

# PERIOPERATIVE APPLIKATION NICHTSTEROIDALER ANTIPHLOGISTIKA UND DER EINFLUSS AUF DIE BLUTUNGSNEIGUNG BEIM HUND

**KATRIN RICHTER**

**INAUGURAL-DISSERTATION**

zur Erlangung des Grades eines  
Dr. med. vet.  
beim Fachbereich Veterinärmedizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen



*édition scientifique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**



**Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.**

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2008

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1<sup>st</sup> Edition 2008

© 2008 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen  
Printed in Germany



**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

édition scientifique

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN  
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890  
email: [redaktion@doktorverlag.de](mailto:redaktion@doktorverlag.de)

**[www.doktorverlag.de](http://www.doktorverlag.de)**

Aus dem Klinikum Veterinärmedizin, Chirurgie

Betreuer: PD. Dr. med. vet. Sabine Tacke

**Perioperative Applikation nichtsteroidaler Antiphlogistika  
und der Einfluss auf die Blutungsneigung beim Hund**

**INAUGURAL-DISSERTATION**

zur Erlangung des Grades eines

Dr. med. vet.

beim Fachbereich Veterinärmedizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

eingereicht von

**Katrin Richter geb. Behrens**

Tierärztin aus Bietigheim-Bissingen

Gießen (2008)

Mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Dekan: Prof. Dr. Dr. habil. Georg Baljer

Gutachter: 1. PD Dr. Sabine Tacke  
2. Prof. Dr. Andreas Moritz

Tag der Disputation: 16.06.2008

## **Selbständigkeitserklärung**

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

---

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	V
1 Einleitung.....	1
2 Literaturübersicht.....	3
2.1 Arachidonsäuremetabolismus.....	3
2.2 Cyclooxygenasen.....	3
2.3 Eikosanoide.....	6
2.4 Rolle der Eikosanoide bei der Blutgerinnung.....	7
2.4.1 Proaggregatorischer Einfluss.....	7
2.4.2 Antiaggregatorischer Einfluss.....	10
2.5 Nichtsteroidale Antiphlogistika.....	11
2.5.1 Wirkungsweise.....	11
2.5.2 Selektivität für Cyclooxygenase-1 und -2.....	12
2.5.3 Carprofen.....	13
2.5.4 Meloxicam.....	15
2.6 Metamizol.....	17
2.7 Verwendete Anästhetika, Infusionen und Antibiotika.....	19
2.7.1 Einfluss der Anästhetika auf die Hämostase.....	19
2.7.2 Einfluss der Infusionstherapie auf die Hämostase.....	21
2.7.3 Einfluss von Ampicillin auf die Hämostase.....	22
2.8 Methoden zur Bestimmung der Thrombozytenfunktion.....	23
2.8.1 Kapilläre Blutungszeit.....	23
2.8.2 Thrombozytenfunktionsparameter des ADVIA 120.....	25
2.8.3 Verschlusszeit im Vollblut.....	29
2.8.4 Aggregometrie.....	30
2.9 Körperinnentemperatur und Blutgerinnung.....	31

---

2.10	Einfluss nichtsteroidaler Antiphlogistika auf die Blutgerinnung .....	33
2.10.1	Studien am Menschen.....	33
2.10.2	Studien am Hund.....	37
2.10.3	Studien an der Katze.....	44
2.10.4	Studien am Pferd.....	45
3	Eigene Untersuchungen .....	48
3.1	Material und Methode .....	48
3.1.1	Untersuchte Hunde .....	48
3.1.2	Anästhesie und Antibiose.....	48
3.1.3	Untersuchungsgruppen.....	52
3.1.4	Probengewinnung und -behandlung .....	53
3.1.5	Von Willebrand-Antigen-Bestimmung .....	59
3.1.6	Statistische Auswertung.....	60
3.2	Ergebnisse der eigenen Untersuchungen .....	62
3.2.1	Von Willebrand-Antigen-Bestimmung .....	62
3.2.2	Körperinnentemperatur .....	62
3.2.3	Kapilläre Blutungszeit an der Wangenschleimhaut .....	64
3.2.4	Intraoperative Befragung der Chirurgen.....	66
3.2.5	Adspektion der Wunde .....	68
3.2.6	Hämatokrit.....	69
3.2.7	Thrombozytenzahl und -funktionsparameter .....	70
3.2.8	Verschlusszeit im Vollblut.....	75
3.2.9	Partielle und aktivierte partielle Thrombinzeit.....	76
3.2.10	Aggregometrie.....	77
3.2.11	Korrelation von Blutungszeit und Befragung intra operationem.....	80



---

4	Diskussion .....	82
4.1	Eigene Methodik .....	82
4.1.1	Auswahl der Messzeitpunkte.....	82
4.1.2	Einfluss von Anästhesie, Antibiose und perioperativem Stress.....	83
4.1.3	Einschätzung der Blutungsneigung.....	84
4.1.4	Kapilläre Blutungszeit.....	85
4.1.5	ADVIA 120 .....	85
4.1.6	Verschlusszeit im PFA-100 .....	86
4.1.7	Aggregometrie nach Born .....	87
4.2	Eigene Ergebnisse im Vergleich zu den bisherigen Studien beim Hund... 87	
4.2.1	In vitro-Studien .....	87
4.2.2	Von Willebrand Faktor-Mangel.....	88
4.2.3	Einfluss der perioperativen Hypothermie.....	89
4.2.4	Kapilläre Blutungszeit.....	89
4.2.5	Befragung der Chirurgen intra operationem .....	90
4.2.6	Adspektion der Wunde postoperativ .....	91
4.2.7	Hämatokrit.....	91
4.2.8	Thrombozytenzahl und –funktionsparameter .....	92
4.2.9	Verschlusszeit.....	92
4.2.10	Aggregometrie.....	92
4.2.11	Partielle und aktivierte partielle Thrombinzeit.....	93
4.2.12	Korrelation von Blutungszeit und intraoperativer Befragung .....	93
4.2.13	Hämostase und Entzündung .....	93
5	Schlussfolgerungen .....	96
6	Zusammenfassung .....	98
7	Summary .....	100

