

Einfluss der Kombination von Butorphanol und Detomidin in der Narkoseprämedikation des Pferdes auf den präoperativen Sedationsgrad, die intraoperative-Kreislaufsituation und die frühe postoperative Phase

Klaus Hopster¹, Charlotte Iversen¹, Karl Rohn², Viola Schiemann³ und Bernhard Ohnesorge¹

Klinik für Pferde¹ und Institut für Biometrie, Epidemiologie und Informationsverarbeitung² Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, CP-Pharma, Burgdorf³

Zusammenfassung

Um den Einfluss einer präanarkotischen Sedierung in Kombination mit Butorphanol auf den Sedationsgrad, die kardiovaskulären Parameter und den Isofluranverbrauch sowie auf das Aufstehverhalten zu untersuchen, wurden Patienten der Klinik für Pferde der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover ($n = 40$) randomisiert und verblindet in zwei Gruppen eingeteilt. Während die Probanden der Kontrollgruppe zur Narkoseprämedikation ausschließlich Detomidin (Cepesedan[®], CP-Pharma) in einer Dosierung von 0,025 mg/kg KGW erhielten, wurden in der Versuchsgruppe 0,01 mg/kg KGW Detomidin (Cepesedan[®], CP-Pharma) und zusätzlich 0,025 mg/kg KGW Butorphanol (Alvegesic PH[®], CP-Pharma) verabreicht. Die Narkoseeinleitung und -aufrechterhaltung erfolgte in beiden Gruppen standardisiert. Der anhand eines Scores objektiv ermittelte präoperative Sedationsgrad wurde durch die Kombination von Detomidin mit Butorphanol trotz deutlich reduzierter Detomidinkonzentration positiv beeinflusst. Die intraoperativ gemessenen Parameter zeigen, dass die Probanden der Versuchsgruppe (Butorphanol/Detomidin) über den gesamten Narkoseverlauf tendenziell höhere mittlere Blutdruckwerte aufwiesen als die Probanden der Kontrollgruppe ($p = 0,08$). Alle Mittelwerte der expiratorischen Isoflurankonzentration als Maß für den Isofluranverbrauch in der Versuchsgruppe (Butorphanol/Detomidin) lagen während des gesamten Messzeitraumes unter denen der Kontrollgruppe ($p = 0,04$). Im Hinblick auf die Herzfrequenz, Atemfrequenz und die inspiratorische Sauerstoffkonzentration ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Ein Einfluss auf das Aufstehverhalten konnte nicht festgestellt werden.

Schlüsselwörter: Detomidin, Butorphanol, Sedationsgrad, Narkoseverbrauch, Blutdruck, Anästhesiologie

Influence of the combination of butorphanol and detomidine within premedication on the preoperative sedations score, the intraoperative cardiovascular situation and the early recovery period in horses

To examine the influence of a preanaesthetic sedation with butorphanol and detomidine on the degree of sedation, consumption of isoflurane and cardiovascular parameters as well as on the recovery period, patients of the Clinic for Horses, University of Veterinary Medicine Hannover, ($n = 40$) were randomised and blinded assigned to two groups. One half received 0.01 mg/kg bw detomidine and additionally 0.025 mg/kg bw butorphanol and the other half of the horses received detomidine in a dose of 0.025 mg/kg bw. Introduction (0.05 mg/kg diazepam and 2.2 mg/kg ketamine) and maintenance (isoflurane in oxygene) of anaesthesia were standardised in both groups. The analysed period of the anaesthesia started 20 minutes after induction and the data processed by analysis of the variance were collected up to the end of anaesthesia. The following parameters were recorded during general anaesthesia: arterial blood pressure, heart frequency, breathing frequency, inspiratory oxygen and expiratory isoflurane concentration. The preoperatively scored sedation degree was positively influenced by combination of butorphanol and detomidine in contrast to detomidine alone, even though the dosage of the sedative detomidine was considerably reduced for the combination with butorphanol. The arterial blood pressure was over the whole period of anaesthesia higher in horses receiving the combination of butorphanol and detomidine ($p = 0.08$) and a significant decreased consumption of isoflurane ($p = 0.04$) was detected in the same group. The duration and quality of recovery period were recorded postoperatively. Horses of the butorphanol/detomidine group showed a slightly shorter recovery period of equal quality probably due to less isoflurane consumption and lower dose of detomidine preoperatively. If combined with butorphanol the dosage of detomidine can be considerably reduced for premedication. The results of this study show that in equine elective surgery the combination of butorphanol with detomidine may improve the intraoperative cardiovascular situation and decrease the consumption of inhalant anaesthetics in contrast to premedication with detomidine alone. There were no significant differences between the sedation scores or quality and duration of the recovery periods between both groups.

Keywords: Detomidine, butorphanol, sedation score, anaesthetic consumption, blood pressure, anaesthesiology

Einleitung

Butorphanol gehört momentan zu den meist genutzten Opioiden in der Pferdemedizin und ist nun auch in Deutschland für die Anwendung beim Pferd und beim Hund zugelassen (Clark

und Clark 1999). Es handelt sich dabei um einen Opioid-Agonist-Antagonist mit intrinsischer agonistischer Wirkung am κ -Opioid-Rezeptor und antagonistischer Wirkung am μ -Opioid-Rezeptor (Orsini 1988, Gear et al. 1989, Garner et

al. 1997). In experimentellen Studien, die unterschiedliche Schmerzmodelle verwendeten, und in klinischen Studien zeigte Butorphanol einen guten analgetischen Effekt bei Pferden, insbesondere bei viszeralem und tiefem Schmerz (Reed und Bayly 1980; Kohn und Muir 1988). Unabhängig von der Art der parenteralen Anwendung, ist die Resorption von Butorphanol schnell und beinahe vollständig mit maximalen Serumspiegeln nach 0,5 bis 1,5 Stunden. Verschiedene Studien konnten jedoch einen dosisabhängigen analgetischen Effekt nachweisen (Muir und Robertson 1985, Kohn und Muir 1988, Skarda und Muir 2003). Es besitzt betreffend seiner analgetischen Wirkung einen sogenannten „ceiling effect“, d.h. es gibt eine optimale Dosierung. Wird diese überschritten, so führt das zu keiner verbesserten Analgesie, eventuell kann sogar eine Verringerung der Wirkung eintreten.

