, 21-27

SANDRINI, G., MILANOV, I., ROSSI, B., MURRI, L., ALFONSI, E., MOGLIA, A., NAPPI, G., (2001):

Effects of sleep on spinal nociceptive reflexes in humans.

Sleep Vol. 24, 13-17

SANDRINI, G., SERRAO, M., ROSSI, P., ROMANIELLO, A., CRUCCU, G., WILLER, J.C., (2005):

The lower limb flexion reflex in humans.

Prog. Neurobiol. Vol. 77, 353-395

SANN, H., (2005):

Sinnesphysiologie. In: W.v. Engelhardt, G. Breves (Hrsg.): Physiologie der Haustiere,

2. Auflage, Enke-Verlag, Stuttgart, 76-80

SATAS, S., HAALAND, K., THORESEN, M., STEEN, P.A., (1996):
MAC for halothane and isoflurane during normothermia and hypothermia in the newborn piglet.

Acta Anaesthesiol Scand Vol. 40, 452-456

SCHAIBLE, H.-G., SCHMIDT, R.F., (1995):

Nozizeption und Schmerz. In: R.F. Schmidt, F. Lang, G. Thews (Hrsg.): Physiologie des Menschen, 26. Auflage, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 317-333

SCHMID, A., (1980):

Wirkmechanismus, pharmakologische Wirkungen und Nebenwirkungen von Ketamin-Hydrochlorid.

Tierärztl Prax Vol. 8, 5-12

SCHMIDT, M., PAPP-JAMBOR, C., MARX, T., SCHIRMER, U., REINELT, H., (2000):

Evaluation of bispectral index (BIS) for anaesthetic depth monitoring in pigs.

Appl Cardiopulm Pathophysiol Vol. 9, 83-86

SCHOMBURG, E.D., (1990):

Spinal sensorimotor systems and their supraspinal control.

Neurosci. Res. Vol. 7, 265-340

SCHOMBURG, E.D., (1997):

Restriktions on the interpretation of spinal reflex modulation in pain and analgesia research.

Pain Vol. 6, 101

SCHOMBURG, E.D., STEFFENS, H., MENSE, S., (2000):

Contribution of TTX-resistant C-fibres and Adelta-fibres to nociceptive flexor-reflex and non-flexor-reflex pathways in cats.

Neurosci. Res. Vol. 37, 277-287

SCHOUENBORG, J., DICKENSON, A., (1985):

Effects of a distant noxious stimulation on A and C fibre-evoked flexion reflexes and neuronal activity in the dorsal horn of the rat.

Brain Res. Vol. 328, 23-32

SCHOUBENBORG, J., WENG, H.R., (1994):

Sensorimotor transformation in a spinal motor system.

Exp Brain Res Vol. 100, 170-174

SCHULZE, W., BOLLWAHN, W., (1962):

Die Schmerzausschaltung beim Schwein.

Tierarztl Umsch Vol. 17, 217-224

SHAHANI, B.T., YOUNG, R.R., (1971):

Human flexor reflexes.

J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. Vol. 34, 616-627

SHERRINGTON, C.S., (1906):

Observations on the scratch-reflex in the spinal dog.

J. Physiol. (Lond.) Vol. 34, 1-50

SHERRINGTON, C.S., (1910):

Flexion-reflex of the limb, crossed extension-reflex and reflex stepping and standing.

J. Physiol. (Lond.) Vol. 40, 28-121

SHORT, C.E., (1987):

Dissociative anesthesia. Ketamine hydrochlorid. In: C. E. Short (Hrsg.): Principles and practice of veterinary anesthesia, 1. Auflage, Mosby/Elsevier, München, 158-165

SILBERNAGEL, S., DESPOPOULOS, A., (2003):

Zentralnervensystem und Sinne. In: S. Silbernagel, A. Despopoulos, (Hrsg.): Taschenatlas der Physiologie, 6. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 318-320

SIVILOTTI, L.G., GERBER, G., RAWAT, B., WOOLF, C.J., (1995):

Morphine selectively depresses the slowest, NMDA-independent component of C-fibre-evoked synaptic activity in the rat spinal cord in vitro.

Eur. J. Neurosci. Vol. 7, 12-18

SKLJAREVSKI, V., RAMADAN, N.M., (2002):

The nociceptive flexion reflex in humans -- review article.