8	Literaturverzeichnis.....	102
9	Verzeichnis der Tabellen .....	158
10	Verzeichnis der Abbildungen .....	160

---

## Abkürzungsverzeichnis

### A

AA	4-Aminoantipyrin
ADP	Adenosindisphosphat
ALT	Alanin-Amino-Transferase
AP	Alkalische Phosphatase
aPTT	Aktivierete partielle Thromboplastinzeit

### B

BSH	Berner Sennenhund
bzw.	beziehungsweise

### C

ca.	circa
cAMP	Cycloadenosinmonophosphat
COX	Cyclooxygenase

### D

2D	zweidimensional
dl	Deziliter
DSH	Deutscher Schäferhund

### E

EDTA	Ethylendiamintetraacetat
------	--------------------------

### F

fl	Femtoliter
----	------------

### G

g	Gramm
GLDH	Glutamat-Dehydrogenase
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
Gplb	Glykoprotein Ib
GpIIb-IIIa	Glykoprotein IIb-IIIa

### H

h	Stunde
---	--------

**I**

IC<sub>50</sub> Inhibitory concentration 50%

**J**

JRT Jack Russel Terrier

**K**

kg Kilogramm

KM Körpermasse

**L**

l Liter

LPS Lipopolysaccharid

**M**

µl Mikroliter

MAA 4-Methyl-aminoantipyrin

MCH Mean corpuscular hemoglobin

MCHC Mean corpuscular hemoglobin concentration

MCV Mean corpuscular volume

ml Milliliter

mM millimolar

mmHg Millimeter Quecksilbersäule

MPC Mean platelet component concentration

MPM Mean platelet mass

MPV Mean platelet volume

mRNA Messenger ribonucleid acid

**N**

n Stichprobenumfang

NO Stickstoffmonoxid

NSAID non steroidal antiinflammatory drug

**P**

PAF Plättchenaktivierender Faktor

PCDW Platelet component distribution width

PCT Prothrombin consumption time

PDGF Platelet derived growth factor

PDW Platelet distribution width

PG Prostaglandin

pg Pikogramm

PLT Thrombozytenzahl

---

PMDW	Platelet mean distribution width
PPP	Plättchenarmes Plasma
PRP	Plättchenreiches Plasma
PT	Thromboplastinzeit
<b>S</b>	
s	Standardabweichung
SF	Streufaktoren
<b>T</b>	
TF	Tissue Factor
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
TxA <sub>2</sub>	Thromboxan A <sub>2</sub>
TxB <sub>2</sub>	Thromboxan B <sub>2</sub>
<b>W</b>	
WHWT	West Highland White Terrier
vWF	von Willebrand Faktor
<b>X</b>	
$\bar{X}$	arithmetischer Mittelwert
$\bar{X}_g$	geometrischer Mittelwert
<b>Z</b>	
z.B.	zum Beispiel

# 1 Einleitung

Nicht nur der Mensch, sondern auch das Tier empfindet Schmerz, auch wenn es diese nicht in gleichem Maße wie der Mensch mitteilen kann. Die Bekämpfung von Schmerz im Rahmen der tierärztlichen Tätigkeit ist daher eine anspruchsvolle und wichtige Aufgabe. Sie muss nicht nur aufgrund der ethischen Verpflichtung gegenüber dem uns anvertrauten Tier gemeistert werden, sondern auch aufgrund der durch Schmerzen hervorgerufenen pathophysiologischen Veränderungen im Körper (Hellebrekers 2001).

Nichtsteroidale Antiphlogistika werden gegenwärtig oft als potente Analgetika für die Therapie akuter und chronischer Schmerzen bei Kleintieren eingesetzt. Die Etablierung einer adäquaten peri- und postoperativen Schmerztherapie trägt dabei der Tatsache Rechnung, dass Wirbeltiere eine dem Menschen vergleichbare Schmerzempfindung besitzen. Daher ist die Anwendung von Analgetika bei Eingriffen, die in der Humanmedizin als schmerzhaft eingestuft werden, auch in der Veterinärmedizin notwendig (Henke und Erhardt 2001, Rollin 2001).

Tiere, die sich wegen orthopädischer Erkrankungen einer Operation unterziehen müssen, stehen häufig aufgrund schmerzhafter arthrotischer und arthritischer Veränderungen unter einer Dauermedikation mit nichtsteroidalen Antiphlogistika (Henderson et al. 1994). Von besonderem Interesse bei der Durchführung von Operationen ist unter anderem die Blutungsneigung des zu operierenden Organismus. Chirurgen berichten oft subjektiv von einer erhöhten intraoperativen Blutungsneigung als Folge der Verabreichung nichtsteroidaler Antiphlogistika beim Hund. Eine objektive Quantifizierung dieser Beobachtungen findet in den meisten Fällen jedoch nicht statt.

Ziel dieser prospektiven, teilrandomisierten klinischen Studie war es sowohl klinisch als auch labordiagnostisch eine mögliche Beeinflussung der Blutungsneigung durch die Verabreichung nichtsteroidaler Antiphlogistika nachzuweisen. Dabei wurden die Dauerbehandlung und die unmittelbar präoperativ eingeleitete Schmerztherapie durch zwei der häufigsten in der Veterinärmedizin verwendeten nichtsteroidalen Antiphlogistika, Carprofen und Meloxicam, miteinander verglichen. Als

Negativkontrollgruppe dienten Patienten, denen keinerlei nichtsteroidale Antiphlogistika verabreicht wurden. Es wurden sowohl Parameter der primären (kapilläre Blutungszeit, Thrombozytenfunktionsparameter, Verschlusszeit im Vollblut) als auch der sekundären Hämostase (Prothrombinzeit, aktivierte partielle Thromboplastinzeit) überprüft. Insbesondere war von Interesse, ob auffällige Veränderungen in den präoperativen Messungen der Thrombozytenfunktion auch tatsächlich mit klinisch relevanten Auswirkungen (intraoperative Blutungsneigung, postoperative Komplikationen im Wundbereich wie z.B. Hämatombildung) korrelieren.

