

Intravenöse Lidokain-Infusion bei der Kombinationsnarkose in der Bauchhöhlenchirurgie: Hintergrund und klinische Erfahrungen

Bernd Driessen

Department of Clinical Studies-New Bolton Center, School of Veterinary Medicine, University of Pennsylvania, USA

Zusammenfassung

Die Narkose mit volatilen Inhalationsanästhetika gestaltet sich auf Grund der Herz-Kreislauf- und atemdepressiven Wirkungen dieser Narkotika besonders beim schwerkranken und hämodynamisch instabilen Patienten als schwierig und ist oft von Komplikationen begleitet. Dies gilt insbesondere für Pferde mit Kolikbeschwerden, die häufig an weitreichenden systemischen Funktionsstörungen leiden und notfallmäßig einer Bauchoperation unterzogen werden müssen, um ein Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern. Untersuchungen bei Equiden haben vor kurzem gezeigt, dass Lidokain nach systemischer Verabreichung analgetisch wirksam ist und als Dauertropf im Rahmen einer Kombinationsnarkose infundiert die für ein adäquates Narkosestadium notwendige Dosis von Inhalationsnarkotika dosisabhängig um 20-70 % reduziert, ohne selbst das Herz-Kreislauf-System negativ zu beeinflussen oder andere klinisch relevante Nebenwirkungen zu zeigen. Damit kann eine Lidokain-Infusion entscheidend zur Verbesserung der hämodynamischen Situation des Patienten beitragen und das Risiko für perioperative Komplikationen reduzieren. Im folgenden werden das Konzept der „balanzierten“ Anästhesie sowie Vorzüge, Wirkmechanismus, mögliche Probleme und Risiken der perioperativen Lidokain-Infusion erläutert und erste vielversprechende klinische Erfahrungen mit dieser Kombinationsnarkose bei Kolikpatienten vorgestellt.

Schlüsselwörter: Kombinationsnarkose, balanzierte Anästhesie, Lidokain-Infusion, Bauchhöhlenchirurgie, Pferd

Intravenous lidocaine infusion in balanced anaesthesia for abdominal surgery: update and clinical experiences

Inhalation anaesthesia carries a risk for major perioperative complications, mostly in the severely sick and hemodynamically unstable patient, due to the well known cardiovascular and respiratory depressant effects of volatile anaesthetic agents. In the equine species, this applies particularly to horses with colic symptoms which often suffer from severe cardiopulmonary dysfunctions as well as disturbances in water, acid-base, and electrolyte homeostasis that may rapidly progress to irreversible tissue damage and cell death and thus require immediate abdominal surgery. While the conscious horse may at least initially be able to compensate for some of the cardiovascular effects of the underlying pathological processes, the anaesthetised patient fails to do so largely due to the inhalant anaesthetics suppressing compensatory responses of the animal in a dose-dependent fashion. To overcome these problems the concept of balanced anaesthesia has been developed which entails the combination of a low dosed volatile anaesthetic with potent analgesics (mostly opioids) that have less cardiovascular depressant effects. While successfully established in human and small animal anaesthesia practice for many years, the introduction of balanced anaesthesia in the equine has largely been hampered by the lack of suitable analgesic agents, especially for the horse with systemic disease. First, opioids do not seem to exhibit a MAC-sparing effect in the equine because they elicit central excitation, i.e. they do not consistently reduce the requirement for volatile anaesthetics. Secondly, although α_2 -adrenergic agonists are potent analgesics with proven MAC-sparing effects they significantly impair hemodynamic function and are therefore not considered suitable for constant rate infusion in the critically sick patient. A recently described balanced anaesthetic regimen that includes systemic administration of lidocaine appears to provide for the first time an alternative to traditional inhalation anaesthesia for the systemically sick equine patient. Lidocaine, when given intravenously to horses in boluses of 2.5-5 mg/kg followed by constant rate infusion at 50-100 mg/kg/min, has been shown to exhibit analgesia and dose-dependent MAC-sparing effects ranging from 20-70 % without causing significant cardiovascular or other appreciable side effects. The rationale for balanced anaesthesia plus currently available information regarding the advantages, mechanism of action, concerns and potential risks associated with intravenous lidocaine infusion during inhalation anaesthesia in the horse are summarised. Preliminary but promising clinical experiences supporting the use of lidocaine infusion in anaesthetised colic horses are presented.

Keywords: Balanced anaesthesia, lidocaine infusion, abdominal surgery, horse

Einleitung

In der Bauchchirurgie wird beim Pferd in aller Regel der ventrale Zugang zur Bauchhöhle bevorzugt, da er die Inaugenscheinnahme und Palpation der abdominalen Organe und Vorlagerung von Darmabschnitten und anderen Organen aus dem Bauchraum erleichtert (Ducharme 2002). Bauch-

höhleneingriffe verlangen daher gewöhnlich, dass das Pferd einer Allgemeinnarkose in Rückenlage unterzogen wird, welche jedoch stärker als die Seitenlage zu einer Einschränkung von Herz-Kreislauf- und Atmungsfunktionen führt. Dies gilt umso mehr, wenn primär volatile Inhalationsanästhetika (z.B. Halothan, Isofluran, Sevofluran) zur Aufrechterhaltung der Allgemeinnarkose verwendet werden.

Die Indikationen für eine Laparotomie beim Pferd sind vielfältig und schließen neben gastroenteralen Erkrankungen auch pathologische Veränderungen an Leber, Milz, Mesenterium und Mesenteriallymphknoten sowie Organen des Urogenital-Traktes ein (Adams und Sojka 1999). Die weitaus größte Patientengruppe, die einem Baucheingriff unterzogen werden muss, sind allerdings Pferde mit Koliksymptomen. Gastrointestinale Dysfunktionen erfordern, wenn sie nicht auf konservative Therapie ansprechen, früher oder später eine Laparotomie zwecks ultimativer Diagnosefindung und chirurgischer Behandlung. Nur wenige Kolikpatienten, die operiert werden müssen, zeigen keine oder nur minimale Beeinträchtigungen ihres Allgemeinbefindens (Gleed 2002). Meist handelt es sich dabei um Tiere mit chronischen oder rezidivierenden Koliksymptomen. Die meisten Pferde mit Kolikbeschwerden, die notfallmäßig versorgt werden müssen, leiden jedoch an schwerwiegenden Symptomen mit weitreichenden Funktionsstörungen nicht nur des Herz-Kreislauf- und Atmungssystems, sondern auch des Wasser-, Säure-Basen- und Elektrolythaushaltes. Diese Störungen mögen schließlich zu einer irreversiblen Schädigung des Organ- und Zellstoffwechsels führen, insbesondere wenn sie durch Gabe von Sedativa und Anästhetika noch weiter verstärkt werden. Es wird daher gewöhnlich empfohlen, Patienten in solchen Situationen zunächst hämodynamisch zu stabilisieren bevor eine Allgemeinnarkose eingeleitet wird (Divers 2002a,b). Bei vielen Kolikern schreitet der pathologische Prozess an den Bauchorganen allerdings so schnell voran und nimmt die Intensität der Schmerzen so stark zu, dass es häufig sehr schwierig oder gar unmöglich ist, den Effekt stabilisierender Maßnahmen (Schmerztherapie, Flüssigkeitsinfusionen, Sauerstoff- und Elektrolytsupplementierung, etc.) abzuwarten, ohne das Risiko einer irreversiblen Schädigung des Darmtraktes oder anderer Organe in Kauf zu nehmen. Auch halten oft die eingeleiteten Maßnahmen mit der schnell voranschreitenden Verschlechterung des Allgemeinzustandes nicht mehr Schritt. Insbesondere in diesen Fällen sollte es das Ziel der anästhesiologischen Versorgung sein, die Dosierung der für ihre Herzkreislauf- und atemdepressiven Wirkungen wohl bekannten Sedativa (v.a. α_2 -Agonisten wie Xylazin, Detomidin, Medetomidin, Romifidid) und Anästhetika so gering wie möglich zu wählen, was sich jedoch angesichts der meist starken Schmerzen bei chirurgischen Kolikpatienten nicht selten recht schwierig gestaltet.