Pain Vol. 96, 3-8

SLEIGH, J.W., DONOVAN, J., (1999):

Comparison of bispectral index, 95% spectral edge frequency and approximate entropy of the EEG, with changes in heart rate variability during induction of general anaesthesia.

Br J Anaesth Vol. 82, 666-671

SOFUOGLU, M., PORTOGHESE, P.S., TAKEMORI, A.E., (1991):

Differential antagonism of delta opioid agonists by naltrindole and its benzofuran analog (NTB) in mice: evidence for delta opioid receptor subtypes.

J. Pharmacol. Exp. Ther. Vol. 257, 676-680

SONNENBORG, F.A., ANDERSEN, O.K., ARENDT-NIELSEN, L., (2000):

Modular organization of excitatory and inhibitory reflex receptive fields elicited by electrical stimulation of the foot sole in man.

Clin. Neurophysiol Vol. 111, 2160-2169

SPADAVECCHIA, C., ARENDT-NIELSEN, L., ANDERSEN, O.K., SPADAVECCHIA, L., DOHERR, M., SCHATZMANN, U., (2003):

Comparison of nociceptive withdrawal reflexes and recruitment curves between the forelimbs and hind limbs in conscious horses.

Am. J. Vet. Res. Vol. 64, 700-707

SPADAVECCHIA, C., SPADAVECCHIA, L., ANDERSEN, O.K., ARENDT-NIELSEN, L., LEANDRI, M., SCHATZMANN, U., (2002):

Quantitative assessment of nociception in horses by use of the nociceptive withdrawal reflex evoked by transcutaneous electrical stimulation.

Am. J. Vet. Res. Vol. 63, 1551-1556

SPAICH, E. G., EMBORG, J., COLLET, T., ARENDT-NIELSEN, L., ANDERSEN, O. K., (2009):

Withdrawal reflex responses evoked by repetitive painful stimulation delivered on the sole of the foot during late stance: site, phase, and frequency modulation.

Exp. Brain Res. Vol. 194, 359-368

ST. JEAN, G., ANDERSON, D.E., (1999):

Anesthesia and surgical procedures in swine. In: B.E. Straw, S. D'Allaire, W.L. Mengeling, D.J. Taylor (Hrsg.): Diseases of Swine, 8. Auflage,

Blackwell Science, Iowa (USA), 1133-1154

STARKE, K., (1996):

Grundlagen der Pharmakologie des Nervensystems. In: Forth W., D. Henschler, W. Rummel, K. Starke (Hrsg.): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 7. Auflage, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, Oxford, 121

STARKE, K., FREIBURG, I., (2001):

Grundlagen der Pharmakologie des Nervensystems. In: W. Forth, D. Henschler, W. Rummel, U. Förstermann, K. Starke (Hrsg.): Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 8. Auflage, Urban & Fischer Verlag, 111-146

STRIEBEL, H., W., (2005):

Anästhesie-allgemeiner Teil In: H., W. Striebel, (Hrsg.): Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin: Für Studium und Ausbildung, 6. Auflage, Schattauer Verlag, Stuttgart, 50-51

STRIMBU-GOZARIU, M., GUIRIMAND, F., WILLER, J.C., LE BARS, D., (1993):

A sensitive test for studying the effects of opioids on a C-fibre reflex elicited by a wide range of stimulus intensities in the rat.

Eur. J. Pharmacol. Vol. 237, 197-205

SUZUKI, M., EDMONDS Jr., H.L., TSUEDA, K., MALKANI, A.L., ROBERTS, C.S., (1998):

Effect of ketamine on bispectral index and levels of sedation.

J Clin Monit Comput Vol. 14, 373

SWINDLE, M., (2007):

Spezialized intraoperative monitoring. In: M. Swindle, (Hrsg.): Swine in the Laboratory: Surgery, Anesthesia, Imaging, and Experimental Techniques, 2. Auflage,

CRC Press, Danvers, 45-46

SYMOENS, J., (1970):

Vorbeugen und Heilung von Agressivität und Streß bei Schweinen durch das Neuroleptikum Azaperone.

Dtsch Tierärztl Wochenschr Vol. 77, 144-148

SYMOENS, J., VAN GESTEL, J., MARSBOOM, R., (1973):

Klinische Prüfung eines neuen Sedativums für Schweine, Azaperon.