Schließlich sollte eine Aussage darüber getroffen werden, ob eine Schmerztherapie mit Carprofen bzw. Meloxicam im Hinblick auf eine bevorstehende bzw. unmittelbar erfolgte Operation bei Hunden ohne schwere Allgemeinerkrankung sicher durchgeführt werden kann oder ob auf andere Analgetikagruppen zurückgegriffen werden sollte.

---

## 2 Literaturübersicht

### 2.1 Arachidonsäuremetabolismus

Für das Verständnis der Wirkungsweise von nichtsteroidalen Antiphlogistika und deren möglichen Einfluss auf die Blutgerinnung sind Kenntnisse der Physiologie der Arachidonsäure und ihrer Metaboliten, der Eikosanoide, unverzichtbar.

Arachidonsäure (Eikosatetraensäure) ist eine vierfach ungesättigte Fettsäure aus 20 Kohlenstoffatomen, die Bestandteil von Phospholipiden in der Zellmembran ist. Arachidonat wird durch das Enzym Phospholipase A<sub>2</sub> von diesen Membranphospholipiden abgespalten und weiter durch das bifunktionale Enzym Cyclooxygenase umgesetzt (Abbildung 1). Dieses liegt in zwei Isoformen, Cyclooxygenase (COX)-1 und Cyclooxygenase (COX)-2, vor (Fu et al. 1990, Kujubu et al. 1991, Xie et al. 1991). Über die instabilen Zwischenprodukte Prostaglandin G<sub>2</sub> und Prostaglandin H<sub>2</sub> (Endoperoxide) entstehen die Prostaglandine D<sub>2</sub>, F<sub>2α</sub>, E<sub>2</sub>, I<sub>2</sub> und das Thromboxan A<sub>2</sub> (Löffler 1997).

### 2.2 Cyclooxygenasen

COX-1 und COX-2 werden durch zwei unterschiedliche Gene kodiert, die auf verschiedenen Chromosomen liegen (Fletcher et al. 1992). Sie sind in 61% ihrer Aminosäuresequenzen homolog (Kujubu et al. 1991, Xie et al. 1991, Jones et al. 1993). Das aktive Zentrum der Cyclooxygenase ist bei beiden Isoformen ähnlich und besteht aus einem langen, engen, hydrophoben Tunnel (Picot et al. 1994). Es bestehen jedoch Unterschiede in der Aminosäuresequenz der aktiven Zentren der Cyclooxygenase-Isoformen (Mancini et al. 1995, Bhattacharyya et al. 1996, Gierse et al. 1996, Kurumbail et al. 1996, Wong et al. 1997).

Wilson und Mitarbeiter (2004) verglichen die Aminosäuresequenzen von humaner und caniner COX-1 bzw. COX-2 und fanden eine Übereinstimmung von 92.7% zwischen humaner und caniner COX-1. Die humane und canine COX-2 stimmen zu 90.1% miteinander überein. Alle Aminosäuren die an der Bildung des katalytischen Zentrums der Cyclooxygenasen beteiligt sind und die Hauptunterschiede zwischen den aktiven Zentren von COX-1 und COX-2 sind bei Mensch und Hund identisch.