Auswirkungen der pathologischen Vorgänge und volatilen Inhalationsnarkotika auf das Herz-Kreislauf-System beim Kolikpatienten

Aufgasung von Darmabschnitten, die beim Kolikpatienten sehr häufig beobachtet wird, reicht meist bereits aus, um den venösen Blutrückfluss zum Herzen und damit die Organdurchblutung im Körper deutlich zu reduzieren (Gleed 2002). Gleichzeitig führen selbst unkomplizierte Verlegungen des Darmes zu einer raschen Sekretion großer Flüssigkeitsmengen ins Darmlumen und damit zu einer Hypovolämie des Patienten. Liegt gar eine Strangulation oder Thromboembolie in den betroffenen Darmabschnitten vor, tritt eine rasche Ischämie der betroffenen Regionen mit zunehmendem Untergang der Darmschleimhaut auf, was den Flüssigkeitsaustritt ins Darmlumen und damit die Hypovolämie weiter beschleunigt

und die Absorption von Endo- und Enterotoxinen begünstigt. Gleichzeitig wird eine Entzündungskaskade in Gang gesetzt, die mit der Freisetzung hochpotenter vasoaktiver Mediatoren einhergeht, welche zu einer anhaltenden peripheren Vasodilatation, damit peripherem Blutversacken und schließlich Minderperfusion anderer vitaler Organe (z.B. Leber, Nieren) führen. Der wache Patient vermag bis zu einem gewissen Grad und über eine begrenzte Zeit die kardiovaskulären Auswirkungen dieser pathologischen Vorgänge durch Anstieg der Herzfrequenz und Vasokonstriktion in peripheren Gefäßbetten sowie Freisetzung vasokonstriktiver Hormone (Adrenalin, Vasopressin, Angiotensin) zu kompensieren. Anästhetika, und hier besonders die volatilen Inhalationsnarkotika, hemmen jedoch sehr effektiv und dosisabhängig solche Kompensationsmechanismen (Steffey 1996, 2000). Dank ihrer vasodilatatorischen Eigenschaften reduzieren sie zudem den ohnehin schlechten Blutdruck weiter und führen somit zu einer rasch fortschreitenden Verschlechterung der Organdurchblutung und einer Verschlimmerung des anaeroben Zellstoffwechsels, was zu postoperativen Komplikationen und schließlich allgemeinem Herz-Kreislauf-Kollaps (Schock) und/oder multiplem Organversagen führen kann.

Konzept der Kombinationsnarkose (Balanzierte Anästhesie)

Um den negativen Herz-Kreislauf-Wirkungen volatiler Inhalationsanästhetika bei hämodynamisch instabilen Patienten weitestgehend aus dem Weg gehen zu können, wurde vor Jahren in der Humanmedizin das Konzept der Kombinationsnarkose („Balanced anaesthesia“) eingeführt. Hierbei werden niedrig dosierte Inhalationsanästhetika gewöhnlich mit starken, aber das Herz-Kreislauf-System relativ wenig beeinträchtigenden Analgetika (v.a. Opioide) zusammen verabreicht und eventuell mit regionalen Anästhesietechniken (z.B. Epiduralanästhesie/-analgesie, Leitungs- oder Infiltrationsanästhesien) supplementiert (Bailey 2000). Vor allem die Opioidkomponente (meist kurz wirksame, aber sehr starke Opioide wie Fentanyl, Alfentanil, Sufentanil oder Remifentanil, die während der Narkose infundiert werden) erlaubt eine signifikante Dosisreduzierung des Inhalationsnarkotikums. Man spricht auch vom sog. MAK-sparenden Effekt der Opioide. Dabei ist der MAK-Wert (MAK = minimale alveoläre Konzentration) als die alveoläre Konzentration eines Inhalationsanästhetikums definiert, die bei 50 % der untersuchten Subjekte eine zielgerichtete Bewegung als Antwort auf einen supramaximalen Schmerzstimulus (z.B. Hautinzision) unterdrückt (Merkel und Eger 1963). Die alveoläre Konzentration des Inhalationsnarkotikums wird im ausgeatmeten Gasgemisch am Ende der Expiration bestimmt. Während der MAK-Wert eine für jedes Inhalationsnarkotikum und jede Spezies spezifische Größe darstellt, ist der anästhetische Effekt eines jeden Inhalationsanästhetikum bei 1 MAK der gleiche und unabhängig vom einzelnen Wirkstoff. Das bedeutet, dass alle Inhalationsanästhetika in einer Dosis von 1 MAK äquipotent sind. Daher werden in vergleichenden Untersuchungen mehrerer Inhalationsnarkotika Dosierungen nicht in absoluten Größen (Vol.-%), sondern in relativen Einheiten (Mehrfaches des MAK-Wertes) angegeben (Tabelle 1).

Balanzierte Anästhesietechniken wie sie in der Humanmedizin angewandt werden, haben sich mittlerweile mit Erfolg auch

Tab 1 Messungen bei 50 Pferden (16 Vollblüter, 4 Traber, 9 Quarterhorse-Pferde, 5 Araber-Pferde, 10 Warmblut-Pferde, 3 Kaltblüter, 1 Painthorse-Pferd, 1 Pony, und 1 amerikanisches Mini-pferd), die für eine Laparotomie anästhesiert wurden. Pferde in Gruppe A (15 m, 10 w) wurden nach i.v. Prämedikation mit Xylazin $0,35 \pm 0,03$ mg/kg und Butorphanol $0,02 \pm 0,00$ mg/kg mit Guaifenesin $27,8 \pm 2,4$ mg/kg i.v. oder Diazepam $0,09 \pm 0,01$ mg/kg i.v. plus Ketamin $2,47 \pm 0,05$ mg/kg i.v. und Thiopental $1,81 \pm 1,12$ mg/kg i.v. anästhesiert und die Narkose danach mit Inhalation von Isofluran und O_2 aufrechterhalten. Pferde in Gruppe B (16 m, 9 w) wurden zunächst anästhesiert (i.v. Prämedikation mit Xylazin $0,15 \pm 0,03$ mg/kg und Butorphanol $0,02 \pm 0,00$ mg/kg; i.v. Narkoseeinleitung mit Guaifenesin $38,6 \pm 2,9$ mg/kg und/oder Diazepam $0,11 \pm 0,00$ mg/kg plus Ketamin $1,97 \pm 0,10$ mg/kg; Aufrechterhaltung der Narkose mittels Inhalation von entweder Isofluran oder Sevofluran und O_2) und erhielten dann einen Bolus von $1,5$ mg/kg Lidokain 30 min nach Einleitung der Narkose, gefolgt von einer Lidokain-Dauerinfusion ($30 \mu\text{g/kg/min}$). Pferde in beiden Gruppen wurden mechanisch beatmet. Die am Ende der Expiration im ausgeatmeten Gasgemisch gemessene Konzentration des jeweiligen Inhalationsnarkotikums wurde über den Zeitraum nach der Lidokain-Bolusinjektion bis zum Ende der Narkose gemittelt und als ein Mehrfaches des für das jeweilige Anästhetikum bekannten minimal alveolären Konzentration (MAK) beim Pferd (d.h., MAK Isofluran = $1,3$ Vol.-%; MAK Sevofluran = $2,3$ Vol.-%) angegeben. Aufgelistet sind ebenfalls die durchschnittliche Atemfrequenz (AF), Herzfrequenz (HF), systolischer (SAB), diastolischer (DAB), und mittlerer arterieller Blutdruck (MAB), die durchschnittliche Infusionsrate der verabreichten Vollelektrolyt- (Normosol®) und Dobutamin- Lösungen, sowie die durchschnittliche Narkosedauer und die Zeit bis zum Aufstehen der Pferde (Aufwachphase). Alle gemessenen Parameter sind als Mittelwerte \pm Standardabweichung (SD) angegeben. Alle Werte beziehen sich auf den Zeitraum von der 30. Minute nach Einleitung der Narkose bis zum Verbringen der Tiere in die Aufwachbox. Die in den Gruppen A und B ermittelten Werte wurden mittels t-Test und im Fall von wiederholten Messungen mittels ANOVA (Analysis of variance) für wiederholte Messungen verglichen, wobei ein P-Wert $< 0,05$ (*) signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen anzeigt.