Detomidin ist ein selektiver α_2 -Agonist mit potenter sedativer und analgetischer Wirkung (Virtanen et al. 1985). Die sedativ-analgetische Dosierung liegt bei 20 – 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ und die Wirkungsdauer beträgt dosisabhängig 2 bis 4 Stunden. Nach alleiniger Anwendung von Detomidin oder anderen α_2 -Agonisten können beim Pferd Geräuschempfindlichkeit und Hypersensibilität beobachtet werden (Clarke und Taylor 1986). Die Kombination von Detomidin und Butorphanol führt dazu, dass die genannten Nebenwirkungen reduziert werden und es zu einer Verstärkung sowohl der analgetischen als auch der sedativen Wirkung kommt (Clarke und Paton 1988, Taylor et al. 1988). Vor Injektions- oder Inhalationsnarkosen ist Detomidin zur Prämedikation für chirurgische Eingriffe beim Pferd geeignet (Löscher et al. 2002). Nebenwirkungen sind vorwiegend Hypotension nach anfänglicher Hypertension, Hypoxie, Hypoventilation und Bradykardie (Löscher et al. 2002). Es konnte an Ponys, die mit Halothan in Narkose verbracht und gehalten wurden, bereits gezeigt werden, dass der Einsatz von Butorphanol einen schwachen und nicht statistisch signifikanten MAC-senkenden Effekt bei Ponys hat (Matthews und Lindsay 1990). Kardiovaskuläre oder respiratorische Nebenwirkungen, die auf das Butorphanol zurückzuführen wären, konnten nicht beobachtet werden. Hingegen konnte in weiteren Studien durch die Kombination von Butorphanol mit einem α_2 -Agonisten (Romifidin) eine qualitativ bessere Injektionsnarkose für Feldkastationen erzielt werden (Corletto et al. 2005).

Ziel der vorliegenden Studie ist der Vergleich einer Narkoseprämedikation mit Detomidin versus einer Prämedikation mit Butorphanol und reduzierter Dosis Detomidin im Hinblick auf den präoperativen Sedationsgrad, die Narkoseparameter während der Narkose, den Narkotikaverbrauch und die Dauer und Qualität der Aufwachphase.

Material und Methode

Die vorliegenden Untersuchungen wurden an 40 Patienten der Klinik für Pferde der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover durchgeführt, die in zwei Gruppen mit je 20 Probanden eingeteilt und an denen ein elektiver chirurgischer Eingriff in Allgemeinanästhesie entweder in Rückenlage oder in Seitenlage durchgeführt wurde. Alle Patienten zeigten ein ungestörtes Allgemeinbefinden und waren uneingeschränkt anästhesietauglich. Zur besseren Vergleichbarkeit der beiden Gruppen erfolgt eine Paarbildung der Probanden hinsichtlich

Art und Dauer des Eingriffs sowie Lagerung, d.h. nach zufälliger Zuordnung eines Probanden in eine der beiden Gruppen wurde der nächste Proband mit vergleichbarer Operationssituation der anderen Gruppe zugeordnet (Tab. 4). Um einen messbaren Effekt hinsichtlich der Prämedikation auf die Aufwachphase untersuchen zu können, wurden nur Probanden, deren Narkosezeit die Dauer von 120 Minuten nicht überschritt, in diese Studie einbezogen.

Die eine Hälfte der Probanden (Versuchsgruppe DetBut) erhielt zur Narkoseprämedikation in Anlehnung an Schatzmann et al. (2001) 0,01 mg/kg KGW Detomidin (Cepesedan[®], CP-Pharma) i.v. und nach einer Zeitspanne von etwa 5 Minuten wurden zusätzlich 0,025 mg/kg KGW Butorphanol (Alvegesic PH[®], CP-Pharma) i.v. appliziert. Die Kontrollgruppe (Gruppe Det) erhielt zur Narkoseprämedikation ausschließlich Detomidin (Cepesedan[®], CP-Pharma) in einer Dosierung von 0,025 mg/kg KGW i.v. (Schatzmann et al. 2001) und nach einer Zeitspanne von ebenfalls 5 Minuten wurde diesen Probanden 5 ml reine NaCl-Lösung verabreicht. Alle Applikationsvolumina wurden zuvor zur Verblindung auf ein Volumen von 5 ml mit steriler Kochsalzlösung aufgefüllt, und dem durchführenden Untersucher waren dadurch die jeweilige Prämedikation und damit die Gruppenzugehörigkeit der Probanden nicht bekannt.

Im Anschluss an die Applikation der Sedativa erfolgte die Beurteilung des Sedationsgrades mittels modifiziertem Score nach Tobias (2004) (vgl. Tab. 1). Bewertet wurden hierbei die Haltung des Kopfes sowie die Reaktion auf einen akustischen und auf einen visuellen Reiz. Das Herabsenken des Kopfes im Verlauf der Zeit nach der Applikation der Sedativa galt als Anzeichen für einen zunehmenden Grad der Sedation. Der Grad der Reaktion auf ein Geräusch wurde bestimmt, indem ein Rasselgeräusch in circa 1 m Abstand erzeugt wurde. Der Reaktionstest auf visuelle Reize erfolgte mittels einer ca. 50 x 50 cm großen, roten Tüte, die in circa 50 cm Abstand vor dem Kopf des Pferde einmal hin und hergeschwenkt wurde. Nach einem Punkte-Bewertungsschema, basierend auf der Summe der Punkte der einzelnen Parameter ergab sich so ein reproduzierbarer Score für den Sedationsgrad für jedes Pferd (vgl. Tab. 1).