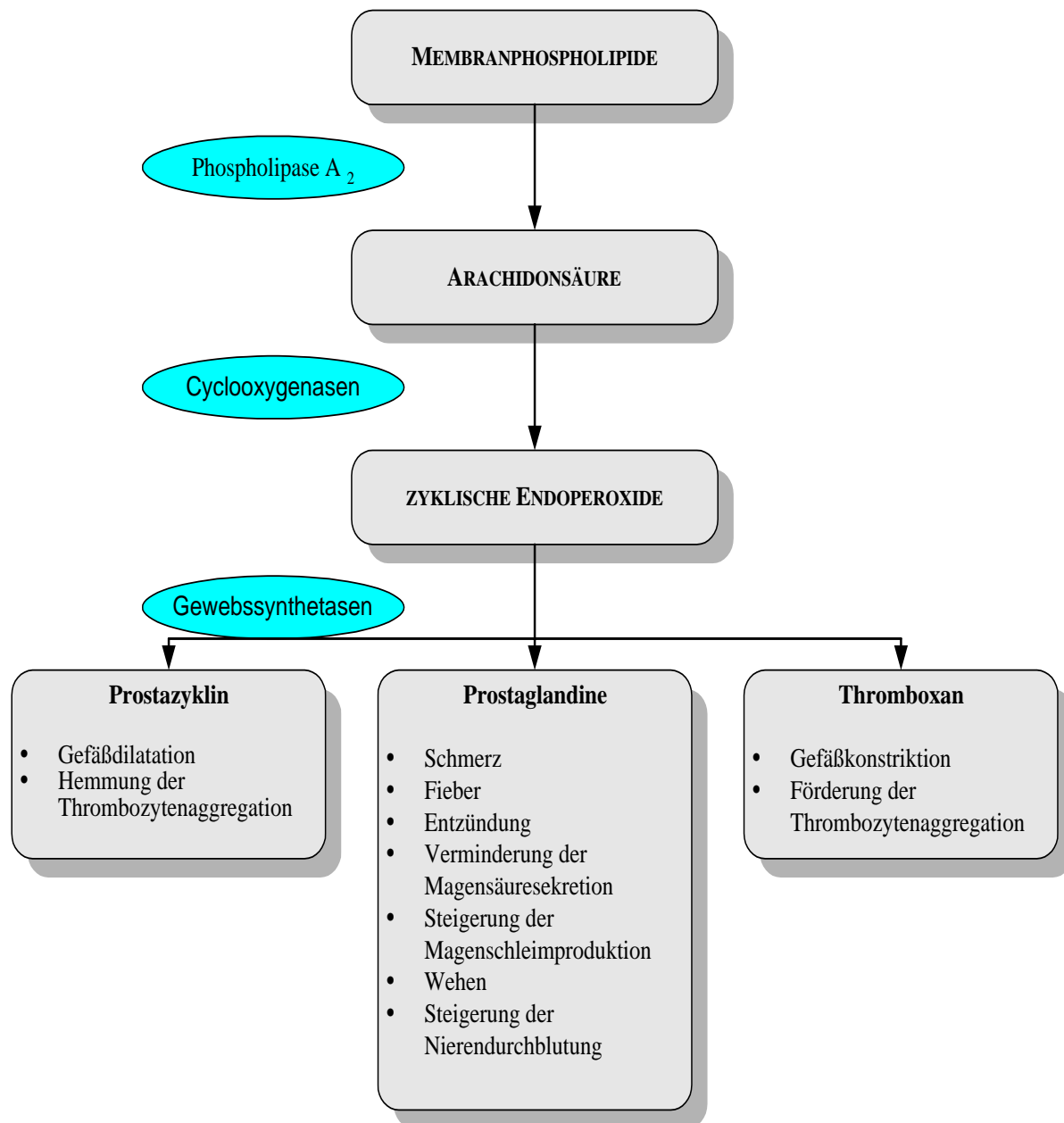


Abbildung 1: Arachidonsäurestoffwechsel (exklusive Lipoxygenaseweg)

COX-1 ist ein membranständiges Enzym und befindet sich im endoplasmatischen Retikulum prostaglandinsynthetisierender Zellen. Es ist als „house-keeping enzyme“ hauptsächlich für die basale, konstitutive Prostaglandin- und Thromboxansynthese verantwortlich und wird in nahezu allen Geweben exprimiert (Whittle et al. 1980, DeWitt und Smith 1988, Seibert et al. 1994, Wilson et al. 2004). COX-2 hingegen wird durch Entzündungsmediatoren wie z.B. Interleukin-1 $\beta$ , Interleukin-6 und Tumornekrose-Faktor  $\alpha$  induziert (Samad et al. 2002). Sie wird für zahlreiche Entzündungs- und Schmerzreaktionen verantwortlich gemacht (Seibert et al. 1994, Ungemach 1999, Funk 2001, Brack et al. 2004).

Diese strenge Einteilung der COX-Isoformen in basale, physiologische COX-1 und induzierbare, inflammatorische COX-2 wurde jedoch in den letzten Jahren relativiert. Mittlerweile gilt es als gesichert, dass auch die COX-2 in vielen Geweben (z.B. in den Nieren, den Ovarien, im Nerven- und im Verdauungssystem) physiologischerweise exprimiert wird (O'Neill und Ford-Hutchinson 1993, Wallace 1999, Yaksh et al. 2001). COX-2 ist auch an der Prostazyklinsynthese der Gefäßwand beteiligt (McAdam et al. 1999, Hennan et al. 2001). Wilson und Mitarbeiter (2004) konnten in allen untersuchten Geweben beim Hund (Magenschleimhaut, Duodenum, Ileum, Jejunum, Kolon, Milz, Kortex, Lunge, Ovarien, Niere und Leber) COX-2 mRNA nachweisen, in keinem davon jedoch das exprimierte COX-2 Protein. Sie schließen daraus, dass entweder die Translation von COX-2 blockiert oder posttranskriptionell reguliert wird.

In den letzten Jahren wurde eine dritte Variante der Cyclooxygenase bei Hund, Ratte und Maus entdeckt, die als COX-3 bzw. COX-1b bezeichnet wird (Chandrasekharan et al. 2002, Ayoub et al. 2004, Snipes et al. 2005). COX-3 wird von demselben Gen wie COX-1 codiert, behält jedoch ein Intron in der mRNA. COX-3 wurde vor allem in Herzgewebe und im zerebralen Kortex nachgewiesen und könnte eine Erklärung für die analgetische und antipyretische Wirkung von Paracetamol liefern. Andere Autoren warnen jedoch vor einer Übertragung der bisherigen gesammelten experimentellen Ergebnisse auf andere Spezies (Warner et al. 2004, Kis et al. 2005).

## 2.3 Eikosanoide

Prostaglandine und Thromboxane, die zusammen mit den Leukotrienen zur Gruppe der Eikosanoide zusammengefasst werden, modulieren als Gewebshormone zahlreiche körpereigene Reaktionen. Sie werden nicht in den Zellen gespeichert, sondern de novo durch spezifische Stimuli wie mechanische Traumen, Zytokine oder Wachstumsfaktoren freigesetzt (Fu et al. 1990, Funk 2001).

Thromboxan A<sub>2</sub> wird durch die COX-1 vor allem in Thrombozyten und in der Lunge synthetisiert. Es wirkt vasokonstriktorisch und vermittelt die Aggregation von Thrombozyten (Hamberg et al. 1975). Das Ausmaß der Aggregation, die durch die Arachidonsäuremetaboliten ausgelöst wird, unterliegt dabei speziesspezifischen Unterschieden (Meyers et al. 1980). Prostaglandin I<sub>2</sub> (Prostazyklin) wird in den Gefäßwänden, in Magen, Lunge und Niere synthetisiert, Prostaglandin E<sub>2</sub> und F<sub>2α</sub> dagegen in fast allen Körperzellen (Löscher 1999). In der Magenschleimhaut hemmen Prostaglandine die Säureproduktion und erhöhen die Schleim- und Bikarbonatsekretion sowie die Durchblutung der Magenschleimhaut (Vane und Botting 1995). In der Niere sind Prostaglandine an der Aufrechterhaltung der Durchblutung, der glomerulären Filtrationsrate sowie der Natriumausscheidung beteiligt (Fröhlich und Stichtenoth 1996).