Measurements in 50 horses (16 Thoroughbred, 4 Standardbred, 9 Quarter horses, 5 Arabians, 10 Warmblood horses, 3 Draft horses, 1 Paint horse, 1 Pony, and 1 American Miniature horse) that were anaesthetised for exploratory laparotomy. Horses in group A (15 ♂, 10 ♀) were premedicated with IV xylazine 0.35 ± 0.03 mg/kg and butorphanol 0.02 ± 0.00 mg/kg, then anaesthetised with IV guaifenesin 27.8 ± 2.4 mg/kg or diazepam 0.09 ± 0.01 mg/kg plus IV ketamine 2.47 ± 0.05 mg/kg and thiopental 1.81 ± 1.12 mg/kg, and anaesthesia maintained by inhalation of isoflurane in O_2 . Horses in group B (16 ♂, 9 ♀) were anaesthetised (premedication with IV xylazine 0.15 ± 0.03 mg/kg and butorphanol 0.02 ± 0.00 mg/kg; induction of anaesthesia with IV guaifenesin 38.6 ± 2.9 mg/kg and/or IV diazepam 0.11 ± 0.00 mg/kg plus ketamine 1.97 ± 0.10 mg/kg; maintenance of anaesthesia by inhalation of either isoflurane or sevoflurane in O_2) and then received an IV bolus of lidocaine 1.5 mg/kg 30 min post induction of anaesthesia followed by a constant rate infusion of lidocaine ($30 \mu\text{g/kg/min}$). Horses in both groups were mechanically ventilated. The end-tidal concentration of the inhalant agent that was continuously measured in the expired gas mixture was averaged over the time period from bolus injection of lidocaine to the end of the anaesthetic period and is given in multiples of the known minimal alveolar concentration (MAC) of the specific agent in horses (i.e., MAC for isoflurane = 1.3 vol. %; MAC for sevoflurane = 2.3 vol. %). Listed are also the average respiratory rate (AF), heart rate (HF), systolic (SAB), diastolic (DAB), and mean arterial blood pressures (MAB), the average infusion rate of the IV administered crystalloid (Normosol®) and dobutamine solutions, as well as the average duration of the anaesthetic period and time to recovery (standing). All data are presented as means \pm SD. Average values apply to the time period from 30 min post induction of anaesthe-

sia to arrival of the patient in the recovery stall. Data from groups A and B were compared using a t-test and, where appropriate, an ANOVA for repeated measures. $P < 0.05$ () indicates significant differences between groups.*

Parameter	Gruppe	n	Mittelwert \pm SD
Alter (Jahre)	A	25	$9,7 \pm 1,3$
	B	25	$9,3 \pm 1,4$
Körpergewicht (kg)	A	25	505 ± 26
	B	25	502 ± 14
Inhalationsnarkotikum-Dosis (MAK)	A	25	$1,18 \pm 0,08$
	B	25	$0,94 \pm 0,02^*$
	• Isofluran	15	$0,97 \pm 0,03^*$
	• Sevofluran	11	$0,85 \pm 0,08^*$
AF (min^{-1})	A	25	6 ± 0
	B	25	6 ± 0
HF (min^{-1})	A	25	41 ± 2
	B	25	40 ± 1
SAB (mm Hg)	A	25	110 ± 2
	B	25	112 ± 1
DAB (mmHg)	A	25	62 ± 2
	B	25	64 ± 2
MAB (mmHg)	A	25	78 ± 2
	B	25	80 ± 1
Flüssigkeits-Infusionsrate (ml/kg_h)	A	25	$8,7 \pm 0,8$
	B	25	$11,5 \pm 1,0$
Dobutamin-Infusionsrate (mg/kg_min)	A	21	$0,55 \pm 0,05$
	B	22	$0,38 \pm 0,07^*$
Narkosedauer (min)	A	25	174 ± 11
	B	25	175 ± 16
Dauer der Aufwachphase (min)	A	25	54 ± 5
	B	25	64 ± 7

in der Kleintieranästhesie etabliert (Ilkiw 1999). Anders als bei Mensch und Kleintier, gestaltet sich beim Pferd die Anwendung der Kombinationsnarkose mit Opioiden aus mehreren Gründen schwieriger. Zum einen konnte in Untersuchungen an Equiden kein eindeutig MAK-sparender Effekt systemisch verabreichter Opiode nachgewiesen werden (Bennett und Steffey 2002). Zum anderen wurden meist nur in intravenösen (i.v.) Dosen jenseits der klinisch üblichen Dosierungen reproduzierbare analgetische Wirkungen beim Pferd festgestellt (z.B. Morphin $0,7$ mg/kg; L-Methadon $0,2$ mg/kg; Butorphanol $0,1$ mg/kg; Bennett und Steffey 2002; Malone und Graham 2002). Verabreichung von Opioiden in so hohen Dosen ruft beim Pferd in der Regel starke zentrale exzitatorische Erscheinungen hervor, weshalb empfohlen wird, diese Mittel nur in Kombination mit starken Sedativa (i.d.R. α_2 -Agonisten oder Phenothiazine [z.B. Azepromazin]) zu verabreichen. Wie eine Untersuchung an Kolikpatienten zeigte, kann jedoch selbst die Schmerztherapie mit hoch dosierten Opioiden (z.B. Butorphanol $0,1$ mg/kg) analgetisch unzureichend sein (Jöchle et al. 1989). Auch scheinen von Opioiden (z.B. Morphin, Butorphanol, Nalbuphin) in klinisch relevanten Dosierungen beim Pferd keine synergistischen oder additiven analgetischen Wirkungen auszugehen, wenn sie mit α_2 -Agonisten kombiniert werden, obgleich sie deren sedativen Effekte nachweislich synergistisch verstärken können (Bennett und Steffey 2002). Schließlich besitzen Opiode obstipative Wirkungen, die einen postoperativen Ileus verlängern können, was gerade beim Kolikpatienten unerwünscht ist (Malone und Graham 2002).

Alpha₂-Agonisten, obgleich sehr potente Analgetika mit signifikantem MAK-sparenden Effekt (Bettschart-Wolfensberger et al. 2001; Bennett et al. 2004; Kuhn et al. 2004; siehe auch Daunt und Steffey 2002), sind auf Grund ihrer das Herz-Minuten-Volumen reduzierenden und vasokonstriktiven Nebenwirkungen (Gross 2001; Malone und Graham 2002) zur Dauerinfusion für die Kombinationsnarkose bei schwerkranken Tieren mit vielfachen systemischen Funktionsstörungen und instabiler Hämodynamik ungeeignet. Dies gilt besonders für Kolikpatienten, bei denen ein Dauertropf mit α₂-Agonisten nicht nur die ohnehin gestörte Durchblutung der Magen-Darm-Gewebe weiter beeinträchtigen kann, sondern auch die gastro-intestinale myoelektrische Aktivität, sprich Motilität, des Magen-Darm-Trakts hemmt (Merritt et al. 1989; Sasasi et al. 2000; siehe auch Malone und Graham 2002, Daunt und Steffey 2002).

Der analgetischen Wirksamkeit von Ketamin wird seit mehreren Jahren zunehmend Aufmerksamkeit geschenkt, v.a. im Hinblick auf seine schmerzhemmende Wirkung in der postoperativen Phase (Schmid et al. 1999) und bei chronifizierten sowie neuropathischen Schmerzprozessen (Hocking et al. 2003). Wie Muir und Sams (1992) am Pferd zeigen konnten, vermag eine Infusion mit Ketamin dosis-abhängig den MAK-Wert für Halothan um bis zu 37 % zu reduzieren, ohne dass negative Herz-Kreislauf-Wirkungen beobachtet wurden. Allerdings zeigen Pferde nach Ketamininfusionen nicht selten stärkere Erregungserscheinungen in der Aufwachphase, die unerwünscht sind und postoperative Gaben von Sedativa (v.a. α₂-Agonisten oder Phenothiazine) erfordern. Kürzlich veröffentlichte klinische Studien beim Menschen sind widersprüchlich was die Effizienz von Ketamin bei viszeralen Schmerzen anbelangt (Kuiken et al. 2004; Strigo et al. 2005). Dagegen ist die reproduzierbar gute analgetische Wirksamkeit von systemischen Lokalanästhetika beim Kolikpatienten seit langem bekannt (MacKellar 1967). Dennoch hat erst die Einführung einer Kombinationsanästhesie mit systemisch verabreichtem Lidokain eine zukunftssträchtige Alternative zur reinen Inhalationsnarkose für das kritisch kranke Pferd aufgezeigt.

Lidokain-Infusion für die Kombinationsnarkose mit volatilen Inhalationsnarkotika

Doherty und Frazier (1998) haben erstmalig gezeigt, dass systemische Verabreichung von Lidokain bei Equiden den MAK-Wert signifikant reduziert. Diese Beobachtung war nicht gänzlich überraschend. Perioperative i.v. Gaben von Lidokain als Supplement zur Allgemeinnarkose mit Inhalationsanästhetika wurden in der Humananästhesie bereits vor fünf Jahrzehnten untersucht (De Clive-Lowe et al. 1954; Steinhaus und Howland 1958; Phillips et al. 1960). Diese Erfahrungen und nachfolgende Studien bei verschiedenen Tierspezies einschließlich Ratten (DiFazio et al. 1976), Hunden (Himes et al. 1977, 1979; Muir et al. 2003, Valverde et al. 2004), Katzen (Pypendop und Ilkiw 2005) und Ziegen (Redua et al. 2004) bestätigen, dass i.v. infundiertes Lidokain generell einen MAK-sparenden Effekt von 25 bis 40 % und eine in die postoperative Phase anhaltende analgetische Wirkung besitzt. Überdies wurden weder beim Menschen noch bei den meisten untersuchten Tierspezies (mit Ausnahme vielleicht von Katzen [Pypendop und Ilkiw 2004]) klinisch relevante kardiovaskuläre oder zentralnervöse Nebenwirkungen beobachtet.

