

Der Effekt von Romifidin, Ketamin und Lidocain auf den thermisch-nozizeptiven Schwellenwert am Kopf des Pferdes

Liza Wittenberg-Voges¹, Kristin Iburg¹, Klaus Hopster¹, Karl Rohn² und Sabine B. R. Kästner¹

¹ Klinik für Pferde, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Hannover

² Institut für Biometrie, Epidemiologie und Informationsverarbeitung, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Hannover

Zusammenfassung: Ziel der Studie war es, ein besseres Verständnis der analgetischen Effektivität und Wirkungsdauer von Romifidin, Ketamin, Lidocain und ihren Kombinationen zu erhalten. Die Studie wurde verblindet im cross-over Design an 6 adulten Warmblutpferden durchgeführt. Zur Bestimmung des thermischen nozizeptiven Schwellenwertes wurde ein ansteigender thermischer Stimulus mit einer Heizrate von 0,8°C pro Sekunde bis zu einer Zwangsabschalttemperatur von 54°C (Wireless Thermal Testing System, Topcat Metrology Ltd.) seitlich der Nüster am Kopf des Pferdes aufgebracht. Im Abstand von 14 Tagen erfolgte eine Messung nach Kochsalzlösungs-Applikation (Kontrolle), Romifidin (Rom 0,05 mg/kg), Ketamin (Ket 0,6 mg/kg), Romifidin in Kombination mit Ketamin (RomKet 0,05 mg/kg, 0,6 mg/kg), Lidocain (Lido 1,3 mg/kg) und Romifidin in Kombination mit Lidocain (RomLido 0,05 mg/kg, 1,3 mg/kg). Vor und nach der Arzneimittelgabe (10, 30, 50, 70, 90, 120, 180, 240, 300 und 1350 Minuten) wurden Messungen durchgeführt. Zusätzlich zum thermischen nozizeptiven Schwellenwert wurden Verhalten und Sedierungsgrad bestimmt. Mittels Varianzanalyse und post hoc Tukey's t-Test wurden Vergleiche zwischen den Gruppen, mittels post hoc Dunnett's t-Test Unterschiede zur Baseline ermittelt ($p < 0,05$). Romifidin führte für 30 Minuten und Ketamin für 50 Minuten zu einer signifikanten Erhöhung des thermischen nozizeptiven Schwellenwertes. Die Romifidin-Ketamin Kombination führte zu einer signifikanten Schwellenwerterhöhung für 70 Minuten, die Romifidin-Lidocain Kombination zu einer Erhöhung des Schwellenwertes für 50 Minuten. Für Lidocain konnte kein statistisch nicht-signifikanter Schwellenwertanstieg beobachtet werden. Eine vergleichbare Sedierungstiefe wurde durch Romifidin, Romifidin-Ketamin und Romifidin-Lidocain erreicht. Somit führte die zusätzliche Gabe von Ketamin und Lidocain zu Romifidin zu einer verstärkten Analgesie ohne nachteilige Beeinflussung des Sedationsgrades. Die deutlichste und längste Analgesie konnte mit der Romifidin-Ketamin Kombination erreicht werden, welche neben der Romifidin-Lidocain Kombination eine vielversprechende Alternative für die zukünftige Verwendung in der Pferdepraxis darstellen könnte.

Schlüsselwörter: Sedierung, thermisch-nozizeptiver Schwellenwert, Analgesie, Ketamin, Lidocain

The effect of romifidine, ketamine and lidocaine on the thermal nociceptive threshold in horses

During painful procedures at the head effective analgesia is necessary in horses. Therefore it was the aim of our study to evaluate the thermal antinociceptive effects of romifidine, ketamine, lidocaine and of the combination of romifidine with ketamine or lidocaine. The study was carried out in 6 healthy horses, between 7 and 20 years old and owned by the University of Veterinary Medicine in Hannover. The study was performed in a blinded randomized cross-over design. Each horse received an intravenous infusion of a placebo (0.9% saline), romifidine (Rom 0.05 mg/kg), ketamine (Ket 0.6 mg/kg), romifidine with ketamine (RomKet 0.05 mg/kg, 0.6 mg/kg), lidocaine (Lido 1.3 mg/kg) and romifidine with lidocaine (RomLido 0.05 mg/kg, 1.3 mg/kg) with a wash-out period of 14 days between the trials. The thermal stimulus consisted of ramped contact heat (WTT2, Topcat Metrology Ltd) with a heating rate of 0.8°C per second until a safety cut out of 54°C was reached. The stimulation was performed on the head near the nostrils of the horses. Three baseline measurements were taken prior to injection of placebo, romifidine, ketamine, romifidine with ketamine, lidocaine or romifidine with lidocaine. The thermal nociceptive threshold was determined 10, 30, 50, 70, 90, 120, 180, 240, 300 and 1350 minutes after medication. At the same time points degree of sedation and heart rate were assessed and recorded. For statistical analysis the SAS version 9.3 (SAS Institute, Cary, NC) was used. A statistical significance was attributed when $p < 0.05$. Comparisons between treatments at each time point were performed via analysis of variance and post hoc tukey test. Analyses of variance for repeated measurements with post hoc dunnetts t-test were used to compare the values of each time point to the baseline values within the groups. The thermal nociceptive threshold increased in group Rom from $45 \pm 1,6^\circ\text{C}$ to a maximum threshold of $52 \pm 2,3^\circ\text{C}$ after 10 minutes, in group Ket from a baseline value of $44,4 \pm 2,7^\circ\text{C}$ to a maximum threshold of $50,3 \pm 1,9^\circ\text{C}$ after 30 minutes, for group RomKet from a baseline value of $47,1 \pm 3,8^\circ\text{C}$ to a maximum threshold of $54,1 \pm 2,3^\circ\text{C}$ after 10 minutes and in group RomLido values increased from a baseline value of $45,7 \pm 1,7^\circ\text{C}$ to a maximum threshold of $54,7 \pm 0,7^\circ\text{C}$ after 10 minutes. Increase of the thermal nociceptive threshold was statistically significant in groups Rom, Ket, RomKet and RomLido for 30, 50, 70 and 50 minutes, respectively. A moderate increase of the thermal threshold from a baseline value of $46,6 \pm 2,8^\circ\text{C}$ to a maximum threshold of $49,9 \pm 3^\circ\text{C}$ after 50 minutes was seen in horses of the lidocaine group, but did not reach statistical significance at any time point. Horses receiving romifidine alone or in combination with lidocaine or ketamine were sedated, whereas horses receiving lidocaine or ketamine alone showed no signs of sedation. The sedation score did not differ between groups Rom, RomKet and RomLido. Heart rate decreased significantly for 70 minutes in the romifidine group, for 30 minutes in the romifidine-ketamine group and for 50 minutes in the romifidine-lidocaine group. Horses with ketamine alone showed a significant increase in heart rate from 30 to 50 minutes after drug application. The additional administration of ketamine and lidocaine improved and prolonged the analgesic effect of romifidine. Neither the sedation score nor the cardiovascular system was negatively affected by the additional administration of ketamine or lidocaine. The combination of romifidine with ketamine provided the best analgesic effect. This drug combination and the combined use of romifidine and lidocaine could be a future alternative for horses in the daily veterinary practice.