Die durch COX-2 synthetisierten Prostaglandine bewirken Vasodilatation und eine erhöhte Permeabilität postkapillärer Venolen, was zu den klassischen Entzündungszeichen Schwellung und Ödem führt (Seibert et al. 1994, Illes und Allgaier 2001). Prostaglandine sind auch an der Modulation der Schmerzempfindung beteiligt, indem sie durch Aktivierung G-Protein-gekoppelter Proteinkinasen die cAMP-Synthese in Nozizeptoren steigern. Sie senken somit die Erregungsschwelle für C-Faser-aktivierende Schmerzreize (Chen et al. 1999, Aley et al. 2000, Ballou et al. 2000, Julius und Basbaum 2001). Sie steigern dadurch die Schmerzempfindung, die durch andere Mediatoren wie z.B. Bradykinin hervorgerufen wird (Ferreira et al. 1973, Seibert et al. 1994, Zhang et al. 1997, Julius und Basbaum 2001). Neuere Untersuchungen zeigen, dass Prostaglandine nicht nur in der peripheren, sondern auch bei der zentralen Schmerztransduktion eine Rolle spielen (Malmberg und Yaksh 1992a, Malmberg und Yaksh 1992b, Smith et al. 1998, Ballou et al. 2000, Samad et al. 2001).

## 2.4 Rolle der Eikosanoide bei der Blutgerinnung

### 2.4.1 Proaggregatorischer Einfluss

Die Hämostase ist eine komplexe physiologische Antwort des Körpers auf eine Blutung und beruht auf vaskulären, zellulären und plasmatischen Vorgängen. Das Gefäßendothel, die Thrombozyten und der von Willebrand Faktor (vWF) sind für die primäre Hämostase bzw. die Bildung des noch reversiblen Thrombozytenpfropfes verantwortlich, der für das Sistieren einer kapillären Blutung ausreicht. Bei Verletzungen von größeren Gefäßen sind zusätzlich Gerinnungsfaktoren im Plasma notwendig, um ein irreversibel vernetztes Fibringerinnsel zu bilden (sekundäre Hämostase). Diese Gerinnungsfaktoren können dabei entweder über einen intrinsischen oder über einen extrinsischen Weg zur Fibrinvernetzung führen (Abbildung 2).

Thrombozyten sind diskoide Scheiben ohne Zellkern mit einem Durchmesser von circa 2-7  $\mu\text{m}$  (Abbildung 3). Sie entstehen durch Abschnürungen aus vielkernigen Megakaryozyten des Knochenmarks. Canine Thrombozyten haben eine Lebensdauer von fünf bis sieben Tagen (Heilman et al. 1993, Hickford et al. 2001).

Bei Verletzungen der Gefäßwand kommt es durch Vasokonstriktion und Ausbildung eines Thrombozytenpfropfes zur primären Hämostase (McMichael 2005). Durch die Verletzung des Endothels kommen subendotheliale Strukturen aus Kollagen, Fibronectin und Laminin mit den Thrombozyten in Kontakt. Das subendothelial und im Thrombozyten vorkommende Glykoprotein von Willebrand Faktor (vWF) bildet Brücken zwischen den subendothelialen Strukturen und dem spezifischen Thrombozytenmembranrezeptor Glykoprotein Ib (GpIb) (Kroll et al. 1991). Die Bindung weiterer membranständiger Adhäsionsrezeptoren aus der Familie der Integrine stabilisiert die Anheftung der Thrombozyten.

Bei dieser Adhäsion kommt es zu Strukturänderungen der Thrombozyten („shape change“). Sie runden sich ab, verlieren ihre Scheibenform, sezernieren den Inhalt ihrer Granula und bilden pseudopodienartige Fortsätze (White 1996). Biologisch aktive Substanzen wie Adenosindisphosphat (ADP), Kollagen, Adrenalin und Plättchenaktivierenden Faktor (PAF) aus verletzten Zellen und den Thrombozyten selbst führen zunächst zur reversiblen Thrombozytenaggregation.