Mit dem Aufkommen der analgetisch wesentlich stärkeren Opiode Anfang der siebziger Jahre trat in der Humananästhesie die systemische Verabreichung von Lidokain zunehmend in den Hintergrund und wurde erst kürzlich auf Grund seiner prokinetischen Effekte am Darm (Groudine et al. 1998; Rimbäck et al. 1990), seiner antiinflammatorischen (Sinclair et al. 1993; Lahav et al. 2002; deKlaver et al. 2003; Lan et al. 2005) und seiner analgetischen Wirkungen bei bestimmten neuropathischen Schmerzphänomenen (Attal et al. 2000; Wallace et al. 2000; Wu et al. 2002; siehe auch Edwards 1999) wiederentdeckt.

MAK-sparender Effekt von Lidokain bei Equiden

In ihrer Studie an Ponys demonstrierten Doherty und Frazier (1998), dass eine einmalige Bolusinjektion von Lidokain (2,5 resp. 5,0 mg/kg) gefolgt von einer Dauerinfusion (50 resp. 100 µg/kg/min) die zur Unterdrückung einer Schmerzantwort notwendigen Halothandosis je nach erreichten Serumkonzentrationen um durchschnittlich 20-70 % reduziert. Die gemessenen Lidokainkonzentrationen im Serum schwankten zwischen 1-4 und 3-7 µg/ml, je nachdem ob die niedrigere oder höhere Lidokain-Dosis verabreicht wurde. Bei Serumspiegeln von 2,1-3,5 µg/ml betrug der MAK-sparende Effekt 30-50 %, bei Spiegeln von 5-7 mg/ml betrug er 50-70 %. Eine rasche Bolusinjektion der höheren Lidokaindosis (5 mg/kg) während relativ tiefer Halothannarkose löste einen deutlichen Blutdruckabfall hervor, weshalb die Autoren der Studie empfehlen, den Lidokain-Bolus über mehrere Minuten zu applizieren und die Dosis (Konzentration) des Inhalationsanästhetikums umgehend zu reduzieren.

Dzikiti et al. (2003) untersuchten den Einfluss von Lidokain (Bolusinjektion von 2,5 mg/kg über 10 min gefolgt von einer Dauerinfusion von 50 µg/kg/min) im Vergleich zu physiologischer Kochsalzlösung auf die Isoflurandosis bei systemisch gesunden Pferden (ASA Klassifizierung I oder II), die einer Inhalationsnarkose für Routineoperationen unterzogen wurden. Die Autoren stellten fest, dass in der Lidokain-Gruppe die für ein chirurgisches Narkosestadium notwendige Isoflurandosis im Mittel um 25 % niedriger war. Die gemessenen Lidokain-Spiegel im Plasma lagen zwischen 2,1 und 4,2 µg/ml. Die Autoren beobachteten keine negativen Auswirkungen der i.v. Lidokain-Infusion auf hämodynamische und Blutgasparameter oder Stresshormonspiegel.

Wirkmechanismus von Lidokain als Analgetikum

Der dem analgetischen Effekt zu Grunde liegende Wirkmechanismus von Lidokain ist nachwievor nicht vollständig aufgeklärt. Es liegt aber nahe, dass neben der an peripheren Nerven auftretenden Blockade von spannungsabhängigen Na⁺-Kanälen (charakteristisch für seine lokalanästhetische Wirkung) spinale, aber auch supraspinale Mechanismen involviert sind. Frühere elektrophysiologische Untersuchungen an der Ratte (Woolf und Wiesenfeld-Hallin 1985) haben gezeigt, dass i.v. verabreichtes Lidokain insbesondere auf Rückenmarksebene durch seine Blockade von Na⁺-Kanälen polysynaptische Reflexantworten auf durch thermische und chemische Noxen ausgelöste Schmerzimpulse unterdrückt. Interessanterweise ist dieser Mechanismus dem der Opiode sehr

ähnlich. Weiterhin konnte vor kurzem an Ratten gezeigt werden, dass systemisch verabreichtes Lidokain am lumbosakralen Rückenmark zielgerichtet und dosisabhängig die Weiterleitung nozizeptiver Impulse und damit die Auslösung von Schmerzreflexen hemmt, die durch Dehnungsstimuli im Kolon und Rektum provoziert werden (Ness 2000). Diese Befunde untermauern die Effizienz von Lokalanästhetika bei der Therapie viszeraler Schmerzen und den Stellenwert von Lidokain für die Kombinationsnarkose bei Bauchhöhleneingriffen. Dem entspricht auch die Beobachtung des Autors, dass i.v. Lidokain-Infusionen bei laparoskopischen Ovariektomien am stehenden Pferd eine sehr gute analgetische Wirksamkeit besitzen, besser noch als die von systemisch gegebenen α_2 -Agonisten.

Einfluss der Inhalationsnarkose auf die Pharmakokinetik von Lidokain

Da bei Pferden wie anderen Spezies die Plasmahalbwertszeit mit etwa 0,7-1,5 Stunden recht kurz ist und ein Großteil der i.v. verabreichten Lidokain-Dosis bereits bei erstmaliger Leberpassage verstoffwechselt und dann seine Metaboliten über die Nieren ausgeschieden werden (Rowland et al. 1971; De Jong et al. 1972; Wilcke et al. 1983; Engelking et al. 1987; Kristinsson et al. 1996; Orszulak-Michalak et al. 2002), muss Lidokain während der Kombinationsnarkose in Form einer Dauerinfusion verabreicht werden, um adäquate Plasmaspiegel langfristig aufrechtzuerhalten. Während beim Hund Inhalationsnarkotika keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Lidokain zu haben scheinen (Rick et al. 1981), trifft dies beim Pferd scheinbar nicht zu. Eine Untersuchung von Feary et al. (2003, 2005) an wachen und an mit Sevofluran anästhesierten gesunden Pferden, die einen i.v. Lidokain-Bolus von 1,3 mg/kg über 15 min gefolgt von einer 90-minütigen Dauerinfusion (50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) erhielten, zeigte, dass die im Serum gemessenen Lidokain-Konzentrationen bei anästhesierten Tieren nach der Bolusverabreichung signifikant höher waren als bei wachen Pferden (Spitzenkonzentrationen von 3,3 versus 1,8 $\mu\text{g}/\text{ml}$). Die Autoren führten die höheren Plasmaspiegel bei anästhesierten Pferden auf ein um 50 % kleineres Verteilungsvolumen (0,4 versus 0,8 l/kg) und eine halb so schnelle Elimination des Lokalanästhetikums (15 versus 29 ml/kg/min) zurück, was beides durch ein reduziertes Herz-Minutenvolumen mit verminderter Leberdurchblutung während der Narkose bedingt sein mag. Diese Unterschiede müssen insbesondere beim hämodynamisch instabilen Kolikpatienten beachtet werden, bei dem das Verteilungsvolumen für Arzneistoffe infolge der meist vorliegenden Hypovolämie deutlich reduziert ist. Es mag daher angezeigt sein, je nach Herz-Kreislauf- und Blutvolumen-Zustand des Pferdes die Lidokain-Infusionsrate nach unten zu korrigieren.

Vorteilhafte, nicht-analgetische Wirkungen von Lidokain-Infusionen während der perioperativen Phase

Lidokain-Infusionen haben im Laufe der letzten Jahre v.a. in der Behandlung von Kolikpatienten zunehmend an Popularität gewonnen. Dies ist nicht zuletzt darauf zurückzuführen, dass neben seinen seit langem bekannten lokalanästhetischen, antiarrhythmogenen und analgetischen Wirkungen wei-

tere pharmakologische Eigenschaften erst vor wenigen Jahren entdeckt wurden. Sowohl beim Menschen (Groudine et al. 1998; Rimbäck et al. 1990) als auch beim Pferd (Malone et al. 1999; Nieto et al. 2000; Brianceau et al. 2002; Van Hoogmoed 2003) verkürzen intra- und/oder perioperative Lidokain-Infusionen in den analgetisch wirksamen Dosierungen die Dauer eines postoperativen Ileus nach Bauchhöhleneingriffen. Es wird spekuliert, dass der prokinetischen Wirkung von Lidokain auf Magen- und Darmtrakt eine direkte Stimulation der glatten Muskulatur des proximalen Duodenum, eine Blockade sympathischer inhibitorischer Reflexe in Magen-Darm-Wand und Peritonäum, eine Verminderung der Katecholaminfreisetzung in die Blutzirkulation (auch als Folge seiner analgetischen Wirkung), und anti-inflammatorische Mechanismen zu Grunde liegen. Lidokain besitzt auch beim Pferd zusätzlich antiinflammatorische und antiendotoxische Eigenschaften (Brianceau et al. 2002; McCafferty et al. 1994) und vermag darüber hinaus Gewebe gegen Ischämie und Reperfusionsschäden zu schützen (Schaub et al. 1977; Hatori et al. 1991; Wendland et al. 1993; Lee et al. 1998; Ebel et al. 2001). Aus diesen Gründen wird die Lidokain-Infusion bei Kolikpatienten häufig in der frühen postoperativen Phase fortgesetzt.