Keywords: sedation, thermal threshold, analgesia, ketamine, lidocaine, equine

Zitation: Wittenberg-Voges L., Iburg K., Hopster K., Rohn K. Kästner S. B. R. (2016) Der Effekt von Romifidin, Ketamin und Lidocain auf den thermisch-nozizeptiven Schwellenwert am Kopf des Pferdes. *Pferdeheilkunde* 32, 428-435

Korrespondenz: Prof. Sabine B. R. Kästner, Klinik für Pferde, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Bünteweg 9, 30559 Hannover; E-Mail: sabine.kaestner@tiho-hannover.de

Einleitung

Eine gute Analgesie ist besonders bei invasiven Eingriffen im Kopfbereich des Pferdes erforderlich, um ein sicheres Arbeiten am stehenden Tier zu ermöglichen und das Verletzungsrisiko für Tier und Mensch zu minimieren. Die Notwendigkeit für eine ausreichende analgetische Versorgung ist auch aus Tierschutz-ethischer Sicht unbedingt notwendig.

Opioide sind potente Analgetika, die auch in der Veterinärmedizin häufig verwendet werden. Ihr Einsatz beim Pferd kann allerdings mit unerwünschten Nebenwirkungen wie erhöhte lokomotorische Aktivität, Drangwandern und Kopfnicken verbunden sein (Mama et al. 1993, Carregaro et al. 2007). Da diese Effekte vor allem bei Eingriffen am Pferdekopf ungünstig sind, wird häufig auf analgetischen Alternativen, wie beispielsweise $\alpha 2$ -Agonisten, NSAIDs oder Lokalanästhetika zurückgegriffen. Doch auch andere Medikamente haben in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen. Heute wird bereits vermehrt Ketamin zur Verbesserung der Sedierungsqualität beim Pferd eingesetzt (Hopster et al. 2013). Ketamin wird in der Pferdemedizin vor allem als dissoziatives Anästhetikum genutzt. Es hat jedoch auch einen analgetischen Effekt, wenn es bei Pferden in subanästhetischen Dosierungen eingesetzt wird (Fielding et al. 2006, Lankveld et al. 2006, Peterbauer et al. 2008), wobei keine sedierende Wirkung bei entsprechenden Dosierungen und Plasmakonzentrationen nachgewiesen werden konnte (Lankveld et al. 2006).

Neben der lokalen Anwendung hat auch der systemische Einsatz von Lidocain in der Pferdepraxis zugenommen. Interessant ist seine antiarrhythmische- und MAK-sparenden Wirkung und sein potentiell antinozizeptiver Effekt (Doherty und Seddighi 2010). Beim Menschen konnte durch die systemische Applikation von Lidocain eine Verringerung von postoperativen Schmerzen erreicht werden (Cassuto et al. 1985). Ein vergleichbarer Effekt konnte auch bei Pferden beobachtet werden. Tiere die 2%iges Lidocainhydrochlorid als Bolus in einer Dosierung von 2 mg/kg gefolgt von einer konstanten Infusionsrate von 0,05 mg/kg pro Minute über zwei Stunden erhielten, zeigten einen signifikanten Anstieg des thermischen Schwellenwertes gegenüber Pferden der Kontrollgruppe (Robertson et al. 2005).

Eine Möglichkeit die Effizienz von Analgetika zu beurteilen und optimale Dosierungen zu finden ist die Betrachtung ihrer Auswirkung auf den thermischen nozizeptiven Schwellenwert. Der nozizeptive Schwellenwert wird bestimmt, indem ein quantifizierbarer Stimulus angewandt wird, bis eine Reaktion des Probanden beobachtet wird (Love et al. 2011). Das Wireless Thermal Testing System (WTT2) von der Firma "Topcat Metrology Ltd" ist ein Testsystem, das bereits für den Einsatz beim Pferd evaluiert wurde (Poller et al. 2013a, b). Das Gerät erzeugt einen thermischen Stimulus mittels eines Heizelements, welches direkt auf der Haut des Tieres aufgebracht wird (Dixon et al. 2002). Die Überprüfung der Effekte von Analgetika mit Hilfe des thermischen nozizeptiven Schwellenwertes erwies sich in mehreren Studien am Tier als geeignet (Dixon et al. 2002, Love et al. 2011, Poller 2013a, b).

Ziel dieser Studie ist es, die Medikamente Romifidin, Ketamin und Lidocain allein und in Kombination miteinander hinsichtlich ihrer analgetischen Potenz, ihrer Wirkungsdauer und

Wechselwirkungen, sowie möglicher unerwünschter Nebenwirkungen zu untersuchen. Um den thermischen nozizeptiven Schwellenwert zu ermitteln, wird ein Reiz am Kopf des Pferdes gesetzt und die Reaktion auf diesen bewertet.

Material und Methode

Das Probandengut der Versuchsreihe bestand aus 6 klinisch allgemeingesunden Warmblutpferden, die im Besitz der Klinik für Pferde der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover waren. Unter den Pferden befanden sich vier Stuten und zwei Wallache im Alter von 7 bis 20 Jahren und einem Körpergewicht von 430 bis 600 kg. Die Tiere wurden während des Versuchs in ihrer gewohnten Umgebung gehalten.