Narkose-Einleitung (0,05 mg/kg Diazepam i.v. (Diazepam-ratiopharm[®], Ratiopharm) und 2,2 mg/kg KGW Ketamin i.v. (Narketan[®], Vetoquinol)) und Aufrechterhaltung (Inhalationsnarkose: Isofluran (Isofluran CP[®], CP-Pharma) in 100% Sauerstoff) waren in beiden Gruppen identisch. Sofort nach der Einleitung der Inhalationsnarkose wurde mit narkosebegleitenden Maßnahmen begonnen. Die Patienten erhielten Ringerlösung (Ringer[®], Braun), HES-Lösung (Hemohes[®] 10 %ig, Braun) und Dobutamin-Lösung (Dobutamin-ratiopharm[®], Ratiopharm) (500 mg auf 250 ml 0,9 % NaCl), um einen mittleren arteriellen Blutdruck von mindestens 60 mmHg und einen Gesamteiweißgehalt von über 50 g/l zu gewährleisten (vgl. Tabelle 2).

Nach Einleitung der Narkose und Lagerung wurden alle Pferde an ein Inhalationsgerät für Pferde (Vet.-Tec. Model JAVC-2000 J.D. Medical Distributing Company, Phoenix, USA, FA. Eickemeyer) angeschlossen und kontrolliert mittels „modifiziertem Open-Lung-Concepts“ beatmet (modifizierter Bird Mark 7 Servo Respirator) (Hopster 2007). Es wurden ein end-

Tab 1 Bewertungsschema für den Sedationsgrad der Patienten (n=40) für die Parameter Kopfhöhe, Reaktion auf akustische und visuelle Reize und den sich daraus ergebenden Gesamtscore.
Assessment pattern for the degree of sedation of the patients (n=40) for the parameters head height, reaction on acoustic and visual stimuli and the total score arising from it.

Kopfhöhe (Unterlippe auf Höhe...)	Score
... oder oberhalb des Buggelenk	0
... zwischen Bug- und Ellenbogengelenk	1
... zwischen Ellenbogen und Karpalgelenk	2
... oder unterhalb des Karpalgelenkes	3
Reaktion auf akustische Reize	
volle, normale Reaktion (Erschrecken und Zurückweichen)	0
geringgradig gedämpfte Reaktion (leichtes Heben des Kopfes)	1
deutlich gedämpfte Reaktion (nur noch Bewegung der Ohren)	2
Reaktion vollständig erloschen	3
Reaktion auf visuelle Reize	
volle, normale Reaktion (Erschrecken und Zurückweichen)	0
geringgradig gedämpfte Reaktion (leichtes Heben des Kopfes)	1
deutlich gedämpfte Reaktion (nur noch Bewegung der Ohren)	2
Reaktion vollständig erloschen	3
Gesamtscore	
keine Sedation	0 Punkte
eringgradige Sedation	1 – 3 Punkte
mittelgradige Sedation	4 – 6 Punkte
hochgradige Sedation	7 – 9 Punkte

expiratorischer Druck (PEEP) von 10 cmH₂O und ein endinspiratorischer Druck von 35 bis 45 cmH₂O vorgegeben. Nach 20 Minuten Narkosedauer erfolgte zusätzlich eine aktive Rekrutierung der Lunge mittels Rekrutierungsmanövern, falls zu diesem Zeitpunkt keine adäquate Oxygenierung mit einem Sauerstoffpartialdruck von mindestens 400 mmHg vorlag. Ein Rekrutierungsmanöver bestand aus drei aufeinander folgenden Atemzügen, in denen der maximale inspiratorische Druck Druckamplituden von erst 60 cmH₂O, dann 80 cmH₂O und schließlich wieder 60 cmH₂O erreichte. Konnte bis zum folgenden Messintervall kein Sauerstoffpartialdruck von mindestens 400 mmHg erreicht werden, wurde dieses Rekrutierungsmanöver wiederholt.

Die Parameter mittlerer arterieller Blutdruck, Herzfrequenz, Atemfrequenz, expiratorische Isoflurankonzentration und inspiratorische Sauerstoffkonzentration wurden permanent mittels eines Narkosemonitors (Kardiocap 5, Datex-Ohmeda GmbH, Duisburg) überwacht und aufgezeichnet. Die kontinuierliche Blutdruckmessung erfolgte nach perkutaner Punktion der A. facialis oder eines ihrer Äste mit einem arteriellen

Katheter. Gemessen wurden der systolische, der diastolische und der mittlere arterielle Blutdruck. Hierzu wurde der Gould Statham Druckwandler (PD 23 ID, USA) auf Höhe des Schultergelenkes an einem Stativ fixiert und ein Nullabgleich gegen den atmosphärischen Druck durchgeführt. Zudem wurden der Verbrauch an Dobutamin-Lösung und Infusionsmenge (Ringer und HES) protokolliert.

Ca. zehn Minuten vor Narkoseende wurden sowohl die Atemfrequenz als auch der endinspiratorische Druck (P_{peak}) reduziert, um durch die Steigerung des arteriellen PaCO₂ das Wiedereinsetzen der Spontanatmung des Pferdes am Ende der Narkose zu erreichen. Die Isoflurankonzentration wurde bis zum Einsetzen der Spontanatmung beibehalten, um ein zu frühes Aufwachen der Patienten noch während des Transportes in die Narkosebox zu verhindern. In der gepolsterten Aufwachbox wurde den Patienten via Endotrachealtubus reiner Sauerstoff insuffliert (15 l/min). Nachdem die Pferde deutlichen Schluckreflex zeigten, wurde extubiert, ein Schlauch zur O₂-Insufflation in den ventralen Nasengang geschoben und die Aufwachphase überwacht.