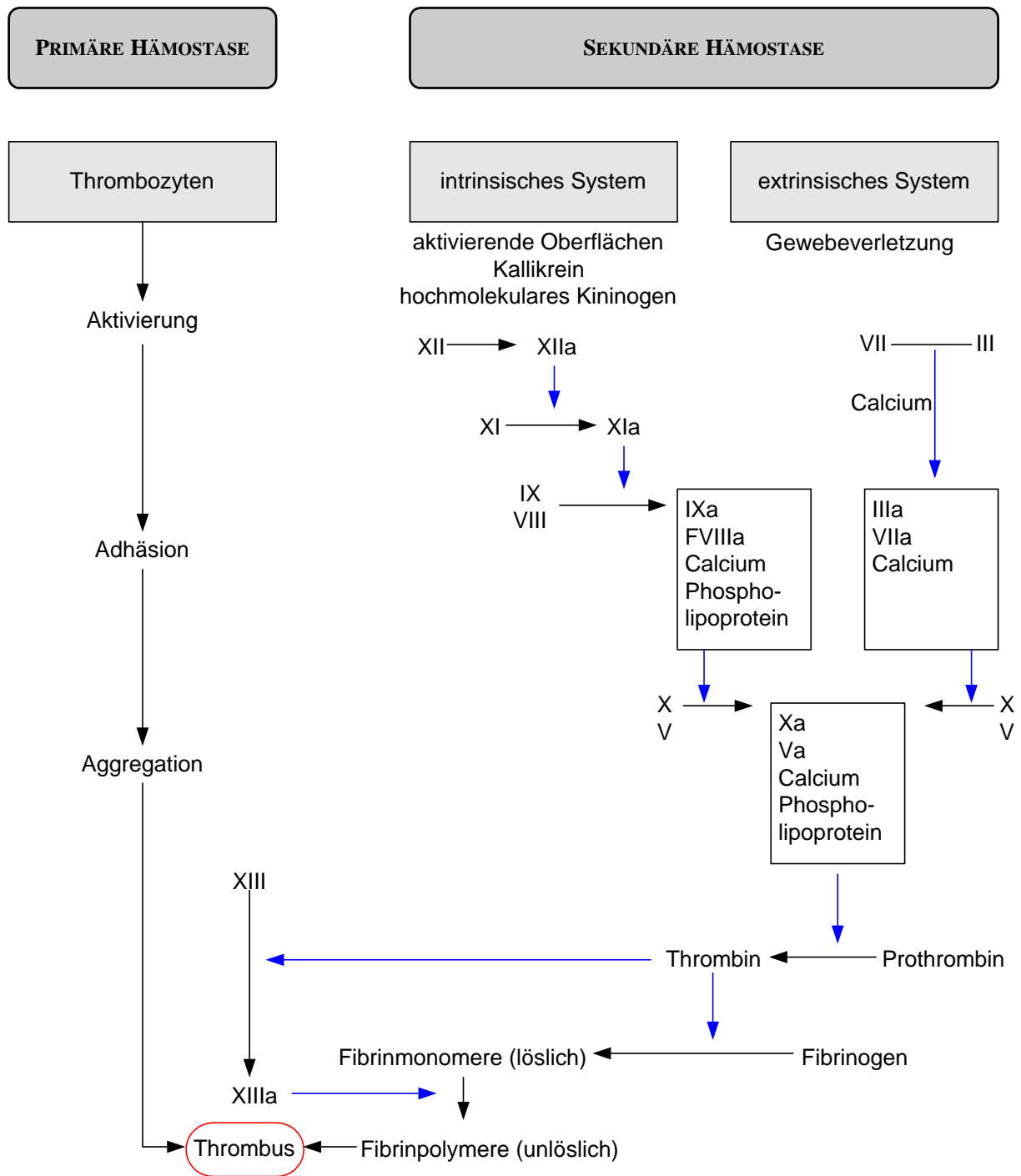


Abbildung 2: Hämostase (schematisch, nach Köhler und Rathgeber 1999)

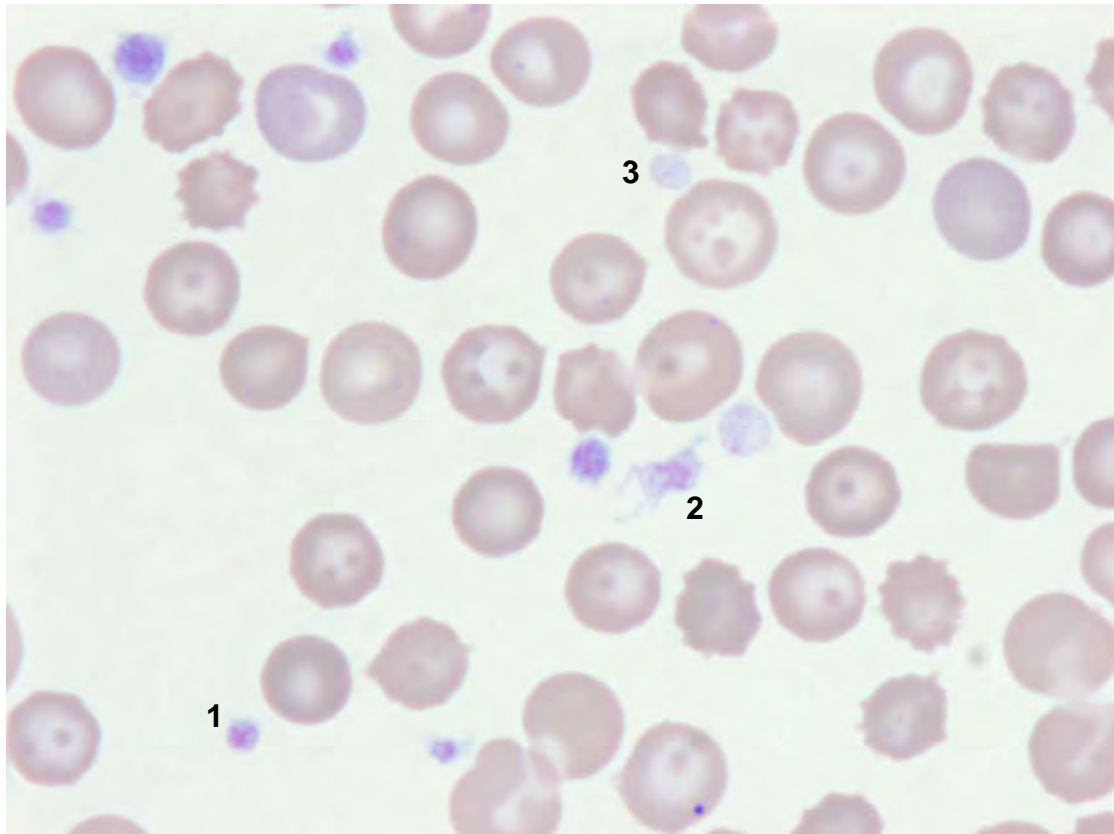


Abbildung 3:  
Nicht-aktivierter (1) und aktivierte Thrombozyten: (2) mit Filopodien, (3) degranulierter Thrombozyt (1000fache Vergrößerung, May Grünwald-Giemsa-Färbung; aus dem Zentrallabor Klinikum Veterinärmedizin, Klinik für Kleintiere)

Die membranständigen Adhäsionsrezeptoren sind mit intrazellulären Messengersystemen gekoppelt, die zur Phosphorylierung intrazellulärer Proteine und einer Freisetzung von  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen führen (Detwiler et al. 1978). Diese aktivieren die  $\text{Ca}^{2+}$ -abhängige Phospholipase  $A_2$ , die aus Membranphospholipiden Arachidonat abspaltet (Hamberg et al. 1975, Funk et al. 1991). Aus diesem wird durch das Enzym Cyclooxygenase-1 Prostaglandin  $H_2$  und in folgenden Schritten die Thromboxane  $A_2$  und  $B_2$ .

Die Thromboxane binden nach der Freisetzung an ihren G-proteingekoppelten Rezeptor. Sie stimulieren über die Sekretion der Thrombozytengranula im Sinne einer positiven Rückkopplung zur Rekrutierung und Aggregation weiterer Thrombozyten (Willerson et al. 1989, Littlewood 1999).

Die Aktivierung der Thrombozyten führen zur Konformationsänderung ihres GpIIb-IIIa-Rezeptors. Dies ermöglicht die Bindung von löslichem Fibrinogen an den

Rezeptor und damit an die Membran des Thrombozyten (Gawaz 1999) (Abbildung 4). Durch Abspaltung von Fibrin aus Fibrinogen durch das Protein Thrombin kommt es dann anschließend im Zuge der sekundären Hämostase zu einer irreversiblen Vernetzung der Thrombozyten.