Zur Bestimmung des thermischen nozizeptiven Schwellenwertes wurde das „Wireless Thermal Testing System“ (WTT2) der Firma "Topcat Metrology Ltd" (Ltd., Gravel Head Farm, Downham Common, Little Downham, Ely, CAMBS, CB6 2TY) genutzt (Abbildung 1). Für die thermische Stimulation wurden



Abb. 1 Anbringung des WTT2 auf dem Pferderücken. Die „display unit“ und der „thermal block“ sind an einem Longiergurt befestigt und stehen über ein luftleitendes System und ein Flachbandkabel mit der Druckmanschette und dem Heizelement am Kopf des Pferdes in Verbindung.

Attachment of the WTT2 to the horse. The „display unit“ and the „thermal block“ are attached to a belt and connected to the heating element attached at the nostrils of the horse.

eine Starttemperatur von 30°C und eine Heizrate von 0,8°C/Sekunde gewählt (Poller et al. 2013 a). Um Verbrennungen und Hautläsionen zu verhindern, wurde eine sogenannte „safety cut-out“ Temperatur eingestellt. Das Heizelement wurde an einem speziellen Halfter befestigt, um eine optimale Position im Bereich der Nüstern zu gewährleisten. Mittels einer Druckmanschette wurde ein konstanter Kontakt zwischen der Haut des Pferdes und dem Heizelement gewährleistet. Der Messvorgang wurde mit einer Fernbedienung gestartet, und so lange durchgeführt, bis das Pferd eine Reaktion auf den thermischen Reiz zeigte. Bei einer Reaktion wurde der Heizvorgang sofort beendet und die Temperatur des thermischen nozizeptiven Schwellenwertes notiert. Zeigte das Pferd keine Reaktion auf den thermischen Stimulus, wurde der Heizvorgang automatisch bei einer „safety cut-out“ Temperatur von 54°C gestoppt.

Die Versuche erfolgten in einem verblindeten, randomisierten cross-over Design. An sechs Pferden wurden jeweils sechs Versuchsreihen durchgeführt. Zwischen den einzelnen Ver-

suchsreihen wurde eine „wash-out“ Periode von jeweils 14 Tagen angesetzt, sodass es zu keiner Beeinflussung der Behandlungen untereinander kam. Die verschiedenen Arzneimittel wurden in 100 ml Kochsalzlösung verdünnt und den Pferden über einen Zeitraum von 10 Minuten über einen Venenverweilkatheter in der Vena jugularis dexter oder Vena jugularis sinister appliziert.

Neben der NaCl-Gruppe, der nur Kochsalzlösung verabreicht wurde, erhielten die Probanden der Rom-Gruppe jeweils Romifidin (Sedivet® 10 mg/ml, Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str.173, 55216 Ingelheim) in einer Dosierung von 0,05 mg/kg, die Tiere der Ket-Gruppe einen Bolus Ketamin (Narketan® 100 mg/ml, Vétoquinol GmbH, Parkstraße 10, 88212 Ravensburg) von 0,6 mg/kg, die RomKet-Gruppe eine Kombination aus Romifidin und Ketamin mit den identischen Dosierungen der Einzelapplikation, die Probanden aus der Lido-Gruppe Lidocain (Lidocainhydrochlorid 2%, 20,0 mg/ml, Bela-Pharm GmbH & Co. KG, Lohner Straße 19, D-49377 Vechta) in einer Dosierung von 1,3 mg/kg und die RomLido-Gruppe eine Arzneimittelkombination aus Romifidin und Lidocain in den jeweils beschriebenen Dosierungen.

Die Bestimmung des thermischen nozizeptiven Schwellenwertes erfolgte beidseits abwechselnd im Bereich der Nüstern mit dem WTT2 (Topcat Metrology, Cambridge) mit einer Heizrate von 0,8°C/Sekunde, einer vorgegebenen Starttemperatur von 30°C und einer „cut-out“ Temperatur von 54°C. Vor der Arzneimittelapplikation erfolgten drei Baseline Messungen im Abstand von 20 Minuten. Anschließend wurden 10, 30, 50, 70, 90, 120, 240, 300 und 1350 Minuten nach Ende der Medikamentenapplikation Messungen durchgeführt. Der thermische nozizeptive Schwellenwert wurde als die Temperatur des Heizelementes definiert, bei der die Reaktion des Tie-

res auf den thermischen Stimulus sichtbar wird. Die Temperatur, bei der Reaktionen wie Schütteln des Kopfes, Reiben der Nüstern, Kopfsucken, Ohrenspiel oder ähnliche Verhaltensmuster auftraten, die auf eine thermische nozizeptive Wahrnehmung schließen lassen, wurde entsprechend notiert. Zusätzlich wurden der Sedierungsgrad (Score 0 bis 9), das Verhalten und die Herzfrequenz bestimmt.

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte mit dem Statistikprogramm SAS, Version 9.3 (SAS Institute, Cary, NC). Es wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt. Ein Vergleich der Messzeitpunkt mit der Baseline innerhalb jeder Gruppe erfolgte mittels einfaktorieller Varianzanalyse für Messwiederholungen mit dem post hoc Dunnett's t-Test. Für diese Auswertung wurde ein Mittelwert aus den drei gemessenen Baseline-Werten gebildet. Mittels einfaktorieller Varianzanalyse und post hoc Tukey's t-Test wurden die Vergleiche zwischen den Arzneimitteln zu jedem Messzeitpunkt analysiert. Die Daten wurden als Mittelwerte mit Standardabweichung pro Behandlungsgruppe angegeben.