Tierarztl Umsch Vol. 28, 232-240

TALBOT, J.D., MARRETT, S., EVANS, A.C., MEYER, E., BUSHNELL, M.C., DUNCAN, G.H., (1991):

Multiple representations of pain in human cerebral cortex.
Science Vol. 251, 1355-1358

TANG, A.H., SCHROEDER, L.A., (1973):

Spinal-cord depressant effects of ketamine and etoxadrol in the cat and the rat.
Anesthesiology Vol. 39, 37-43

TAYLOR, J.S., VIERCK, C.J., (2003):

Effects of ketamine on electroencephalographic and autonomic arousal and segmental reflex responses in the cat.
Vet Anaesth Analg Vol. 30, 237-249

THUN, R., SCHWARTZ-PORSCHKE, D., (1994):

Nebennierenrinde. In: F.H. Döcke (Hrsg.), Veterinärmedizinische Endokrinologie, 3. Auflage, Gustav Fischer Verlag, Jena, Stuttgart, Vol. 3, 309-351

THURMON, J.C., NELSON, D.R., CHRISTIE, G.J., (1972):

Ketamine anesthesia in swine.
J. Am. Vet. Med. Assoc. Vol. 160, 1325-1330

TREESE, N., NIEMCZKY, H., REUTHER, P., (1973):

Tierexperimentelle Untersuchungen über die myokardiale und zentralnervös ausgelöste Wirkung von Ketamin auf das Herz-Kreislaufsystem.
Anaesthesist Vol. 22, 117-120

UNGEMACH, F.R., (2006):

Pharmakologie und arzneimittelrechtliche Grundlagen praxisrelevanter Anästhesiemethoden.
11. Bernburger Kolloquium. Sonderheft

UNGEMACH, F.R., HEINRITZI, K., KERSJES, C.M., ERHARDT, W., (1997):

Ban of the use of metomidate (Hypnodil) in swine. Background, consequences and alternatives.
Tierarztl Prax Ausg G Grosstiere Nutztiere Vol. 25, 417-423

UZUN, M., YILDIZ, S., ATALAN, I., KAYA, M., SULU, N., (2003):
Effects of Medetomidine-Ketamine Combination Anaesthesia on Electrocardiographic Findings, Body Temperature, and Heart and Respiratory Rates in Domestic Pigeons.
Turk J Vet Anim Sci Vol. 27, 377-382

VAUGHAN, C.W., CHRISTIE, M.J., (1997):
Presynaptic inhibitory action of opioids on synaptic transmission in the rat periaqueductal grey in vitro.
J. Physiol. (Lond.) Vol. 498, 463-472

VEREECKE, H.E.M., VANLUCHE, A.L., MORTIER, E.P., EVERAERT, K., STRUYS, M.M.R.F., (2006):
The effects of ketamine and rocuronium on the A-Line Auditory Evoked Potential Index, Bispectral Index, and Spectral Entropy Monitor during Steady State propofol and remifentanyl anesthesia.
Anesthesiology Vol. 105, 1122-1134

VOIGT, K., (2001):
Endokrines System. In: R. Klinke, H.-C. Pape, S. Silbernagel (Hrsg.): Lehrbuch der Physiologie, 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 445-485

WALTERS, E.T., (1994):
Injury-related behavior and neuronal plasticity: an evolutionary perspective on sensitization, hyperalgesia, and analgesia.
Int. Rev. Neurobiol. Vol. 36, 325-427

WATANABE, T., MORIMOTO, A., MORIMOTO, K., NAKAMORI, T., MURAKAMI, N., (1991):
ACTH release induced in rats by noradrenaline is mediated by prostaglandin E2.
J. Physiol. (Lond.) Vol. 443, 431-439

WENG, H.R., SCHOUENBORG, J., (1996a):
Cutaneous inhibitory receptive fields of withdrawal reflexes in the decerebrate spinal rat.
J. Physiol. (Lond.) Vol. 493, 253-265

WENG, H.R., SCHOUENBORG, J., (1996b):
Nociceptive inhibition of withdrawal reflex responses increases over time in spinalized rats.
Neuroreport Vol. 7, 1310-1314

WENGER, S., JÄGGIN, N., DOHERR, M., SCHATZMANN, U., (2002):
Die Halothananästhesie zur Kastration des Saugferkels. Machbarkeitsstudie und Kosten-
Nutzen-Analyse.