Tab 2 Mittelwerte, Standardabweichungen und errechnete Fehlerwahrscheinlichkeiten der Parameter Infusionsmenge der Ringerlösung, der HES-Lösung und der Dobutaminlösung der Probanden der Gruppen A und B im Vergleich Prämedikation mit und ohne Butorphanol.
Mean, standard deviation and p-value for the parameters infusion of fluids, HES and dobutamine of the patients of groups A and B comparing premedication with and without butorphanol.

Infusionsmenge	Kontrollgruppe Det	Versuchsgruppe DetBut	Fehlerwahrscheinlichkeit
Ringerlösung $\bar{x} \pm S$ in [ml/kg/h]	7,7 ± 3,2	6 ± 2,2	p = 0,36
HES-Lösung $\bar{x} \pm S$ in [ml/kg/h]	0,3 ± 0,2	0,3 ± 0,3	p = 0,8
Dobutamin-Lösung $\bar{x} \pm S$ in [mg/kg/min]	0,16 ± 0,09	0,11 ± 0,08	p = 0,45

Tab 3 Bewertungsschema für die Aufwachphase der Patienten (n=40) für die Parameter Anzahl der Aufstehversuche, die Dauer der Aufwach- und Aufstehphase und die Aufwachqualität.

Assessment pattern for the recovery period of the patients (n=40) for the parameters number of attempts to rise, duration and quality of the recovery period.

zeitlicher Ablauf	
Dauer bis zur ersten Bewegung	in Minuten
Dauer bis zum Erreichen der Brustlage	
Dauer bis zum ersten Aufstehversuch	
Dauer bis zum erfolgreichen Aufstehversuch	
Aufstehversuche	Anzahl
Aufstehqualität	
Ruhiges Aufstehen, ein Versuch	1
Ruhiges Aufstehen, mehrere Versuche	2
Mehrere stürmische Aufstehversuche, kleine Verletzungsgefahr	3
Mehrere stürmische Aufstehversuche, große Verletzungsgefahr	4

Das Aufstehen der Probanden erfolgte ohne Unterstützung und wurde anhand eines Aufwachphasenprotokolls dokumentiert. Ausgewertet wurden die Anzahl der Aufstehversuche, die Dauer der Aufwach- und Aufstehphase und die Aufwachqualität mittels Bewertungsscore nach Hopster (2007) (vgl. Tab. 3).

Statistische Auswertung

Für die Parameter wurden die Modellresiduen der zweifaktoriellen Varianzanalyse (Behandlungsgruppe und Zeit) durch visuelle Beurteilung der QQ-Plots sowie dem Shapiro-Wilk Test auf Normalverteilung überprüft. Der Einfluss der zwei Behandlungsgruppen auf die untersuchten Parameter (arterieller Blutdruck, Herzfrequenz, Atemfrequenz, expiratorische Isoflurankonzentration und inspiratorische Sauerstoffkonzentration) wurde mittels einer zweifaktoriellen Varianzanalyse mit unabhängigen Messungen zwischen den Behandlungsgruppen und Messwiederholungen während der Narkosezeit (repeated measurements) geprüft. Einzelvergleiche zwischen den beiden Narkoseverfahren an den Messzeitpunkten wurden mit Tukey's post hoc-Test für multiple Mittelwertvergleiche durchgeführt. Die versuchsbezogene Irrtumswahrscheinlichkeit von max. 5% wird durch entsprechende alpha-Adjustierung eingehalten. Für die statistische Auswertung der in der präoperativen Phase ermittelten Scorewerte (ordinalskaliert) wurde ein parameterfreier Zweistichprobentest mittels Wilcoxon Two-Sample Test durchgeführt. Die statistische Auswertung der Messwerte erfolgte mit der Software SAS, Version 9.1 für Windows (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA). Für die Analyse des linearen Modells wurde die Prozedur MIXED benutzt. Ein signifikanter Unterschied lag bei einem p-Wert (Irrtumswahrscheinlichkeit) $\leq 0,05$ vor.

tration) wurde mittels einer zweifaktoriellen Varianzanalyse mit unabhängigen Messungen zwischen den Behandlungsgruppen und Messwiederholungen während der Narkosezeit (repeated measurements) geprüft. Einzelvergleiche zwischen den beiden Narkoseverfahren an den Messzeitpunkten wurden mit Tukey's post hoc-Test für multiple Mittelwertvergleiche durchgeführt. Die versuchsbezogene Irrtumswahrscheinlichkeit von max. 5% wird durch entsprechende alpha-Adjustierung eingehalten. Für die statistische Auswertung der in der präoperativen Phase ermittelten Scorewerte (ordinalskaliert) wurde ein parameterfreier Zweistichprobentest mittels Wilcoxon Two-Sample Test durchgeführt. Die statistische Auswertung der Messwerte erfolgte mit der Software SAS, Version 9.1 für Windows (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA). Für die Analyse des linearen Modells wurde die Prozedur MIXED benutzt. Ein signifikanter Unterschied lag bei einem p-Wert (Irrtumswahrscheinlichkeit) $\leq 0,05$ vor.

Tab 4 Art des Eingriffs und Lagerung, Narkosedauer (N.-Dauer), Alter und Gewicht der Probanden in Kontrollgruppe (Det) und Versuchsgruppe (DetBut). (Narkosedauer, Alter und Gewicht ohne signifikanten Unterschied).

Kind of surgery and recumbency, duration of anaesthesia (N. -Dauer), age and weight of the patients of the control group (Det) and treatment group (DetBut). (Duration of anaesthesia, age and weight of patients with significant difference).