Ergebnisse

In der Kontroll-Gruppe zeigten die Tiere während der gesamten Messreihe zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede im Hinblick auf die erreichten thermischen nozizeptiven Schwellenwerte bei Mittelwerten von $45,3 \pm 2,4$ bis $49,2 \pm 4,7$ °C. In der Rom-Gruppe war der thermische Schwellenwert zu den Zeitpunkten T10 und T30 signifikant erhöht (Abbildung 2). Der maximale Schwellenwert wurde mit $52,3 \pm 2,3$ °C 10 Minuten nach Romifidin-Applikation gemessen. Der mittlere thermische nozizeptive Schwellenwert der Ket-Gruppe war zu den Zeitpunkten T10, T30 und T50

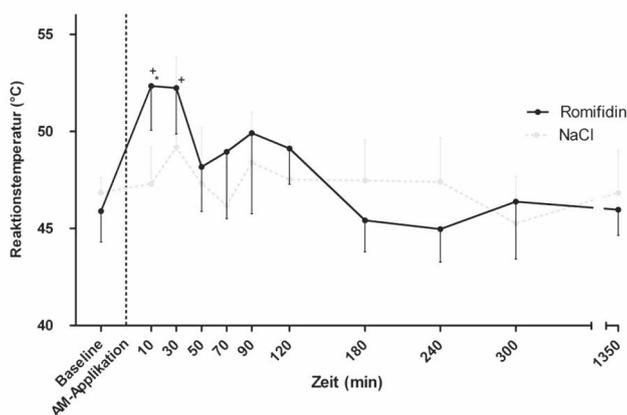


Abb. 2 Verlauf der nozizeptiven Schwellenwerte (Temperatur in °C) nach thermischer Stimulation am Kopf des Pferdes über einen Zeitraum von 1350 Minuten. Dargestellt sind Schwellenwerte (Mittelwert, SD) der NaCl-Gruppe (NaCl; $n=6$) und der Rom-Gruppe (Romifidin 0,05 mg/kg; $n=6$). Gestrichelte Linie: Ende der Medikamentenapplikation; + Signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) zur Baseline; * Signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) zur NaCl-Gruppe.

*Nociceptive thresholds (mean and SD) over time (in °C) after thermal stimulation at the nostrils of the horses over a time period of 1350 minutes in the NaCl-group (NaCl; $n=6$) and the Rom-group (Romifidine 0.05 mg/kg; $n=6$). Dotted line: End of drug-application + significantly different ($p < 0.05$) to baseline. * significantly different ($p < 0,05$) to NaCl-group.*

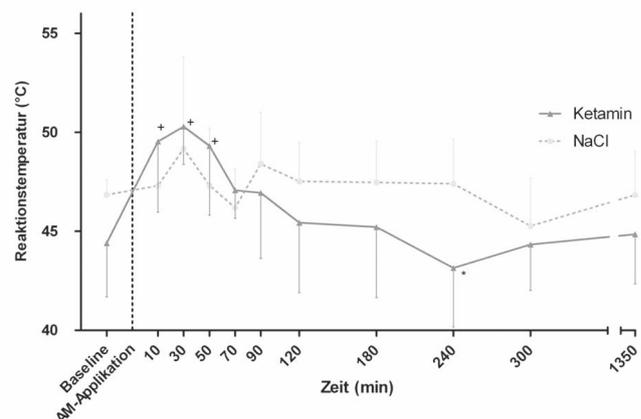


Abb. 3 Verlauf der nozizeptiven Schwellenwerte (Temperatur in °C) nach thermischer Stimulation am Kopf des Pferdes über einen Zeitraum von 1350 Minuten. Dargestellt sind die Schwellenwerte (Mittelwert, SD) der NaCl-Gruppe (NaCl; $n=6$) und der Ket-Gruppe (Ketamin 0,6 mg/kg; $n=6$). Gestrichelte Linie: Ende der Medikamentenapplikation; + Signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) zur Baseline; * Signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) zur NaCl-Gruppe.

*Nociceptive thresholds (mean and SD) over time (in °C) after thermal stimulation at the nostrils of the horses over a time period of 1350 minutes in the NaCl-group (NaCl; $n=6$) and the Ket-group (Ketamine 0.6 mg/kg; $n=6$). Dotted line: End of drug-application; + significantly different ($p < 0.05$) to baseline; * significantly different ($p < 0,05$) to NaCl-group.*

signifikant erhöht (Abbildung 3). Der maximale Schwellenwert wurde mit $50,3^{\circ}\text{C}$ 30 Minuten nach Ketamin-Applikation erreicht. Nach der Romifidin-Ketamin-Verabreichung waren die mittleren thermischen nozizeptiven Schwellenwerte zu den Zeitpunkten T10, T30, T50 und T70 signifikant erhöht (Abbildung 4). Der Maximalwert wurde mit $54,1 \pm 2,3^{\circ}\text{C}$ zum Zeitpunkt T10 erreicht. In der Lido-Gruppe war zu keinem Messzeitpunkt eine signifikante Veränderung des Schwellenwertes messbar (Abbildung 5). Zum Zeitpunkt T50 konnte ein maximaler Wert von $49,9 \pm 3^{\circ}\text{C}$ gemessen werden.

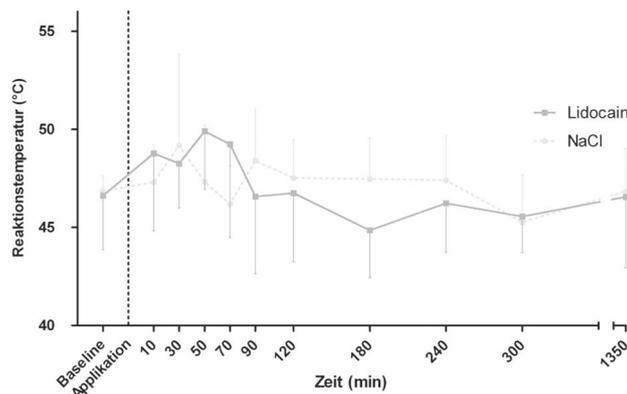


Abb. 5 Verlauf der nozizeptiven Schwellenwerte (Temperatur in $^{\circ}\text{C}$) nach thermischer Stimulation am Kopf des Pferdes über einen Zeitraum von 1350 Minuten. Dargestellt sind die Schwellenwerte (Mittelwert, SD) der NaCl-Gruppe (NaCl; $n=6$) und Lido-Gruppe (Lidocain $1,3 \text{ mg/kg}$; $n=6$). Gestrichelte Linie: Ende der Medikamentenapplikation