Tierärztl. Praxis Vol. 30, 164-170

WHIPP, S.C., WOOD, R.L., LYON, N.C., (1970):

Diurnal variation in concentrations of hydrocortisone in plasma of swine.

Am. J. Vet. Res. Vol. 31, 2105-2107

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

Ketamine- its pharmacology and therapeutic uses.

Anesthesiology Vol. 56, 119-136

WILLER, J.C., (1977):

Comparative study of perceived pain and nociceptive flexion reflex in man.

Pain Vol. 3, 69-80

WILLER, J.C., (1983):

Nociceptive flexion reflexes as a tool for pain research in man.

Adv Neurol Vol. 39, 809-827

WILLER, J.C., BOUREAU, F., BERNY, J., (1979):

Nociceptive flexion reflexes elicited by noxious laser radiant heat in man.

Pain Vol. 7, 15-20

WILLER, J.C., DEHNEN, H., CAMBIER, J., (1981):

Stress-induced analgesia in humans: endogenous opioids and naloxone-reversible
depression of pain reflexes.

Science Vol. 212, 689-691

WILLER, J.C., ROBY, A., LE BARS, D., (1984):

Psychophysical and electrophysiological approaches to the pain-relieving effects of
heterotopic nociceptive stimuli.

Brain Vol. 107, 1095-1112

WILLER, J. C., BARRANQUERO, A., KAHN, M. F., SALLIERE, D. WILLER, J.C., (1987):

Pain in sciatica depresses lower limb nociceptive reflexes to sural nerve stimulation.

J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. Vol. 50, 1-5

WILLIS, W.D., (1989):

The origin and destination of pathways involved in pain transmission. In: P.D. Wall, R. Melzack (Hrsg.), Textbook of Pain, 2. Auflage, Churchill Livingstone, Edinburgh, 112-127

WILLIS, W.D., (1999):

Dorsal root potentials and dorsal root reflexes: a double-edged sword.
Exp Brain Res Vol. 124, 395-421

WILLIS, W.D., COGGESHALL, R.E., (1991):

Sensory mechanism of the spinal cord, 1. Auflage, Plenum Press, New York

WINTERS, W.D., FERRAR-ALLADO, T., GUZMAN-FLORES, C., ALCARAZ, M., (1972):

The cataleptic state induced by ketamine: a review of the neuropharmacology of anesthesia.
Neuropharmacology Vol. 11, 303-315

WOOLF, C.J., WALL, P.D., (1986):

Relative effectiveness of C primary afferent fibers of different origins in evoking a prolonged facilitation of the flexor reflex in the rat.
J. Neurosci. Vol.6, 1433-1442

WRIGHT, M., (1982):

Pharmacologic effects of ketamine and its use in veterinary medicine.
J. Am. Vet. Med. Assoc. Vol. 1810, 1462-1471

WU, C.C., MOK, M.S., LIN, C.S., HAN, S.R., (2001):

EEG-bispectral index changes with ketamine versus thiamylal induction of anesthesia.
Acta Anaesthesiol Sin. Vol. 39, 11-15

ZAKI, P.A., BILSKY, E.J., VANDERAH, T.W., LAI, J., EVANS, C.J., PORRECA, F., (1996):

Opioid receptor types and subtypes: the delta receptor as a model.
Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. Vol. 36, 379-401

ZANKL, A., (2007):

Untersuchungen zur Wirksamkeit und Gewebeerträglichkeit von Lokalanästhetika bei der Kastration männlicher Saugferkel.
Diss.-Schr. LMU München

ZHANG, K.M., WANG, X.M., MOKHA, S.S., (1996):

Opioids modulate N-methyl-D-aspartic acid (NMDA)-evoked responses of neurons in the superficial and deeper dorsal horn of the medulla (trigeminal nucleus caudalis).

Brain Res Rev Vol. 719, 229-233

ZIEGLGÄNSBERGER, W., (1986):

Central control of nozizeption. In: V.B. Mountcastle, F.E. Bloom, S.R. Gelger (Hrsg.): Handbook of physiology - The nervous systems IV, 1. Auflage,

Williams and Wilkinson, Baltimore, 581-645

ZIMMER, A., BUSCH, U., ROTH, W., SCHMID, J., (1980):

Pharmacokinetics of hydrocortisone-17a-butyrate, hydrocortisone and triamcinolone acetonide in the minipig.