Art des Eingriffs (n je Gruppe) und Lagerung	[$\bar{x} \pm S$]	Kontrollgruppe (Det)	Versuchsgruppe (DetBut)
Arthroskopie (n = 7), Rückenlage	N.-Dauer	100 min. \pm 20	110 min. \pm 15
	Alter	5,3 J \pm 2,1	4,6 J \pm 2,3
	Gewicht	542 kg \pm 40	528 kg \pm 80
Wundchirurgie (n = 6), Seitenlage	N.-Dauer	75 min. \pm 14	90 min \pm 20
	Alter	14,3 J \pm 3,3	14,1 J \pm 4
	Gewicht	479 kg \pm 82	478 kg \pm 83
Kastration (n =3), Rückenlage	N.-Dauer	103 min \pm 18	100 min \pm 7
	Alter	6,3 J \pm 3,7	6,7 J \pm 5,5
	Gewicht	538 kg \pm 68	516 kg \pm 57
Computertomographie (n = 2), Rückenlage	N.-Dauer	85 min \pm 7	75 min \pm 7
	Alter	14 J \pm 1,4	12 J \pm 3,1
	Gewicht	555 kg \pm 49	560 kg \pm 84
Laryngoplastik (n = 2), Seitenlage	N.-Dauer	95 min \pm 35	100 min \pm 20
	Alter	5,5 J \pm 1,4	6 J \pm 1,4
	Gewicht	505 kg \pm 7	550 kg \pm 14

Ergebnisse

Die vorliegenden Ergebnisse stellen einen direkten Vergleich zwischen der Prämedikation mit Detomidin (Cepesedan[®], CP-Pharma) und der Prämedikation mit Detomidin (Cepesedan[®], CP-Pharma) und Butorphanol (Alvegesic PH[®], CP-Pharma) dar. Dazu wurden sowohl die präoperativ, intraoperativ und die postoperativ erhobenen Werte untereinander verglichen, um eine Aussage über den Einfluss der Art der Prämedikation zu erhalten.

Die Narkosedauer, Alter und Gewicht der Probanden zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (vgl. Tab. 4). Der nach der Prämedikation ermittelte Sedationsgrad ergab für die Pferde der Versuchsgruppe DetBut trotz deutlich geringerer Detomidin-Dosierung eine tendenziell tiefere Sedation (Score 8,33) als für die Pferde der Kontrollgruppe Det (Score 7,85), ein Unterschied, der jedoch nicht signifikant war. Auch hinsichtlich der narkosebegleitenden Maßnahmen bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Tab. 2).

Über den gesamten Narkoseverlauf lagen die einzelnen, mittleren Blutdruckwerte in der Versuchsgruppe DetBut über denen der Kontrollgruppe Det, wobei dieser Unterschied zu den Messzeitpunkten 10. und 50. Minute signifikant war. Im zeitlich unabhängigen Mittelwert ergab sich für den Blutdruck mit 81 ± 14 mmHg in der Versuchsgruppe DetBut und 76 ± 11 mmHg in der Kontrollgruppe Det ein tendenzieller Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,08$).

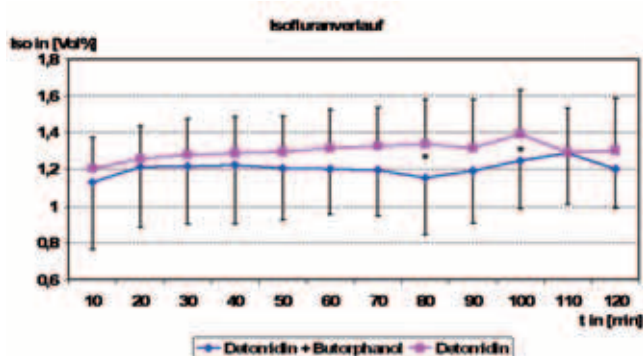


Abb 1 Expiratorische Isofluran-Konzentration als Maß für den Isofluranverbrauch (Mittelwerte \pm Standardabweichung) im zeitlichen Verlauf bei der Versuchsgruppe nach Sedierung mit 0,01 mg/kg Detomidin und 0,025 mg/kg Butorphanol (blau, $n=20$) und Kontrollgruppe nach Sedierung mit 0,025 mg/kg Detomidin (violett, $n=20$) [Unterschied über Gesamtzeit und zu Zeitpunkten * signifikant].

*Expired isoflurane concentration (mean and standard deviation) during time in patients [$n=40$] after sedation with detomidine 0.025 mg/kg bw (violet) and after sedation with detomidine 0.01 mg/kg bw and butorphanol 0.025 mg/kg bw (blue), [differences in total and at time * significant].*

Alle Mittelwerte der expiratorischen Isoflurankonzentration in der Versuchsgruppe DetBut lagen während des gesamten Messzeitraumes unter denen der Kontrollgruppe Det (Abb. 1), wobei sich zu den Zeitpunkten 80. und 100. Minute ein signifikanter Unterschied ergab. Die zeitlich unabhängige Auswertung der Mittelwerte erbrachte mit $1,2 \pm 0,2$ % in der Versuchsgruppe DetBut und $1,35 \pm 0,2$ % in der Kontrollgruppe Det gleichfalls einen signifikanten Unterschied ($p = 0,04$).

Im Hinblick auf die Herzfrequenz, Atemfrequenz und die inspiratorische Sauerstoffkonzentration ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen und über den zeitlichen Verlauf.