Nociceptive thresholds (mean and SD) over time (in $^{\circ}\text{C}$) after thermal stimulation at the nostrils of the horses over a time period of 1350 minutes in the NaCl-group (NaCl; $n=6$) and the Lido-group (Lidocaine 1.3 mg/kg ; $n=6$). Dotted line: End of drug-application

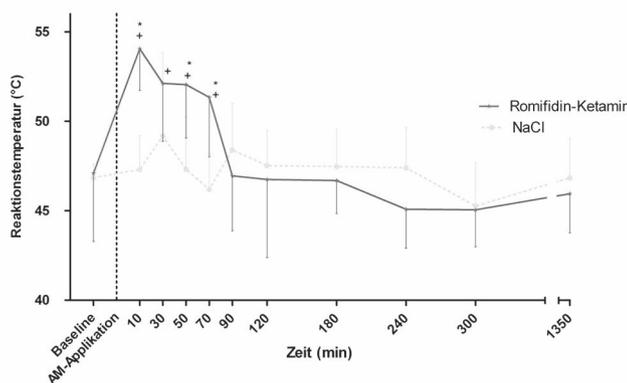


Abb. 4 Verlauf der nozizeptiven Schwellenwerte (Temperatur in $^{\circ}\text{C}$) nach thermischer Stimulation am Kopf des Pferdes über einen Zeitraum von 1350 Minuten. Dargestellt sind die Schwellenwerte (Mittelwert, SD) der NaCl-Gruppe (NaCl; $n=6$) und RomKet-Gruppe (Romifidin $0,05 \text{ mg/kg}$; Ketamin $0,6 \text{ mg/kg}$; $n=6$). Gestrichelte Linie: Ende der Medikamentenapplikation; + Signifikanter Unterschied ($p<0,05$) zur Baseline; * Signifikanter Unterschied ($p<0,05$) zur NaCl-Gruppe.

*Nociceptive thresholds (mean and SD) over time (in $^{\circ}\text{C}$) after thermal stimulation at the nostrils of the horses over a time period of 1350 minutes in the NaCl-group (NaCl; $n=6$) and the RomKet-group (Romifidine 0.05 mg/kg ; Ketamine 0.6 mg/kg ; $n=6$). Dotted line: End of drug-application; significantly different ($p<0.05$) to baseline. * significantly different ($p<0,05$) to NaCl-group.*

Der mittlere thermische nozizeptive Schwellenwert in der Rom-Lido-Gruppe war für 50 Minuten (T10, T30, T50) nach Romifidin-Lidocain-Applikation signifikant erhöht (Abbildung 6). Ein maximaler Schwellenwert von $54,7 \pm 0,7^{\circ}\text{C}$ wurde zum Zeitpunkt T10 erreicht. Bei Pferden die Romifidin alleine oder in Kombination mit Ketamin oder Lidocain erhielten, war zum Zeitpunkt T10 eine mittel bis hochgradige Sedierung festzustellen (Tabelle 1). Dieser sedative Effekt hielt für eine Dauer von 50 Minuten an. Zusätzlich kam es in diesen Gruppen für 30 Minuten zu einem signifikanten Abfall der Herzfrequenz. Baselinewerte für die Herzfrequenz betragen in der Rom- und RomKet-Gruppe 35 ± 4 Schläge pro Minute und in der Rom-Lido-Gruppe 34 ± 2 Schläge pro Minute. Zum Messzeitpunkt T10 war die Herzfrequenz in der Rom-Gruppe auf 26 ± 5 , in der RomKet-Gruppe auf 27 ± 7 und in der RomLido-Gruppe auf 26 ± 4 gesunken. In den Gruppen Lido und Ket konnten keine Sedierung oder sonstige Veränderung des Verhaltens festgestellt werden. Auch kam es in diesen Gruppen zu keiner Veränderung der Vitalparameter, außer in der Ket-Gruppe, die einen signifikanten Anstieg der Herzfrequenz von 33 ± 3 (Baselinewert) auf 39 ± 9 zum Zeitpunkt T30 und 35 ± 4 zum Messzeitpunkt T50 aufwies.

Diskussion

In dieser Studie wurde mittels nozizeptiven Testverfahrens der Einfluss von Romifidin, Ketamin und Lidocain auf den thermischen nozizeptiven Schwellenwert beim Pferd untersucht. Ziel war es, Alternativen zu den in der Veterinärmedizin gebräuchlichen Analgetika zu testen, um besonders bei schmerzhaften Eingriffen am Kopf des Pferdes eine ausreichende Analgesie mit möglichst geringen Nebenwirkungen zu erreichen. Neben der Einzelapplikation der genannten Arzneimittel wurde getestet, ob in der Kombination von Romifidin und Ketamin bezie-

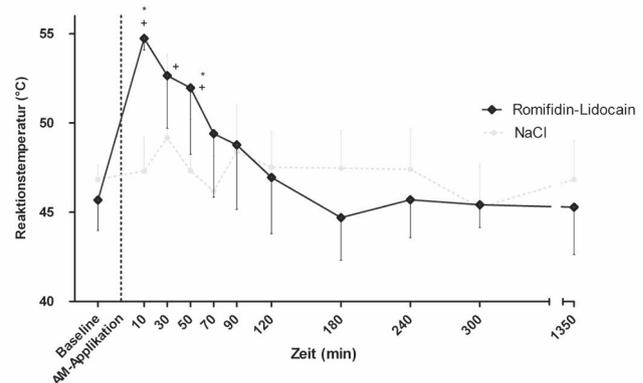


Abb. 6 Verlauf der nozizeptiven Schwellenwerte (Temperatur in $^{\circ}\text{C}$) nach thermischer Stimulation am Kopf des Pferdes über einen Zeitraum von 1350 Minuten. Dargestellt sind die Schwellenwerte (Mittelwert, SD) der NaCl-Gruppe (NaCl; $n=6$) und RomLido-Gruppe (Romifidin $0,05 \text{ mg/kg}$; Lidocain $1,3 \text{ mg/kg}$; $n=6$). Gestrichelte Linie: Ende der Medikamentenapplikation; + Signifikanter Unterschied ($p<0,05$) zur Baseline; * Signifikanter Unterschied ($p<0,05$) zur NaCl-Gruppe.