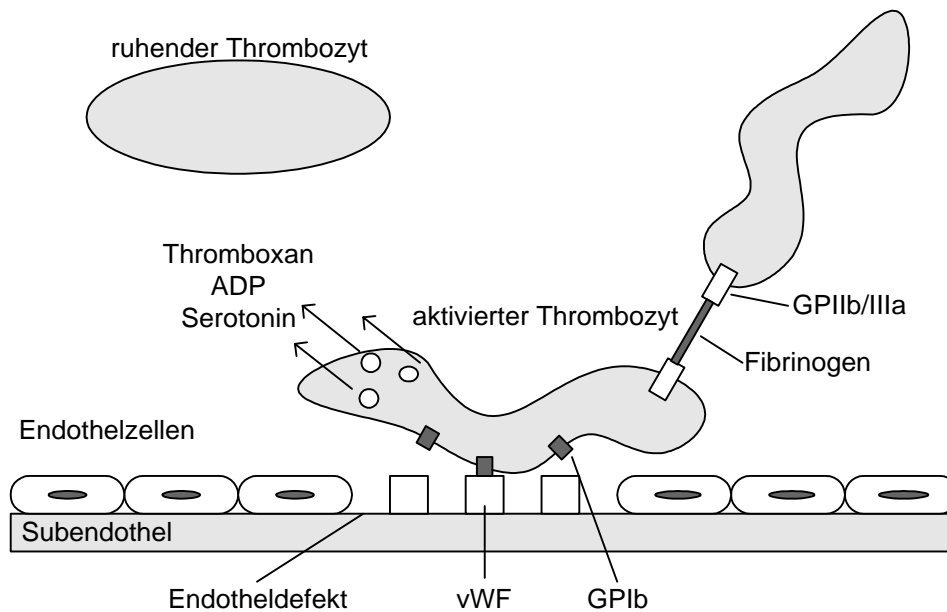


Abbildung 4: Thrombozytenaktivierung (schematisch)

#### 2.4.2 Antiaggregatorischer Einfluss

Die Ausbreitung der Plättchenaggregate über den verletzten Gefäßbereich hinaus wird durch ein weiteres Eikosanoid, Prostaglandin I<sub>2</sub> (Prostazyklin), begrenzt. Dieses wird durch Cyclooxygenase-2 in den Endothelzellen synthetisiert (Warso und Lands 1983). Es fördert über die Aktivierung von cAMP den Rückstrom von Kalziumionen aus dem Zytosol, stabilisiert so den Thrombozyten und wirkt antiaggregatorisch. Endoperoxide, die aus aktivierten Thrombozyten freigesetzt werden, fördern im Rahmen eines negativen Feedback-Mechanismus die Synthese von Prostazyklin (Marcus et al. 1983). Das so eng geregelte Verhältnis von Thromboxan A<sub>2</sub> zu Prostazyklin ist wichtig für die Balance zwischen pro- und antiaggregatorischen Einflüssen in der Blutbahn (Amezcuca et al. 1978, Korbut und Moncada 1978, Hong et al. 2008).

## 2.5 Nichtsteroidale Antiphlogistika

Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs) gehören zur Gruppe der Nicht-Opioid-Analgetika, die im Gegensatz zu den Opioiden vor allem zur Linderung geringer bis mittlerer Schmerzen eingesetzt werden (Löscher 1999). Es handelt sich um aromatische, organische Säuren ohne Steroidgerüst, die einen pKa-Wert von unter 5 besitzen und sich überwiegend in Geweben mit niedrigem pH-Wert wie z.B. Magen, Niere und entzündlich verändertem Gewebe anreichern (Türck et al. 1996, Brack et al. 2004). Sie wirken nicht nur analgetisch, sondern auch antiphlogistisch und vermindern insbesondere entzündlich bedingte Hyperalgesie (Löscher 1999). Man bezeichnet sie in Abgrenzung zu den steroidalen Glukokortikoiden auch als nichtsteroidale Antiphlogistika.

### 2.5.1 Wirkungsweise

Der Wirkmechanismus der nichtsteroidalen Antiphlogistika beruht auf der Hemmung des Enzyms Cyclooxygenase und damit der Prostaglandinsynthese (Smith und Willis 1971, Vane 1971). Acetylsalicylsäure wirkt als einziges NSAID durch irreversible Hemmung der Cyclooxygenase. Diese erfolgt durch die Acetylierung des Enzyms und damit zur Ausbildung kovalenter Bindungen, die zu Konformitätsänderungen und damit zu Aktivitätsverlust führen (Roth und Majerus 1975, Roth et al. 1975). Alle anderen NSAIDs konkurrieren dosisabhängig mit Arachidonsäure um die Bindung an COX-1 und/oder COX-2, deren Aktivität nach einer solchen Bindung eines NSAIDs an das aktive Zentrum reversibel gehemmt wird (Patrono et al. 1985).

Während die unerwünschten Wirkungen der NSAIDs (z.B. gastrointestinale Blutungen, Ulzera, Blutgerinnungsstörungen) auf die Hemmung der Cyclooxygenase-1 zurückgeführt werden, wird die Unterdrückung der Cyclooxygenase-2 als Basis der analgetischen, antipyretischen und antiinflammatorischen Wirkung diskutiert (Seibert et al. 1994, Vane 1994, Johnston und Fox 1997, Warner et al. 1999). Es gibt jedoch auch Hinweise, dass die Hemmung der Prostaglandinsynthese nicht ausschließlich für die analgetische Wirkung der nichtsteroidalen Antiphlogistika verantwortlich ist (Brune et al. 1991, Twomey und Dale 1992). Zu den prostaglandinunabhängigen Wirkmechanismen zählen z.B. die Migrations- und Degranulationshemmung neutrophiler Granulozyten



sowie die verringerte Bildung von Superoxidradikalen dieser Zellpopulation (Di Rosa et al. 1971, Kaplan et al. 1984).