Die statistische Auswertung der postoperativ gemessenen Parameter wie Zeitdauer der Aufwach- und Aufstehphase sowie die Aufstehqualität erbrachte keine signifikanten Unterschiede. Die Probanden der Versuchsgruppe DetBut erreichten tendenziell schneller den sicheren Stand ($40,75 \pm 16,61$ min) als die Probanden der Kontrollgruppe Det ($49,75 \pm 11,20$), ein Unterschied, der sich als nicht signifikant erwies. Die Auswertung der Aufstehqualität ergab mit einem Score von 2,0 für die Probanden der Versuchsgruppe DetBut und einem Score von 2,2 für die Probanden der Kontrollgruppe Det ebenfalls keine signifikanten Unterschiede.

Diskussion

Bei den zur Auswertung gelangten Probanden handelte es sich um Patienten der Klinik für Pferde der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover. Um einen möglichen Einfluss von Alter und Gewicht der Probanden sowie der Art und Dauer des Eingriffs auf die untersuchten Parameter so gering wie möglich zu halten, erfolgte eine hinsichtlich dieser Parameter nahezu identische Paarbildung und eine randomisierte Einteilung der gepaarten Probanden in unterschiedliche Gruppen. Durch die Verblindung konnten zudem subjektive Eindrücke des Untersuchers weitgehend ausgeschlossen werden. Innerhalb der jeweiligen Gruppe zeigten sich jedoch deutliche Unterschiede, aus denen sich auch die großen Standardabweichungen erklären lassen.

Die aus den präoperativ gewonnenen Daten ermittelten Ergebnisse zeigen, dass durch die Kombination von Detomidin mit Butorphanol trotz deutlich geringerer Dosierung des Detomidins ein gleicher, tendenziell tieferer Sedierungsgrad erreicht werden kann als durch die Applikation von Detomidin allein. Ein Grund dafür kann sein, dass die Sedierung mit α_2 -Agonisten zu einer Hypersensibilität auf akustische und taktile Reize führen kann; dieser Effekt wird durch Kombination mit Opioiden stark vermindert (Taylor et al. 1988, Clark und Paton 1988). Nebenwirkungen wie Exzitationen und Vorwärtsdrang werden nach der systemischen Gabe von Opioiden immer wieder beschrieben (Robertson et al. 1981, Kalpravidh et al. 1984, Clarke und Paton 1988). Diese Nebenwirkungen können durch eine vorausgehende Sedierung reduziert werden (Combie et al. 1981). Aus diesem Grund erhielten die Tiere der Versuchsgruppe DetBut (Sedierung mit Detomidin und Butorphanol) zunächst die Sedierung mit Detomidin und nach einer Zeitspanne von etwa 5 Minuten das Butorphanol. In der vorliegenden Studie wurden bei keinem der Probanden Nebenwirkungen wie Exzitationen und Vorwärtsdrang nach der Applikation des Butorphanols beobachtet.

Die Ergebnisse der ausgewerteten intraoperativen Parameter zeigen, dass durch die Applikation von Butorphanol die expiratorische Isofluran-Konzentration und damit der Isofluranverbrauch reduziert werden kann. Dies ist vor allem auf die hohe analgetische Qualität von Butorphanol bei Pferden zurückzuführen (Tranquilli et al. 1983, Brunson und Majors 1987). So

konnte in einer Studie an zwölf Warmblutpferden durch die Applikation von Butorphanol in Kombination mit Detomidin die nozizeptive Hemmschwelle deutlich herabgesetzt werden (Schatzmann et al. 2001).

Ein weiterer Grund für die geringere expiratorische Isofluran-Konzentration ist möglicherweise auch der tendenziell tiefere Sedierungsgrad der Probanden, die zusätzlich mit Butorphanol prämediziert wurden. Durch eine tiefe Sedierung wird der Stress für die Patienten und damit die Catecholaminausschüttung minimiert. Die Einleitungsphase wird ruhiger und in der Folge wird weniger Anästhetikum für die Aufrechterhaltung benötigt (Lumb und Jones 2007). Während in anderen Studien, in denen Butorphanol oder andere Opioide mit oder ohne $\alpha 2$ -Rezeptor-Agonist zur Prämedikation eingesetzt wurden, keine Reduzierung des Isofluranverbrauchs erreicht werden konnte (Matthews und Lindsay 1990, Clark und Paton 1988, Thomasy et al. 2006), war der Verbrauch in der vorliegenden Studie in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Murphy und Hug (1982) über den gesamten Narkosezeitraum geringer.

Bereits angesprochene Nebenwirkungen von Opioiden sind zentrale Stimulationen, die sich in Vorwärtsdrang äußern können (Robertson et al. 1981, Kalpravidh et al. 1984, Clark und Paton 1988). Auch für Butorphanol sind diese Effekte beschrieben worden und sind wahrscheinlich auf seine stimulativen Effekte am Sigma-Opioidrezeptor zurückzuführen (Jaffe und Martin 1985). Die zwischen verschiedenen Spezies unterschiedliche Rezeptordichte und -verteilung bedingt vermutlich diese stark variierenden Effekte (Robertson und Muir 1985). So lässt sich die deutliche Reduktion des Anästhetikums durch die Butorphanol-Applikation bei Hunden erklären, die sich beim Pferd in dem Maße nicht nachvollziehen lässt. Es wird diskutiert, dass dieser Bewegungsdrang durch die Ausschüttung von Mediatoren, in erster Linie von endogenen Catecholaminen, bedingt wird (Matthews und Lindsay 1990). Diese könnten in der vorliegenden Studie dafür verantwortlich sein, dass die Probanden der Versuchsgruppe DetBut zwar weniger Isofluran verbraucht haben, aber nicht in dem Maße, wie es bei Hunden beschrieben ist.