*Nociceptive thresholds (mean and SD) over time (in $^{\circ}\text{C}$) after thermal stimulation at the nostrils of the horses over a time period of 1350 minutes in the NaCl-group (NaCl; $n=6$) and the RomLido-group (Romifidine 0.05 mg/kg ; Lidocaine 1.3 mg/kg ; $n=6$). Dotted line: End of drug-application; + significantly different ($p<0.05$) to baseline. * significantly different ($p<0,05$) to NaCl-group.*

hungsweise von Romifidin und Lidocain ein synergistischer Effekt der Analgesie erzielt werden kann.

In der NaCl-Gruppe lagen keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Messzeitpunkten vor. Daraus lässt sich schließen, dass die Zeit keinen Einfluss auf die nozizeptiven Schwellenwerte und die anderen erhobenen Parameter hat.

Nach der Romifidin-Applikation kam es für die Dauer von 30 Minuten zu einem signifikanten Anstieg des thermisch nozizeptiven Schwellenwertes. Dieser Anstieg des Schwellenwertes kann als antinozizeptiver Effekt von Romifidin gewertet werden. Verschiedenen Studien konnten bereits eine analgetische Wirkung von Romifidin bei Pferden nachweisen (Rohrbach et al. 2009, Spadavecchia et al. 2005, Moens et al. 2003). Auch die Dauer des antinozizeptiven Effekts in dieser Studie stimmt mit den genannten Studien überein. Während der ersten 30 Minuten nach Applikation des Romifidins zeigten die Probanden neben einer signifikanten Erhöhung der Schwellenwerte zusätzlich eine mittel- bis hochgradige Sedierung. Die zentrale Dämpfung mit Reflexreduktion und Muskelrelaxation könnte unabhängig von einer Analgesie ebenfalls zum Anstieg der Schwellenwerte geführt haben, da die Pferde für das Ausführen einer bewussten Reaktion eventuell zu tief sediert waren. Nach der Applikation von Romifidin allein oder in Kombination zeigten alle Probanden einen deutlichen Abfall der Herzfrequenz. Die systemische Verabreichung von $\alpha 2$ -Agonisten bedingt einen initialen Anstieg des Systemischen Gefäßwiderstands und damit eine Hypertension gefolgt von einem Abfall des arteriellen Blutdrucks (Yamashita et al. 2000). Die Hypertension führt zu einer dosisabhängigen, reflektorischen Bradykardie und einer Verminderung des Herzauswurfs (Yamashita et al. 2000). Auf diesen peripheren Effekt folgt der zentrale Wirkmechanismus, der das Fortbestehen von Sinusbradykardien und das Auftreten von atrioventrikulären Blöcken bedingt. Eine

verminderte Sympathikusaktivität und ein gesteigerter Vagotonus sind hier als Ursache beschrieben (Sinclair 2003, Wojtasiak-Wypart et al. 2012).

Studien zur epiduralen (Gomez De Segura et al. 1998) und lokalen Anwendung von Ketamin (Lopez-Sanroman et al. 2003) konnten bereits eine analgetische Wirkung für Ketamin beim Pferd belegen. In dieser Studie konnte eine analgetische Wirkung nach einem systemisch verabreichten Ketamin-Bolus festgestellt werden. Diese wurde durch eine signifikante Erhöhung des thermischen nozizeptiven Schwellenwertes für eine Dauer von 50 Minuten deutlich. Der beobachtete analgetische Effekt stimmt mit Ergebnissen zur elektrischen Stimulation überein. Ein Ketamin-Bolus von 0,6 mg/kg gefolgt von einer konstanten Infusionsrate von 0,02 mg/kg wies antinozizeptive Effekte auf (Peterbauer et al. 2008). Als Mechanismen für die analgetische Wirkung von Ketamin werden die Hemmung thalamokortikaler Wege und eine Erregung des limbischen Systems diskutiert (Kohrs und Durieux et al. 1998). Ketamin bindet an verschiedene Rezeptoren, wobei der Großteil der Wirkungen auf eine Interaktion mit NMDA-Rezeptoren zurückzuführen ist (Kohrs und Durieux 1998). Aber auch Wirkungen über andere Rezeptoren, wie ein Opioid-Antagonismus (Hustveit et al. 1995) und ein hemmender Einfluss auf nicotinerge Rezeptoren sind für die analgetische Wirkung von Ketamin verantwortlich (Moaddel et al. 2013). Ketamin besitzt sympathomimetische Effekte und hat beim Menschen und Tier stimulierenden Einfluss auf das kardiovaskuläre System in Form einer erhöhten Herzfrequenz und einem Anstieg des arteriellen Blutdrucks (Zielmann et al. 1997, Lankveld et al. 2006). Dieser Effekt erklärt den Anstieg der Herzfrequenz in der Ket-Gruppe zum Zeitpunkt T30. Die Kombination von Romifidin und Ketamin führte zu einem synergistischen analgetischen Effekt der von allen Gruppen am längsten ausgeprägt ist. Grund hierfür könnte die sympathomimetische Wirkung von Ketamin sein (Tweed et al. 1972, Zielmann et al. 1997).

Tab. 1 Sedationsgrad jedes Pferdes (n=6) der Rom-Gruppe (Romifidin 0,05 mg/kg), RomKet-Gruppe (Romifidin 0,05 mg/kg; Ketamin 0,6 mg/kg) und der RomLido-Gruppe (Romifidin 0,05 mg/kg; Lidocain 1,3 mg/kg) und der Median für den Zeitraum 10 bis 180 Minuten nach AM-Applikation in dem eine Sedation festgestellt werden konnte. Bewertet wurde die Kopfhöhe (0-3), die Reaktion auf einen akustischen Reiz (0-3) sowie die Reaktion auf einen visuellen Reiz (0-3). Aus diesen Parametern wurde ein Gesamtscore addiert, wobei 0 Punkte keine Sedation, 1-3 Punkte eine geringgradige Sedation, 4-6 Punkte eine mittelgradige Sedation und 7-9 Punkte eine hochgradige Sedation darstellen.