Potentielle Nebenwirkungen von Lidokain-Infusionen

Klinische Symptome einer Intoxikation nach i.v. verabreichtem Lidokain sind sowohl zentralnervöser als auch kardiovaskulärer Natur. Zentralnervöse Störungen einer Vergiftung manifestieren sich meist frühzeitig in Form anfänglich milder Erregungserscheinungen mit Muskelfaszikulationen oder Tremor, die dann aber zu einem epileptoiden Anfall auswachsen können, bevor schließlich ein Verlust des Bewusstseins eintritt (Covino 1987). Ein frühes kardiovaskuläres Anzeichen einer Überdosierung ist meist eine Bradykardie, gefolgt von nachlassender Herzauswurfleistung als Folge der direkten negativ-inotropen Wirkung von Lidokain auf das Myokardium und zunehmender Vasodilatation, die schließlich in einen Kreislaufkollaps münden. Beim wachen Pferd sind gelegentlich milde bis stärkere Vergiftungssymptome bei Serumspiegeln von 1,8-6,0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ beobachtet worden (Day und Skarda 1991; Malone et al. 1999; Meyer et al. 2001). Interessanterweise sind in keiner der Pferde-Studien, in denen i.v. Lidokain im Rahmen einer Kombinationsnarkose mit volatilen Inhalationsanästhetika verabreicht wurde nennenswerte hämodynamische oder zentrale Nebenwirkungen aufgetreten, obgleich gemessene Serumspiegel in den Bereich von etwa 2-6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ fielen (Doherty und Frazier 1998; Dzikiti et al. 2003; Feary et al. 2003, 2005). Dies deckt sich auch mit unseren klinischen Erfahrungen bei Kolikpatienten. Dennoch kann die Metabolisierung und Ausscheidung von Lidokain bei einzelnen schwerkranken Pferden deutlich vermindert sein und so das Risiko einer zunehmenden Akkumulation im Blut und damit Vergiftung bestehen. Daher ist es notwendig den Patienten sorgfältig während der Narkose zu überwachen, um toxische Nebenwirkungen des Lokalanästhetikums frühzeitig erkennen und mit einer Reduzierung der Infusionsrate reagieren zu können, umso mehr als der Narkosezustand per se das Erkennen früher (zentraler exzitatorischer) Anzeichen einer Intoxikation praktisch unmöglich macht.

Anwendung von Lidokain-Infusionen bei tragenden und neugeborenen Tieren

Untersuchungen zur Lidokain-Infusion bei tragenden Stuten liegen leider nicht vor. Beim Schaf scheinen keine signifikanten Unterschiede in den toxischen Dosen und Wirkungen zwischen trächtigen und nicht-trächtigen Tieren zu bestehen (Morishima et al. 1990). Bei dieser Spezies stellt sich bei Dauerinfusion von Lidokain recht schnell ein Konzentrations-Äquilibrium zwischen maternaler und fötaler Zirkulation ein (Kennedy et al. 1990). Bei Ratten wurden weder Unterschiede hinsichtlich der ZNS-Toxizität zwischen tragenden und nicht-trächtigen Tieren beobachtet (Bucklin et al. 1992), noch irgendwelche signifikanten anatomischen Schädigungen beim Fötus festgestellt (Ramazzotto et al. 1985). Es kann allerdings nicht ausgeschlossen werden, dass hohe Lidokain-Dosen (> 3 mg/kg i.v.) in der frühen Trächtigkeit verhaltensteratogene Wirkungen auslösen, die sich dann später in der postnatalen Phase wie bei Ratten beobachtet bemerkbar machen (Smith et al. 1989).

Beim graviden Ratten-Uterus unterdrücken Lokalanästhetika, und so auch Lidokain, dosisabhängig sowohl die Amplitude als auch die Frequenz der Kontraktionen des Myometriums durch Blockade der glattmuskulären Na⁺-Kanäle (Kao und Wang 1994; Fauza et al. 2003). Diese Eigenschaft mag bei Auftreten zu früher Wehentätigkeit oder zur Verhinderung fataler Uteruskontraktionen während der Trächtigkeit therapeutisch ausgenutzt werden. Eigene Beobachtungen des Autors, der Lidokain-Infusionen auch bei Kaiserschnittoperationen und Schweregeburten bei Pferden und Ziegen angewendet hat, bestätigen die sehr gute uterusrelaxierende Wirkung von Lidokain.

Die Reihenfolge des Auftretens toxischer Symptome (zentrale Konvulsionen, Blutdruckabfall, Atemstillstand, und schließlich Herz-Kreislauf-Versagen) und die Plasmakonzentrationen, bei denen die ersten Vergiftungserscheinungen auftreten, sind beim adulten und neugeborenen Schaf wie auch beim Fötus nahezu identisch (Morishima et al. 1981). Damit scheint der Fötus oder das neugeborene Lamm nicht empfindlicher als das ausgewachsene Tier auf Lidokain zu reagieren. Der Fötus ist nur besonders gut gegenüber toxischen Wirkungen von Lidokain geschützt, insofern als die Plazenta zumindest beim Schaf sehr effektiv Lidokain eliminiert (Morishima et al. 1981). Obschon Unterschiede bei der Verstoffwechslung und Ausscheidung von Lidokain zwischen Fohlen und adulten Pferden nicht ausgeschlossen werden können, belegen Untersuchungen an Erwachsenen und Kindern (älter als 6 Monate), dass für Lidokain zumindest beim Menschen keine nennenswerten altersabhängigen Unterschiede im pharmakokinetischen Prozess existieren (Finholt et al. 1986). Wenn auch vergleichbare Daten für das Pferd bislang nicht bekannt sind, ist es unwahrscheinlich, dass bei Equiden relevante altersabhängige Differenzen in der Metabolisierung und Ausscheidung jenseits der ersten Lebenswoche fortbestehen, berücksichtigt man, dass der Leberstoffwechsel beim Pferd sehr viel früher als bei jeder anderen untersuchten Tierspezies nach der Geburt voll entwickelt ist (Baggot und Short 1984).

Klinische Erfahrungen mit der intravenösen Lidokain-Infusion bei der Kombinationsnarkose in der Bauchhöhlenchirurgie

In unserer Klinik verabreichen wir Lidokain in der Regel erst nach Einleitung der Narkose und vollständiger Instrumentie-

rung des Patienten für die Narkoseüberwachung. Dies erlaubt uns Herzfrequenz, Blutdrücke, gegebenenfalls auch Herz-Minuten-Volumen, Atemfunktionen, und die Konzentration des Inhalationsnarkotikums in dem ausgeatmeten Gasgemisch zu messen und die unmittelbaren Auswirkungen der i.v. Lidokainverabreichung zu verfolgen. In der frühen Anästhesiephase (d.h. ersten 15-30 Minuten), wenn der Patient für den chirurgischen Eingriff vorbereitet wird, wirken für gewöhnlich noch die zur Prämedikation und Einleitung der Narkose gegebenen Sedativa/Analgetika (i.d.R. α_2 -Agonisten) und Anästhetika (meistens Ketamin in Kombination mit einem Benzodiazepin oder Guaifenesin [Guajakolglyzerinäther]), so dass hohe Dosen (Konzentrationen) an Inhalationsnarkotikum nicht erforderlich sind.

Kurz vor dem sterilen Abdecken des Patienten verabreichen wir einen i.v. Bolus von gewöhnlich 1,5 mg/kg Lidokain (= 0,75 ml/kg einer 2 % Lidokain-Lösung) über einen Zeitraum von 5 Minuten, gefolgt von einem Lidokain-Dauertropf (30-50 μ g/kg/min). Zu diesem Zweck injizieren wir 100 ml einer 2 % Lidokain-Lösung in einen Beutel mit 250 ml 0,9 % NaCl-Lösung. Die so hergestellte 0,57 % Lidokain-Lösung (5,7 mg/ml) hat ein Volumen von 350 ml und kann entweder mittels eines Infusomaten (0,32-0,53 ml/kg/h [= 30-50 μ g/kg/min]) oder direkt mit einem einfachen Infusionsbesteck infundiert werden. Die Injektion des Lidokain-Bolus vor Beginn des chirurgischen Eingriffes stellt sicher, dass maximale Analgesie bei der Durchtrennung von Haut, Linea alba und Peritonäum vorherrschen. Wir beenden die Lidokain-Infusion für gewöhnlich wenn mit der Naht der Bauchdecke begonnen wird, um residuale Wirkungen des Lidokains auf Propriozeption und Motorik, die von uns und anderen Klinikern (Dres. Donaldson und Muir, persönliche Kommunikationen) beobachtet wurden und sich gelegentlich in einer Vorderhandschwäche des Pferdes beim Aufstehen in der Aufwachbox äußern können, zu vermeiden.