In der Versuchsgruppe DetBut war zudem ein höherer mittlerer Blutdruck während der Narkose festzustellen. Ein Grund dafür ist in der durch die Kombination mit Butorphanol ermöglichten Reduktion der Detomidindosis und der damit verbundenen Reduktion $\alpha 2$ -Agonist bedingter Nebenwirkungen zu sehen. Detomidin gehört zu den peripher und zentral wirksamen $\alpha 2$ -Rezeptoragonisten. Unmittelbar nach parenteraler Applikation kommt es daher zunächst durch die Stimulation peripherer postsynaptischer α -Rezeptoren zu einem kurzzeitigen Blutdruckanstieg aufgrund der Rezeptor-vermittelten Vasokonstriktion. Dieser Blutdruckanstieg sorgt dann über Barorezeptoren am Herzen für eine Bradykardie. Durch die zeitverzögerte Stimulation zentraler prä- und postsynaptischer Rezeptoren im Bereich des Kreislaufzentrums (Nucleus tractus solitarii) kommt es dann zu einer Reduktion der Sympathikuswirkung am Herzen und damit zu einer Reduktion des Herzauswurfes und einer nachhaltigen Hypotonie (Löscher et al. 2002, Kästner 2006). Dies spiegelt sich auch im Verlauf der Herzfrequenz wider. Während bei den Probanden der Versuchsgruppe DetBut die Herzfrequenz im Mittel zwischen 33 und 34 Schlägen pro Minute schwankte, kam es in der Kon-

trollgruppe Det nach anfänglicher niedrigerer Herzfrequenz zu einem leichten Anstieg über den zeitlichen Verlauf.

Da der höhere mittlere Blutdruck in der Versuchsgruppe DetBut allerdings über die gesamte Narkosezeit zu verzeichnen war, könnte dieser Effekt auch auf die geringere Menge Isofluran zurückzuführen sein. So hemmt Isofluran dosisabhängig die Regelfunktion des Vasomotorenzentrums sowie die periphere Freisetzung von Noradrenalin. Die dadurch eintretende Weitstellung der Blutgefäße und die Minderung der pressorischen Gegenregulation führen zu einem Blutdruckabfall (Raisis et al. 2005, Blissitt et al. 2008). Obwohl ein direkter Einfluss von Butorphanol auf die Kreislaufsituation der Probanden der Versuchsgruppe DetBut von den Autoren nicht sicher ausgeschlossen werden kann, scheint er jedoch in der verwendeten Dosierung unwahrscheinlich, wie verschiedene Studien belegen (Matthews und Lindsay 1990, Hofmeister et al. 2008).

Die Aufstehqualität der Probanden wurde in der vorliegenden Studie nicht durch die Art der präoperativen Sedierung beeinflusst. Verschiedene Studien konnten zeigen, dass durch eine postoperative Sedierung die Liegephase verlängert wird, dem Tier somit vor dem ersten Aufstehversuch mehr Zeit zum Abatmen des Inhalationsnarkotikums verbleibt und die Qualität der Aufstehphase signifikant verbessert wird (Taylor und Clarke 1999). In der vorliegenden Studie zeigten die Probanden der Versuchsgruppe DetBut eine tendenziell kürzere Aufstehphase als die der Kontrollgruppe Det. Dies könnte mit der Dosisreduktion des Detomidins zusammenhängen, die im Rahmen der Kombination mit Butorphanol vorgenommen wurde. Durch den dosisabhängigen analgetischen und sedativen Effekt von Detomidin (Muir und Robertson 1985, Kohn und Muir 1988, Skarda und Muir 2003) wäre somit auch zu erklären, warum die Probanden der Versuchsgruppe DetBut tendenziell schneller den sicheren Stand erreichten. Des Weiteren könnte die Verkürzung der Aufwachphase auch auf die geringere expiratorische Isoflurankonzentration in der Versuchsgruppe DetBut zurückzuführen sein, weil dieses mit einer schnelleren Abflutung des Isoflurans verbunden ist.

Die vorliegende Studie konnte somit zeigen, dass trotz deutlich reduzierter Dosis des Detomidins durch die Kombination mit Butorphanol ein mindestens gleichwertiger Sedierungsgrad erreicht werden kann wie mit alleiniger Detomidingabe in üblicher Dosierung. Weiter kann durch die geringere Detomidindosis und die guten analgetischen Eigenschaften des Butorphanols die expiratorische Isofluran-Konzentration und damit der Verbrauch des Anästhetikums reduziert werden. Damit verbunden lässt sich zudem tendenziell auch eine verbesserte kardiovaskuläre Situation intraoperativ erreichen. Negative Auswirkungen auf das Aufstehverhalten können dabei nicht beobachtet werden.

Literatur

- Blissitt K. J., Raisis A. L., Adams V. J., Rogers K. H., Henley W. E. und Young L. E. (2005) The effects of halothane and isoflurane on cardiovascular function in dorsally recumbent horses undergoing surgery. *Vet. Anaesth. Analg.* 35, 208-219
- Brunson D. B. und Majors L. J. (1987) Comparative analgesia of xylazine, xylazine/morphine, xylazine/butorphanol and xylazine/nalbuphine in the horse, using dental dolorimetry. *Am. J. Vet. Res.* 48, 1087-1091