Median sedation score of six horses in groups Rom (romifidine 0.05 mg/kg), RomKet (romifidine 0.05 mg/kg, ketamine 0.6 mg/kg) and RomLido (romifidine 0.05mg/kg; lidocaine 1.3 mg/kg) from 10 to 180 minutes after treatment. Head height (0-3), reaction to acoustic stimulation (0-3) and reaction to visual stimulation (0-3) were scored and added up to an overall sedation score. A sedation score of 0, 1-3, 4-6, and 7-9 represented no sedation, mild sedation, moderate sedation and severe sedation, respectively.

Zeit (min)	10	30	50	70	90	120	180
Gruppe Romifidin							
Median	7	5,5	3,5	0	0	0	0
Minimum	3	3	0	0	0	0	0
Maximum	9	8	7	4,5	4,5	2	0
Gruppe Romifidin-Ketamin							
Median	6,5	6	3,75	0,5	0	0	0
Minimum	5	3	2	0	0	0	0
Maximum	9	8	5	2,5	1	0	0
Gruppe Romifidin-Lidocain							
Median	6,5	4,5	3	0	0	0	0
Minimum	4	3	2	0	0	0	0
Maximum	7	6	4,5	2	0	0	0

In der Lido-Gruppe konnte kein signifikanter Anstieg des thermischen nozizeptiven Schwellenwertes gemessen werden. Dennoch kam es nach Lidocain-Applikation zu einem Anstieg der mittleren thermischen Schwellenwerte im Vergleich zur Baseline. Obwohl dieser Anstieg nicht statistisch signifikant war, könnte er ein Hinweis auf einen analgetischen Effekt des Lidocains sein, der klinisch relevant ist. Eine antinozizeptive und analgetische Wirkung von systemisch verabreichtem Lidocain ist für die Humanmedizin beschrieben (Cassuto et al. 1985). Die Tatsache, dass in unserer Studie kein signifikanter Effekt beobachtet werden konnte, könnte mit einer zu geringen Dosierung begründet werden. Daher müssen nachfolgende Studien zeigen, ob durch eine Dosiserhöhung ein stärkerer antinozizeptiver Effekt erzielt werden kann. Die Arzneimittelkombination von Romifidin und Lidocain führte hingegen zu einer ausgeprägten Analgesie bei allen sechs Probanden. Die thermischen nozizeptiven Schwellenwerte waren für die RomLido-Gruppe für 50 Minuten signifikant erhöht. Im Vergleich zur Rom-Gruppe, in der die Schwellenwerte sich nur bis T30 signifikant zu ihrer Baseline unterschieden, vermittelt die zusätzliche Gabe von Lidocain (1,3 mg/kg) eine stärkere und länger andauernde Analgesie. Die Rom und RomLido-Gruppe erreichten ihren maximalen Schwellenwert bereits 10 Minuten nach Ende der Infusion. Zu diesem Zeitpunkt erreichte nur ein Pferd in der Rom-Gruppe den cut-out-Wert, wohingegen in der RomLido-Gruppe fünf von sechs Probanden keine Reaktion auf den nozizeptiven Reiz zeigten, auch wenn die mittleren thermischen nozizeptiven Schwellenwerte der beiden Gruppen zu keinem Zeitpunkt signifikant unterschiedlich waren. Da die Gruppen sich nicht in ihrem Sedationsgrad unterscheiden, ist die Maskierung einer Reaktion durch eine tiefe Sedation in der RomLido-Gruppe unwahrscheinlich. Die Ergebnisse der eigenen Studie sowie auch die einer Studie von De Souza und Kollegen demonstrieren somit eine synergistische analgetische Wirkung von Lidocain in der Kombination mit $\alpha 2$ -Agonisten (Fernandes De Souza et al. 2011).

Eine Limitation der vorliegenden Studie ist, dass die über das thermisch-nozizeptive Testverfahren ermittelte Dauer des analgetischen Effekts nicht unbedingt die klinisch relevante Analgesie während eines invasiven Eingriffs am Pferdekopf widerspiegelt. Bei der Übertragung der Ergebnisse auf den klinischen Alltag sollte dies bedacht werden.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Applikation von Romifidin mit einer subanästhetischen Dosis Ketamin zu einer synergistischen Analgesie in dieser Studie führte. Gleichzeitig verminderte Ketamin den negativen Einfluss des Romifidins auf die Herzfrequenz. Lidocain allein hatte in dieser Studie keinen signifikanten Effekt auf den thermischen Schwellenwert. Der Nutzen als alleiniges Analgetikum im klinischen Alltag beim Pferd und in dieser Dosierung bleibt daher fraglich. Die Kombination von Lidocain mit dem Alpha-2 Agonisten Romifidin zeigte aber eine gesteigerte Analgesie im Vergleich zur Einzelapplikation von Romifidin. Ein Limitationsfaktor für den klinischen Gebrauch ist die fehlende Zulassung für Lidocain als systemisch appliziertes Analgetikum für das Pferd. Die Gabe von Ketamin und Lidocain zu Romifidin führte in dieser Studie zu einem synergistischen analgetischen Effekt, dessen Nutzen in nachfolgenden klinischen Studien untersucht werden sollte.

Tierschutzklärung

Die Studie wurde vom Niedersächsischen Landesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (LAVES) gemäß Artikel 8 des Tierschutzgesetzes geprüft und zugelassen (Tierschutznummer: 33.14-42502-04-12/0862).

Interessenskonflikt

Eine Veröffentlichung der Daten ist ohne Interessenkonflikt möglich.