Aktuelle Derm (Suppl 1) Vol. 6, 19-25

ZIMMERMANN, M., (1986):

Behavioural investigation of pain in animals. In: I.J.H. Duncan, Y. Molony (Hrsg.): Assessing Pain in Farm Animals.

Office for Official Publications of the European Communities, Bruxelles, 16-29

ZÖLS, S., RITZMANN, M., HEINRITZI, K., (2006b):

Einsatz einer Lokalanästhesie bei der Kastration von Ferkeln.

Tierärztl Prax Ausg G Grosstiere Nutztiere Vol.34, 103-106

ZUKIN, R.S., EGHBALI, M., OLIVE, D., UNTERWALD, E.M., TEMPEL, A., (1988):

Characterization and visualization of rat and guinea pig brain kappa opioid receptors: evidence for kappa 1 and kappa 2 opioid receptors.

Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. Vol. 85, 4061-4065

Gesetze und Verordnungen

Tierschutzgesetz (TierSchG) Abs.1, Satz 2, in der Fassung vom 18. Mai 2006 (BGBl. I S. 1206, 1313), zuletzt geändert durch das Gesetz vom 15. Juli 2009 (BGBl. I S. 1950)

Verordnung der Europäische Union Nr. 2377/90, 1990. (Verordnung (EWG) Nr. 2377/90) des Rates vom 26. Juni 1990 zur Schaffung eines Gemeinschaftsverfahrens für die Festsetzung von Höchstmengen für Tierarzneimittelrückstände in Nahrungsmitteln tierischen Ursprungs
Letzte Aktualisierung: Verordnung (EG) Nr. 77/2002 des Rates vom 17. Januar 2002.
Amtsblatt der EG Nr. L 165/6

10 Publikationen

Quantitative assessment of ketamine-azaperone anaesthesia in pigs by nociceptive RIII-reflex.

20th International Pig Veterinary Society Congress.

Southern Africa, 22.06.-26.06.2008

Proceedings 20th International Pig Veterinary Society Congress

Durban, South Africa: Hein Jonker Media Management, 2008. - S. 239

ISBN:978-0-620-41363-3

11 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. K.H. Lahrmann für die Überlassung dieses tierschutzrelevanten Themas sowie die stets gewährte konstruktive Hilfe und die fachliche Unterstützung während der Durchführung der Arbeit einschließlich der Operation der Patienten.

Weiterhin möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Rehberg-Klug von der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin der Charité Berlin (HU-Berlin) herzlich danken für die wissenschaftliche Unterstützung in fachlicher wie auch technischer Hinsicht, ohne die dieses Gemeinschaftsprojekt nicht möglich gewesen wäre.

Herrn Dr. med. J. Baars von der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin der Charité Berlin (HU-Berlin) danke ich für die messtechnische Einführung und die praktische Anleitung der messtechnischen Datenerfassung, die computergestützte Weiterleitung, Verarbeitung und die statistische Auswertung der Daten. Ohne seine ständige Überwachung der Aufzeichnungsgeräte vor, während und nach der Operation wäre die praktische Durchführung dieses Versuches nicht möglich gewesen.

Der medizinisch technischen Assistentin Frau Gamalski danke ich für die unermüdliche Assistenz während der Operation, für die Blutprobenentnahme, -aufbereitung und deren Asservation.

Ausserdem danke ich dem Tierpfleger Herrn Schönfeld für die tatkräftige Unterstützung an den Versuchstagen.

Herrn Prof. Dr. Dr. Pragst vom Institut für Rechtsmedizin der Charité – Universitätsmedizin (HU-Berlin) möchte ich an dieser Stelle beonders herzlich danken für die kostenfreie Analyse der Blutproben auf Azaperon, Ketamin, Norketamin und Kortisol.

Zum Schluss danke ich meiner Familie, dass sie mich in allen meinen Bestrebungen unterstützt hat, ohne die der Abschluss des Studiums und der Promotion nicht möglich gewesen wäre.

Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation nur unter Zuhilfenahme der angegebenen Literatur eigenständig erstellt habe.

Berlin, den 09.03.2010

Ulf Rintisch