- Clark J. O. und Clark T. P. (1999) Analgesia. *Vet. Clin. North. Am. Equine Pract.* 15, 705–723
- Clarke K. W. und Paton B. S. (1988) Combined use of detomidine with opiates in the horse. *Equine Vet. J.* 20, 331–334
- Clarke K. W. und Taylor P. M. (1986) Detomidine: a new sedative for horses. *Equine Vet. J.* 18, 366–370
- Combie J., Shults T. und Nugent E. C. (1981) Pharmacology of narcotic analgesic in the horse: selective blockade of narcotic-induced locomotor activity. *Am. J. Vet. Res.* 42, 716–721
- Corletto F., Raisis A. A. und Brearley J. C. (2005) Comparison of morphine and butorphanol as pre-anaesthetic agents in combination with romifidine for field castration in ponies. *Vet. Anaesth. Analg.* 32, 16–22
- Garner H. R., Burke T. F. und Lawhorn C. D. (1997) Butorphanol-mediated antinociception in mice: partial agonist effects and mu receptor involvement. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 282, 1253–1261
- Gear R. W., Miaskowski C. und Gordon N. C. (1996) Kappa-opioids produce significantly greater analgesia in women than in men. *Nat. Med.* 2, 1248–1250
- Hofmeister E. H., Mackey, E. B. und Trim C. M. (2008) Effect of butorphanol administration on cardiovascular parameters in isoflurane-anesthetized horses - a retrospective clinical evaluation. *Vet. Anaesth. Analg.* 35, 38–44
- Hopster K. (2007) Einfluss einer Beatmung nach dem „Open-Lung-Concept“ während der Allgemeinanästhesie des Pferdes auf die intra- und postoperative Lungenfunktion. *Vet. Med. Diss. Hannover*
- Jaffe J. H. und Martin W. R. (1985) Opioid Analgetics and Antagonists in the Pharmacological Basis of Therapeutics. 7. Aufl., Goodman and Gilman, MacMillan Publishing Company, New York
- Kästner S. B. (2006) Abstract α_2 -agonists in sheep: a review. *Vet. Anaesth. Analg.* 33, 79–96
- Kalpravidh M., Limb W. V., Wright M. und Heath R. B. (1984) Analgetic effects of butorphanol in horses: dose response studies. *Am. J. Vet. Res.* 45, 211–216
- Kohn C. W. und Muir W. W. 3rd (1988) Selected aspects of the clinical pharmacology of visceral analgesics and gut motility modifying drugs in the horse. *J. Vet. Intern. Med.* 2, 85–91
- Löscher W., Ungemach F. R. und Kroker R. [Hrsg.] (2002) Pharmakotherapie bei Haustieren. 5. Aufl., Verlag Paul Paray, Berlin
- Lumb W. und Jones R. (2007) *Veterinary Anesthesia and Analgesia*. 4. Aufl., Thurmon J. C., Tranquilli W. J., Grimm K. A., Blackwell Publishing
- Matthews N. S. und Lindsay S. L. (1990) Effect of low-dose butorphanol on halothane minimum alveolar concentration in ponies. *Equine Vet. J.* 22, 325–327
- Muir W. W. und Robertson J. T. (1985) Visceral analgesia: effects of xylazine, butorphanol, meperidine, and pentazocine in horses. *Am. J. Vet. Res.* 46, 2081–2084
- Murphy M. R. und Hug C. C. (1982) The enflurane sparing effect of morphine, butorphanol and nalbuphine. *Anaesthesiology* 57, 489–492
- Orsini J. (1988) Butorphanol tartrate: pharmacology and clinical indications. *Comp. Contin. Ed. Pract. Vet.* 10, 849–854
- Raisis A. L., Blissitt K. J., Henley W., Rogers K., Adams V. und Young L. E. (2005) The effects of halothane and isoflurane on cardiovascular function in laterally recumbent horses. *Br. J. Anaesth.* 95, 317–325
- Reed S. und Bayly W. (1980) Medical management of acute abdominal crises. *Mod. Vet. Pract.* 61, 543–546
- Robertson J. T. und Muir W. W. (1983) A new analgetic drug combination in the horse. *Am. J. Vet. Res.* 44, 1667–1669
- Robertson J. T., Muir W. W. und Sams R. (1981) Cardiopulmonary effects of butorphanol tartrate in the horse. *Am. J. Vet. Res.* 42, 41–44
- Schatzman U., Armbruster S., Stucki F., Busato A. und Kohler I. (2001) Analgesic effect of butorphanol and levomethadone in detomidine sedated horses. *J. Vet. Med. A* 48, 337–342
- Skarda R. T. und Muir W. W. 3rd (2003) Comparison of electroacupuncture and butorphanol on respiratory and cardiovascular effects and rectal pain threshold after controlled rectal distention in mares. *Am. J. Vet. Res.* 64, 137–144
- Taylor P. M., Browning A. P. und Harris C. P. (1988) Detomidin-butorphanol sedation in equine clinical practise. *Vet. Rec.* 123, 388–390
- Taylor P. M. und Clarke K. W. (1999): *Handbook of Equine Anaesthesia*; In: Taylor P. M. und K. W. Clarke [Hrsg.]: 1. Aufl., W.B. Saunders Company LTD, London, Edinburgh, New York, Philadelphia, Sydney Toronto
- Thomas S. M., Steffey E. P., Mama K. R., Solano A. und Stanley S. D. (2006) The effects of i.v. fentanyl administration on the minimum alveolar concentration of isoflurane in horses. *Br. J. Anaesth.* 97, 232–237
- Tobias S. (2004) Untersuchung zur Pharmakokinetik des Arzneistoffes Detomidin hinsichtlich der Dopingrelevanz beim Pferd. *Vet. Med. Diss. Hannover*
- Tranquilli W., Thurmon J., Turner T. A., Benson G. J. und Lock T. F. (1983) Butorphanol tartrate as an adjunct to xylazine: Ketamine anaesthesia in the horse. *Equine Pract.* 5, 26–29
- Van den Hoven R., Leinker S., Spadavecchia C., Mosing M. und Auer U. (2007) Pharmacokinetics and systemic tolerance of butorphanol tartrate after intravenous administration in horses. *Vet. Med. Austria/Wien. Tierärztl. Mschr.* 94, 64–70
- Virtanen R., Ruskoaho H. und Nyman L. (1985) Pharmacological evidence for the involvement of α_2 adrenoceptors in the sedative effect of detomidine, a novel sedative-analgetic. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 8, 30–37

Dr. Klaus Hopster
Klinik für Pferde
Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
Bischofsholer Damm 15
30173 Hannover
klaus.hopster@tiho-hannover.de