Literatur

- Carregaro A. B., Luna S. P., Mataqueiro M. I., De Queiroz-Neto A. (2007) Effects of buprenorphine on nociception and spontaneous locomotor activity in horses. *Am. J. Vet. Res.* 68, 246-250
- Cassuto J., Wallin G., Hogstrom S., Faxen A., Rimback G. (1985) Inhibition of postoperative pain by continuous low-dose intravenous infusion of lidocaine. *Anesth. Analg.* 64, 971-974
- Dixon M. J., Robertson S. A., Taylor P. M. (2002) A thermal threshold testing device for evaluation of analgesics in cats. *Res. Vet. Sci.* 72, 205-210
- Doherty T. J., Seddighi M. R. (2010) Local anesthetics as pain therapy in horses. *Vet. Clin. North Am. - Equine Pract.* 26, 533-549
- Fernandes De Souza J. F., Raposo Monteiro E., Campagnol D., Ramos R. C., Frasson A. M. F. (2011) Evaluation of Nociception, Sedation, and Cardiorespiratory Effects of a Constant Rate Infusion of Xylazine Alone or in Combination with Lidocaine in Horses. *J. Equine Vet. Sci.* 32, 339-345
- Fielding C. L., W. Brumbaugh G., Matthews N. S., Peck K. E., Rousel A. J. (2006) Pharmacokinetics and clinical effects of a sub-anesthetic continuous rate infusion of ketamine in awake horses. *Am. J. Vet. Res.* 67, 1484-1490
- Figueiredo, J. P., Muir W. W., Smith J., Wolfrom G. W. (2005) Sedative and analgesic effects of romifidine in horses. *Int. J. Appl. Res. Vet. Med.* 3, 249-258
- Gomez de Segura I. A., De Rossi R., Santos M., Lopez San-Roman J., Tendillo F. J., San-Roman F. (1998) Epidural injection of ketamine for perineal analgesia in the horse. *Vet. Surg.* 27, 384-391
- Hopster K., Bienert-Zeit A., Hopster-Iversen C., Kästner S. (2013) Einfluss von Ketamin oder Midazolam in Kombination mit einer Dauertropfinfusion von Romifidin und Butorphanol auf die Sedierungsqualität während Zahnextraktionen am stehenden Pferd. *Pferdeheilkunde* 29, 220-227
- Hustveit O., Maurset A., Oye I. (1995) Interaction of the chiral forms of ketamine with opioid, phencyclidine, sigma and muscarinic receptors. *Pharmacol. Toxicol.* 77, 355-359
- Kohrs R., Durieux M. E. (1998) Ketamine: teaching an old drug new tricks. *Anesth. Analg.* 87, 1186-1193
- Lankveld D. P., Driessen B., Soma L. R., Moate P. J., Rudy J., Ubobh C. E., Van Dijk P., Hellebrekers L. J. (2006) Pharmacodynamic effects and pharmacokinetic profile of a long-term continuous rate infusion of racemic ketamine in healthy conscious horses. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 29, 477-488
- Lopez-Sanroman F. J., Cruz J. M., Santos M., Mazzini R. A., Tabanera A., Tendillo F. J. (2003) Evaluation of the local analgesic effect of ketamine in the palmar digital nerve block at the base of the proximal sesamoid (abaxial sesamoid block) in horses. *Am. J. Vet. Res.* 64, 475-478
- Love E. J., Murrell J., Whay H. R. (2011a) Thermal and mechanical nociceptive threshold testing in horses: a review. *Vet. Anaesth. Analg.* 38, 3-14
- Mama K. R., Pascoe P. J., Steffey E. P. (1993) Evaluation of the interaction of mu and kappa opioid agonists on locomotor behavior in the horse. *Can. J. Vet. Res.* 57, 106-109

- Moaddel R., Abdrakhmanova G., Kozak J., Jozwiak K., Toll L., Jimenez L., Rosenberg A., Tran T., Xiao Y., Zarate C. A., Wainer I. W. (2013) Sub-anesthetic concentrations of (R,S)-ketamine metabolites inhibit acetylcholine-evoked currents in α_7 nicotinic acetylcholine receptors. *Eur. J. Pharmacol.* 698, 228-234
- Moens Y., Lanz F., Doherr M. G., Schatzmann U. (2003) A comparison of the antinociceptive effects of xylazine, detomidine and romifidine on experimental pain in horses. *Vet. Anaesth. Analg.* 30, 183-190
- Peterbauer C., Larenza P. M., Knobloch M., Theurillat R., Thormann W., Mevissen M., Spadavecchia C. (2008) Effects of a low dose infusion of racemic and S-ketamine on the nociceptive withdrawal reflex in standing ponies. *Vet. Anaesth. Analg.* 35, 414-423
- Poller C., Hopster K., Rohn K., Kästner S. B. (2013a) Evaluation of contact heat thermal threshold testing for standardized assessment of cutaneous nociception in horses - comparison of different locations and environmental conditions. *BMC Vet. Res.* 9, 4
- Poller C., Hopster K., Rohn K., Kästner S. B. (2013b) Nociceptive thermal threshold testing in horses – effect of neuroleptic sedation and neuroleptanalgesia at different stimulation sites. *BMC Vet. Res.* 9, 135
- Robertson S. A., Sanchez L. C., Merritt A. M., Doherty T. J. (2005) Effect of systemic lidocaine on visceral and somatic nociception in conscious horses. *Equine Vet. J.* 37, 122-127
- Rohrbach H., Korpivaara T., Schatzmann U., Spadavecchia C. (2009) Comparison of the effects of the α_2 agonists detomidine, romifidine and xylazine on nociceptive withdrawal reflex and temporal summation in horses. *Vet. Anaesth. Analg.* 36, 384-395
- Sinclair M. D. (2003) A review of the physiological effects of α_2 -agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice. *Can. Vet. J.* 44, 885-897
- Spadavecchia C., Arendt-Nielsen L., Andersen O. K., Spadavecchia L., Schatzmann U. (2005) Effect of romifidine on the nociceptive withdrawal reflex and temporal summation in conscious horses. *Am. J. Vet. Res.* 66, 1992-1998
- Tweed W. A., Minuck M., Mymn D. (1972) Circulatory responses to ketamine anesthesia. *Anesthesiology* 37, 613-619
- Wojtasiak-Wypart M., Soma L. R., Rudy J. A., Uboh C. E., Boston R. C., Driessen B. (2012) Pharmacokinetic profile and pharmacodynamic effects of romifidine hydrochloride in the horse. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 44, 86-95
- Yamashita K., Tsubakishita S., Futaok S., Ueda I., Hamaguchi H., Seno T., Katoh S., Izumisawa Y., Kotani T., Muir W. W. (2000) Cardiovascular effects of medetomidine, detomidine and xylazine in horses. *J. Vet. Med. Sci.* 62, 1025-1032
- Zielmann S., Kazmaier S., Schnull S., Weyland A. (1997) [S-(+)-Ketamine and circulation]. *Anaesthesist* 46 Suppl 1, 43-46