In einer kleinen retrospektiven Untersuchung an 50 Klinikpatienten (ASA-Klassifizierung II-IV) haben wir die Vorteile der i.v. Lidokain-Infusion für die Kombinationsnarkose bei Kolikpferden, die einer Laparotomie unterzogen wurden, bestätigen können (Tabelle 1). Bei der Hälfte der Patienten wurde die Narkose traditionell eingeleitet und mit Isofluran aufrechterhalten (Gruppe A), während bei der anderen Hälfte (Gruppe B) eine Kombinationsnarkose mit Lidokain und einem Inhalationsanästhetikum (entweder Isofluran oder Sevofluran) durchgeführt wurde. Zu diesem Zweck erhielten die Patienten wie bereits beschrieben einen i.v. Bolus von 1,5 mg/kg Lidokain vor Beginn des chirurgischen Eingriffes (d.h. etwa 30 min nach Narkoseeinleitung) gefolgt von einer Lidokain-Dauerinfusion (30 μ g/kg/min). Basierend auf den jüngsten pharmakokinetischen Befunden von Feary et al. (2003, 2005) und in Erwartung eines bei Kolikpatienten infolge der Dehydratation meist kleineren zirkulierenden Blut- und damit Verteilungsvolumens haben wir eine niedrigere Lidokainbolus- und Infusionsdosis gewählt als Dzikiti et al. (2003). Die im ausgeatmeten Gasgemisch kontinuierlich gemessene Konzentration des jeweiligen Inhalationsnarkotikums wurde alle 15 Minuten aufgezeichnet, dann über den Zeitraum nach der Lidokain-Bolusinjektion bis zum Ende der Narkose bei allen Tieren gemittelt und als ein Mehrfaches des für das jeweilige Anästhetikum bekannten MAK-Wertes (Isofluran: 1,3 Vol. % (Steffey et al. 1977); Sevofluran 2,3 Vol. % (Aida et al. 1994))

angegeben (Tabelle 1). Die Lidokain-Infusion hatte eine signifikante MAK-sparende Wirkung von etwa 20-25 %, ohne dass ein statistisch nachweisbarer Unterschied zwischen Isofluran- und Sevofluran-anästhesierten Pferden in Gruppe B festzustellen war. Obwohl der beobachtete MAK-reduzierende Effekt der Lidokaininfusion größenordnungsmäßig mit den Angaben von *Dzikiti et al.* (2003) gut übereinstimmt, muss man davon ausgehen, dass der „wahre“ Inhalationsnarkotikum-sparende Effekt von Lidokain größer war, denn Tiere in Gruppe A erhielten eine um 130 % höhere Xylazin-Dosis und eine um 25 % höhere Ketamin-Dosis zur Narkoseeinleitung ($P < 0,05$). Diese Annahme gilt umso mehr als Xylazin und Ketamin sich durch länger anhaltende analgetische und damit MAK-reduzierende Eigenschaften auszeichnen (*Daunt und Steffey 2002; Mama 2002*). Zwar unterschieden sich die beiden Gruppen nicht im Hinblick auf die gemessenen hämodynamischen Parameter, dennoch war der Herz-Kreislauf-Zustand bei den mit der Kombinationsmethode anästhesierten Pferden (Gruppe B) stabiler als bei den nur mit Isofluran narkotisierten Pferden (Gruppe A), denn Tiere der Gruppe B erhielten eine im Mittel um 31 % niedrigere Infusionsdosis an Dobutamin, einem positiv inotropen beta-adrenergen Agonisten ($P < 0,05$; Tabelle 1). Überdies musste bei 13 Patienten der Gruppe A, aber nur 6 Patienten der Gruppe B zusätzlich zum Dobutamin vorübergehend Phenylephrin, ein selektiver alpha-adrenerger Vasokonstriktor, infundiert werden, um einen signifikanten Blutdruckabfall zu beherrschen ($P < 0,05$). Dabei war die Infusionsrate zwischen beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich ($0,31 \pm 0,07 \mu\text{g/kg/min}$ [Gruppe A] gegenüber $0,23 \pm 0,08 \mu\text{g/kg/min}$ [Gruppe B]), wohl aber die Dauer der notwendigen Phenylephrin-Infusion ($46 \pm 7 \text{ min}$ [Gruppe A] gegenüber $30 \pm 6 \text{ min}$ [Gruppe B]) ($P < 0,05$). Bei keinem der Pferde in Gruppe B haben wir Nebenwirkungen beobachtet, die auf eine Lidokainintoxikation oder Muskelschwäche schließen lassen. Die Aufwachperiode verlief bei Tieren beider Gruppen ohne nennenswerte Komplikationen, schien aber bei Pferden der Gruppe B etwas länger zu dauern und ruhiger zu verlaufen, was möglicherweise auf eine durch Lidokain bedingte bessere Schmerzunterdrückung, vielleicht auch Sedation in der postoperativen Phase zurückzuführen ist. Allerdings konnte auf Grund der hohen interindividuellen Variabilität kein signifikanter Unterschied bezüglich der Zeit bis zum Stehen der Pferde zwischen beiden Gruppen ermittelt werden. Eine im Mittel etwas länger dauernde und mit weniger Erregungssymptomen einhergehende Aufwachphase nach Lidokain-Infusion war auch bereits von *Dzikiti et al.* (2003) berichtet worden.

Soll die Lidokain-Infusion ($50 \mu\text{g/kg/min}$; *Malone et al.* 1999) zur analgetischen und prokinetischen Therapie in der postoperativen Periode fortgesetzt werden soll, empfehlen wir auf Grundlage der für das Pferd bislang publizierten pharmakokinetischen Daten (*Englking et al.* 1987; *Feary et al.* 2003, 2005) die i.v. Bolusinjektion von $1,5 \text{ mg/kg}$ (verabreicht über einen Zeitraum von 15 Minuten) zu wiederholen, wenn die Infusion postoperativ für mehr als 45-60 Minuten unterbrochen wurde.

Zusammenfassend bestätigen unsere klinischen Beobachtungen wie auch die Befunde von *Dzikiti et al.* (2003), dass beim Pferd die i.v. Lidokain-Infusion eine klinisch signifikante Reduzierung der Inhalationsnarkotikum-Dosis erlaubt und damit zu

einer Verbesserung der hämodynamischen Situation des Patienten und Reduzierung perioperativer Komplikationen beitragen kann. Gleichzeitig vermittelt sie eine gute viszerale Analgesie, die in der Regel bis in die postoperative Periode reicht und mit einer ruhigeren Aufwachphase einhergeht. Weitere experimentelle und prospektive klinische Untersuchungen mit Lidokain-Dauerinfusionen, auch in höheren Dosen, sind notwendig, um den Stellenwert von Lidokain bei der Kombinationsnarkose, insbesondere bei schwerkranken und hämodynamisch instabilen Pferdepatienten, abschließend beurteilen zu können.

Literatur

- Adams S. B. and Sojka J. E.* (1999): Exploratory laparotomy. In: *Equine Medicine and Surgery 5th Edition.* ed. Colahan P. T., Mayhew I. G., Merritt A. M. and Moore J. N., St. Louis: Mosby, 589-590
- Aida H., Mizuno Y. and Hobo S.* (1994): Determination of the minimum alveolar concentration (MAC) and physical response to sevoflurane inhalation in horses. *J Vet Med Sci* 56, 1161-1165
- Attal N., Gaude V., Brasseur L., Dupuy M., Guirimand F., Parker F. and Bouhassira D.* (2000): Intravenous lidocaine in central pain: a double-blind, placebo-controlled, psychophysical study. *Neurology* 54, 564-574
- Baggot J. D. and Short C. R.* (1984): Drug disposition in the neonatal animal, with particular reference to the foal. *Equine Vet J* 16, 364-367
- Bailey P. L., Egan T. D. and Stanley T. H.* (2000): Intravenous opioid anesthetics. In: *Anesthesia 5th Edition.* ed. Miller R.D., Philadelphia: Churchill Livingstone, 273-376
- Bennett R. C., Steffey E. P., Kollias-Baker C. and Sams R.* (2004): Influence of morphine sulfate on the halothane sparing effect of xylazine hydrochloride in horses. *Am J Vet Res* 65, 519-526
- Bennett R. C. and Steffey E. P.* (2002): Use of opioids for pain and anesthetic management in horses. *Vet Clin North Am Equine Pract* 18, 47-60
- Bettschart-Wolfensberger R., Jäggin-Schmucker N., Lendl Ch., Bettschart R. W. and Clarke K. W.* (2001): Minimal alveolar concentration of desflurane in combination with an infusion of medetomidine for the anaesthesia of ponies. *Vet Rec* 148, 264-267
- Brianceau P., Chevalier H., Karas A., Court M. H., Bassage L., Kirker-Head C., Provost P. and Paradis M. R.* (2002): Intravenous lidocaine and small-intestinal size, abdominal fluid, and outcome after colic surgery in horses. *J Vet Intern Med* 16, 736-741
- Bucklin B. A., Warner D. S., Choi W. W., Todd M. M. and Chestnut D. H.* (1992): Pregnancy does not alter the threshold for lidocaine-induced seizures in the rat. *Anesth Analg* 74, 57-61
- Covino B. G.* (1987): Toxicity and systemic effects of local anesthetic agents. In: *Local Anesthetics.* ed. Strichartz G. R., Berlin: Springer, 187-211
- Daunt D. A. and Steffey E. P.* (2002): Alpha-2 adrenergic agonists as analgesics in horses. *Vet Clin North Am Equine Pract* 18, 39-46
- Day T. and Skarda R.* (1991): The pharmacology of local anesthetics. *Vet Clin North Am Equine Pract* 7, 489-500
- De Clive-Lowe S. G., Gray P. W. S. and North J.* (1954): Succinylcholine and lignocaine by continuous intravenous drip. Report of 1000 administrations. *Anaesthesia* 9, 96-104
- De Jong R. H., Heavner J. E. and De Oliveira L.* (1972): Intravascular lidocaine compartment: kinetics of bolus injection. *Anesthesiology* 37, 493-497
- De Klaver M. J., Buckingham M. G. and Rich G. F.* (2003): Lidocaine attenuates cytokine-induced cell injury in endothelial and vascular smooth muscle cells. *Anesth Analg* 97, 465-470
- DiFazio C. A., Neiderlehner J. R. and Burney R. G.* (1976): The anesthetic potency of lidocaine in the rat. *Anesth Analg* 55, 818-821.

- Divers T. J. (2002a): Shock and systemic inflammatory response syndrome. In: Manual of Equine Emergencies 2nd Edition. ed. Orsini J. A. and Divers T. J., Philadelphia: WB Saunders, 615-620
- Divers T. (2002b): Fluid and electrolyte therapy and acid-base balance in horses with abdominal pain. In: Equine Gastroenterology. ed. Mair T., Divers T., and Ducharme N., London: WB Saunders, 138-144
- Doherty D. J. and Frazier D. L. (1998): Effect of intravenous lidocaine on halothane minimum alveolar concentration in ponies. *Equine Vet J* 30, 300-303
- Ducharme N. G. (2002): Surgical approaches to the abdomen. In: Equine Gastroenterology. ed. Mair T., Divers T., and Ducharme N., London: WB Saunders, 155-158
- Dzikiti T. B., Hellebrekers L. J. and van Dijk P. (2003): Effects of intravenous lidocaine on isoflurane concentration, physiological parameters, metabolic parameters and stress-related hormones in horses undergoing surgery. *J Vet Med Assoc* 50, 190-195
- Ebel D., Lipfert P., Fräbendorf J., Preckel B., Müllenheim J., Thämer V. and Schlack W. (2001): Lidocaine reduces ischaemic but not reperfusion injury in isolated rat heart. *Br J Anaesth* 86, 846-852
- Edwards A. D. (1999): The role of systemic lidocaine in neuropathic pain management. *J IV Nursing* 22, 273-279
- Engelking L. R., Blyden G. T., Lofsledt J. and Greenblatt D. J. (1987): Pharmacokinetics of antipyrine, acetaminophen and lidocaine in fed and fasted horses. *J Vet Pharmacol Ther* 10, 73-82
- Fauza D. O., Kohane D. S., Beeuwkes E. B., Clayton N. and Maher T. J. (2003): Local anesthetics inhibit uterine activity in vitro. Possible application on preterm labor prevention and treatment. *Fetal Diagnosis & Therapy* 18, 292-296
- Feary D. J., Mama K. R. and Wagner A. E. (2003): The influence of anesthesia on serum lidocaine concentration in horses. *J Vet Emerg Crit Care* 13, 171-172
- Feary D. J., Mama K. R., Wagner A. E. and Thomasy S. (2005): The influence of general anesthesia on the pharmacokinetics of intravenous lidocaine infusion in horses. *Am J Vet Res im Druck*
- Finholt D. A., Stirt J. A., DiFazio C. A. and Moscicki J. C. (1986): Lidocaine pharmacokinetics in children during general anesthesia. *Anesth Analg* 65, 279-282
- Gleed R. D. (2002): Anesthesia for colic surgery. In: Equine Gastroenterology. ed. Mair T., Divers T. and Ducharme N., London: WB Saunders. 145-155
- Gross M. E. (2001): Tranquilizers, α_2 -adrenergic agonists, and related agents. In: Veterinary Pharmacology and Therapeutics 8th Edition. ed. Adams H. R., Ames: Iowa State University Press, 299-342
- Groudine S. B., Fisher H. A., Kaufman R. P., Patel M. K., Wilkins L. J., Mehta S. A. and Lumb P. D. (1998): Intravenous lidocaine speeds the return of bowel function, decreases post-operative pain, and shortens hospital stay in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. *Anesth Analg* 86, 235-239
- Hatori N., Roberts R. L., Tadokoro H., Ryden L., Satomura K., Fishbein M. C., Stiehm E. R., Corday E. and Drury J. K. (1991): Differences in infarct size with lidocaine as compared with bretylium tosylate in acute myocardial ischemia and reperfusion in pigs. *J Cardiovasc Pharmacol* 18, 581-588
- Himes R. S. Jr, DiFazio C. A. and Burney R. G. (1977): Effects of lidocaine on the anesthetic requirements for nitrous oxide and halothane. *Anesthesiology* 47, 437-440
- Himes R. S. Jr, Munson E. S. and Embro W. J. (1979): Enflurane requirement and ventilatory response to carbon dioxide during lidocaine infusion in dogs. *Anesthesiology* 51, 131-134
- Hocking G. and Cousins M. J. (2003): Ketamine in chronic pain management: an evidence-based review. *Anesth Analg* 97, 1730-1739
- Ilkiw J. E. (1999): Balanced anesthetic techniques in dogs and cats. *Clin Tech Small Animal Pract* 14, 27-33
- Jöchle W., Moore J. N., Brown J., Baker G. J., Lowe J. E., Fubini S., Reeves M. J., Watkins J. P. and White N. A. (1989): Comparison of detomidine, butorphanol, flunixin meglumine and xylazine in clinical cases of equine colic. *Equine Vet J* 7 (Suppl), 111-116
- Kao C. Y. and Wang S. (1994): Effects of lidocaine on rat myometrial sodium channels and implications for the management of preterm labor. *Am J Obst Gyn* 171, 446-454
- Kennedy R. L., Bell J. U., Miller R. P., Doshi D., de Sousa H., Kennedy M. J., Heald D. L., Bettinger R. and David Y. (1990): Uptake and distribution of lidocaine in fetal lambs. *Anesthesiology* 72, 483-489
- Kristinsson J., Thordarson T. H. and Johannesson T. (1996): Pharmacokinetics of lignocaine in Icelandic horses after infiltration anaesthesia. *Vet Record* 138, 111-112
- Kuhn M., Köhler L., Fenner A., Enderle A. and Kampmann C. (2004): Isoflurane sparing and the influence on cardiovascular and pulmonary parameters through a continuous romifidine hydrochloride infusion during general anaesthesia in horses - a clinical study. *Pferdeheilkunde* 20, 511-516
- Kuiken S. D., van den Berg S. J., Tytgat G. N. and Boeckstaens G. E. (2004): Oral S(+)-ketamine does not change visceral perception in health. *Digestive Diseases & Sciences* 49, 1745-1751
- Lahav M., Levite M., Bassani L., Lang A., Fidder H., Tal R., Bar-Meir S., Mayer L. and Chowers Y. (2002): Lidocaine inhibits secretion of IL-8 and IL-1beta and stimulates secretion receptor antagonist by epithelial cells. *Clin Exp Immunol* 127, 226-233
- Lan W., Harmon D. C., Wang J. H., Shorten G. D. and Redmond P. H. (2005): Activated endothelial interleukin-1 β , -6, and -8 concentrations and intercellular adhesion molecule-1 expression are attenuated by lidocaine. *Anesth Analg* 100, 409-412
- Lee R., Nitta T., Schmid R. A., Schuessler R. B., Harris K. M. and Gay W. A. Jr. (1998): Retrograde infusion of lidocaine or L-arginine before reperfusion reduces myocardial infarct size. *Ann Thorac Surg* 65, 1353-1359
- MacKellar J. C. (1967): Procaine hydrochloride in the treatment of spasmodic colic in horses. *Vet Rec* 80, 444-445
- Malone E. and Graham L. (2002): Management of gastrointestinal pain. *Vet Clin North Am Equine Pract* 18, 133-158
- Malone E. D., Turner T. A. and Wilson J. H. (1999): Intravenous lidocaine for the treatment of equine ileus. *J Vet Intern Med* 13, 229
- Mama K. R. (2002): Traditional and non-traditional uses of anesthetic drugs - an update. *Vet Clin North Am Equine Pract* 18, 169-179
- McCafferty D. M., Sharkey K. A. and Wallace J. L. (1994): Beneficial effects of local or systemic lidocaine in experimental colitis. *Am J Physiol* 45, 10-13
- Merkel G. and Eger E. I. (1963): A comparative study of halothane and halopropane anesthesia including a method for determining equipotency. *Anesthesiology* 24, 346-357
- Merritt A. M., Campbell-Thompson M. L. and Lowrey S. (1989): Effect of xylazine treatment on equine proximal gastrointestinal tract myoelectrical activity. *Am J Vet Res* 50, 945-949
- Meyer G. A., Lin H. C., Hanson R. R. and Hayes T. I. (2001): Effects of intravenous lidocaine overdose on cardiac electrical activity and blood pressure in the horse. *Equine Vet J* 33, 434-437
- Morishima H. O., Finster M., Arthur G. R. and Covino B. G. (1990): Pregnancy does not alter lidocaine toxicity. *Am J Obstet Gyn* 162, 1320-1324
- Morishima H. O., Pedersen H., Finster M., Sakuma K., Bruce S. L., Gutsche B. B., Stark R. I. and Covino B. G. (1981): Toxicity of lidocaine in adult, newborn, and fetal sheep. *Anesthesiology* 55, 57-61
- Muir W. W. and Sams R. (1992): Effects of ketamine infusion on halothane minimal alveolar concentration in horses. *Am J Vet Res* 53, 1802-1806
- Muir W. W., Wiese A. J. and March P. A. (2003): Effects of morphine, lidocaine, ketamine, and morphine-lidocaine-ketamine drug combination on minimum alveolar concentration in dogs anesthetized with isoflurane. *J Am Vet Med Assoc* 64, 1155-1160
- Ness T. (200): Intravenous lidocaine inhibits visceral nociceptive reflexes and spinal neurons in the rat. *Anesthesiology* 92, 1685-1691
- Nieto J. E., Rakestraw P. C., Snyder J. R. and Vatistas N. J. (2000): In vitro effect of erythromycin, lidocaine, and metoclopramide on smooth muscle from the pyloric antrum, proximal portion of the duodenum, and middle portion of the jejunum of horses. *Am J Vet Res* 61, 413-419

- Orszulak-Michalak D., Owczarek J. and Wiktorowska-Owczarek A. K. (2002): The influence of midazolam on plasma concentrations and pharmacokinetic parameters of lidocaine in rabbits. *Pharmacol Res* 45, 11-14
- Phillips O. C., Lyons W. B. and Harris L. C. (1960): Intravenous lidocaine as an adjunct to general anesthesia: a clinical evaluation. *Anesth Analg* 39, 317-322
- Pypendop B. H. and Illkiw J. E. (2004): Hemodynamic effects of intravenous lidocaine in isoflurane anesthetized cats. Proc. of ACVA/IVAPM, AVAT Annual Meeting (Phoenix, Arizona) 54
- Pypendop B. H. and Illkiw J. E. (2005): The effects of intravenous lidocaine administration on the minimum alveolar concentration of isoflurane in cats. *Anesth Analg* 100, 97-101
- Ramazzotto L. J., Curro F. A., Paterson J. A., Tanner P. and Coleman M. (1985): Toxicological assessment of lidocaine in the pregnant rat. *J Dent Res* 64, 1214-1217
- Redua M. A., Doherty T., Castro-Queiroz P. and Rohrbach B. W. (2004): Effect of intravenous lidocaine and ketamine on isoflurane minimum alveolar concentration in goats. Proc. of ACVA/IVAPM, AVAT Annual Meeting (Phoenix, Arizona) 54
- Rick A. de, Rosseel M. T., Belpaire F. and Bogaert M. (1981): Lidocaine plasma concentrations obtained with a standardized infusion in the awake and anaesthetized dog. *J Vet Pharmacol Ther* 4, 129-133
- Rimbäck G., Cassuto J. and Tollesson P. (1990): Treatment of postoperative paralytic ileus by intravenous lidocaine infusion. *Anesth Analg* 70, 414-419
- Rowland M., Thomson P. D., Guichard A. and Melmon K. L. (1971): Disposition kinetics of lidocaine in normal subjects. *Ann NY Acad Sci* 179, 383-398
- Sasaki N., Yoshihara T. and Hara S. (2000): Difference in the motile reactivity of jejunum, cecum, and right ventral colon to xylazine and medetomidine in conscious horses. *J. Equine Sci* 11, 63-68
- Schaub R. G., Stewart G., Strong M., Ruotolo R. and Lemoie G. (1977): Reduction of ischemic myocardial damage in the dog by lidocaine infusion. *Am J Pathol* 87, 399-414
- Schmid R. L., Sandler A. N. and Katz J. (1999): Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. *Pain* 82, 111-125
- Sinclair R., Eriksson A. S., Gretzer C., Cassuto J. and Thomsen P. (1993): Inhibitory effects of amide local anesthetics on stimulus-induced human leukocyte metabolic activation, LTB4 release and Il-1 secretion in vitro. *Acta Anaesthesiol Scand* 37, 159-165
- Smith R. F., Kurkjian M. F., Mattran K. M. and Kurtz S. L. (1989): Behavioral effects of prenatal exposure to lidocaine in the rat: effects of dosage and of gestational age at administration. *Neurotoxicology* 10, 395-403
- Steffey E. P. (1996): Inhalation anesthetics. In: Lumb and Jones' *Veterinary Anesthesia* 3rd Edition. ed. Thurmon J. C., Tranquilli W. J. and Benson G. J., Baltimore: Williams & Wilkins, 297-329
- Steffey E. P. (2000): Inhalation anesthetics. In: *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 8th Edition. ed. Adams H.R., Ames: Iowa State University Press, 184-212
- Steffey E. P., Howland D., Giri S. and Eger E. I. (1977): Enflurane, halothane, and isoflurane potency in horses. *Am J Vet Res* 38, 1037-1039
- Steinhaus J. E. and Howland D. E. (1958): Intravenously administered lidocaine as a supplement to nitrous-oxide-thiobarbiturate anesthesia. *Anesth Analg* 37, 40-46
- Strigo I. A., Duncan G. H., Catherine Bushnell M., Boivin M., Wainer I., Rodriguez Rosas M. E. and Persson J. (2005): The effects of racemic ketamine on painful stimulation of skin and viscera in human subjects. *Pain* 113, 255-264
- Valverde A., Doherty T. J., Hernandez J. and Davies W. (2004): Effect of lidocaine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. *Vet Anaesth Analg* 31, 264-271
- Van Hoogmoed L. M. (2003): Clinical application of prokinetics. *Vet Clin North Am Equine Pract* 19, 729-740
- Wallace M. S., Ridgeway B. M., Leung A. Y., Gerayli A. and Yaksh T. L. (2000): Concentration-effect relationship of intravenous lidocaine on the allodynia of complex regional pain syndrome types I and II. *Anesthesiology* 92, 75-83
- Wendland M. F., Saeed M., Kondo C., Derugin N. and Higgins C. B. (1993): Effect of lidocaine on acute regional myocardial ischemia and reperfusion in the cat. An in-vivo ³¹P magnetic resonance spectroscopy study. *Invest Radiol* 28, 619-628
- Wilcke J. R., Davis L. E., Neff-Davis C. A. and Koritz G. D. (1983): Pharmacokinetics of lidocaine and its active metabolites in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 6, 49-57
- Woolf C. J. and Wiesenfeld-Hallin Z. (1985): The systemic administration of local anaesthetics produces a selective depression of C-afferent fibre evoked activity in the spinal cord. *Pain* 23, 361-374
- Wu C. L., Tella P., Staats P. S., Vaslav R., Kazim D. A., Wesselmann U. and Raja S. N. (2002): Analgesic effects of intravenous lidocaine and morphine on postamputation pain: a randomized double-blind, active placebo-controlled, crossover trial. *Anesthesiology* 96, 841-848

Dr. med. vet. Bernd Driessen
Associate Professor of Anesthesia
Fachtierarzt für Pharmakologie und Toxikologie
Diplomate ECVPT & ACVA
Department of Clinical Studies-New Bolton Center
School of Veterinary Medicine
University of Pennsylvania
382 West Street Rd.
Kennett Square, PA 19348, USA
Driessen@vet.upenn.edu

Pferdeheilkunde Forum 2005 - Berliner Fortbildungstage

Doping im Pferdesport

Leitthema in Arbeitsgruppe, Vorträgen und Diskussionsforum mit

Uli Gerweck, Albrecht Fenner, Dietrich Plewa, Urs Schatzmann, Ina Schenk,
Fritz Sluyter und Matthias Sobotta