### **2.5.2 Selektivität für Cyclooxygenase-1 und -2**

Da die unerwünschten Arzneimittelwirkungen der NSAIDs auf die Hemmung der physiologischen COX-1 zurückgeführt wird, wurde in den vergangenen Jahren vermehrt nach Möglichkeiten der selektiven COX-2-Hemmung gesucht. Die Einteilung der nichtsteroidalen Antiphlogistika orientiert sich daher seit der Entdeckung der Bedeutung der zwei Cyclooxygenase-Isoformen an der Selektivität der Wirkstoffe für Cyclooxygenase-1 bzw. -2. Fröhlich (1997) unterteilt die Wirkstoffe in selektive COX-1-Hemmer (z.B. Acetylsalicylsäure), nichtselektive COX-Hemmer (z.B. Acetylsalicylsäure in hohen Dosierungen, Indomethacin, Diclofenac, Ibuprofen), bevorzugte COX-2-Inhibitoren (z.B. Carprofen, Meloxicam) und hochselektive COX-2-Hemmer (z.B. Firocoxib).

Die Selektivität der einzelnen COX-Hemmer wird durch den COX-1:COX-2-Quotienten ausgedrückt. Der  $IC_{50}$ -Wert, also die erforderliche Konzentration eines Wirkstoffes, die notwendig ist, um die Hälfte des jeweiligen Isoenzyms zu hemmen, wird ermittelt und die Selektivität als COX-1 ( $IC_{50}$ ):COX-2 ( $IC_{50}$ ) ausgedrückt. Je größer der Quotient ist, desto höher ist die Selektivität des Wirkstoffes für COX-2 (Jones und Budsberg 2000). Die in vitro ermittelten COX-1:COX-2-Quotienten können dabei jedoch je nach Studienaufbau und getesteten Tierarten bzw. Zelllinien erheblich voneinander abweichen bzw. nicht unbedingt auf das Verhalten in vivo übertragen werden (Furst 1999, Pairet und van Ryn 1998, Jones und Budsberg 2000). Gründe dafür sind u.a. eine zeitabhängige Enzymhemmung durch die NSAIDs und damit unterschiedliche Ergebnisse bei unterschiedlichen Messzeitpunkten. Auch die hohe, jedoch unterschiedliche Proteinbindung der einzelnen NSAIDs führt vor allem bei der Verwendung proteinfreier Lösungen zu Ergebnissen, die nicht auf die Verhältnisse in vivo übertragen werden können (Poulsen Nautrup und Hörstermann 1999).

Selektive COX-2-Hemmer entfalten ihre Wirkung dadurch, dass sie an die Cyclooxygenase-2 binden und eine Änderung der räumlichen Struktur hervorrufen, die zur Hemmung des Enzyms führt (Copeland et al. 1994). Eine Bindung an die

Cyclooxygenase-1 führt zu keiner Änderung der räumlichen Struktur und damit zu keinem Aktivitätsverlust.

Die Erwartungen, dass selektive COX-2-Hemmer durch ihren COX-1-sparenden Effekt so gut wie keine Nebenwirkungen hervorrufen, haben sich leider nicht erfüllt. Mehrere Multicenter-Langzeitstudien konnten ein deutlich höheres Risiko für das Auftreten thrombembolischer Komplikationen nach Dauermedikation mit Rofecoxib, Celecoxib, Parecoxib oder Valdecoxib beim Menschen nachweisen (Bombardier et al. 2005, Bresalier et al. 2005, Nussmeier et al. 2005, Solomon et al. 2005). Daraufhin beschloss die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) weitgehende Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen. Sie stellte weiterhin fest, dass es sich um einen Klasseneffekt handele und daher alle COX-2-Inhibitoren betroffen seien (EMA 2005). Dieser beruht wahrscheinlich auf der Hemmung der COX-2-vermittelten Prostacyclinsynthese. Die COX-1-vermittelte Synthese des proaggregatorisch wirkenden Thromboxans wird dagegen nicht beeinflusst, was bei prädisponierten Personen zu einer Hyperkoagulabilität führen kann. Das Risiko einer solchen Hyperkoagulabilität besteht laut EMA beim Hund jedoch nicht.

### 2.5.3 Carprofen

Carprofen ( $\pm$ -6-Chlor- $\alpha$ -Methylcarbazol-2-Essigsäure; Abbildung 5) gehört zu den Propriensäurederivaten. Die Halbwertszeit im Plasma beträgt beim Hund etwa 8 Stunden (McKellar et al. 1990). Die Plasmakonzentration erreicht ihren Höhepunkt nach etwa ein bis drei Stunden, wobei über 99% des Wirkstoffes an Plasmaproteine gebunden werden (Fox und Johnston 1997, Clark et al. 2003). Nach Penetration in das Körpergewebe geht Carprofen eine enge Proteinbindung ein, die der Grund für die lange Verweildauer von bis zu 24 Stunden ist (Sobek und Traeder 2003). Die Elimination erfolgt beim Hund hauptsächlich über die Leber mittels Biotransformation und Ausscheidung der Metaboliten über Fäzes (70-80%) und Urin (10-20%) (McKellar et al. 1990, Fox und Johnston 1997, Clark et al. 2003).

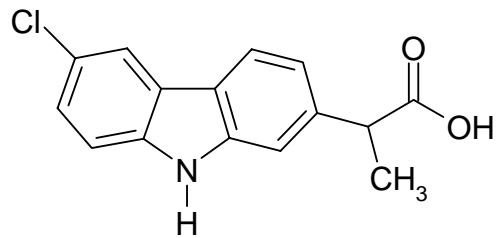


Abbildung 5: Strukturformel von Carprofen

Carprofen ist ein optisch aktives Molekül und liegt als Razemat vor. Das S(+)-Enantiomer ist stärker antiphlogistisch wirksam als das R(-)-Enantiomer. Carprofen ist in Deutschland für die Behandlung von Entzündungs- und Schmerzzuständen bei akuten und chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparates sowie zur postoperativen Analgesie für Hunde, Katzen und Rinder zugelassen. Es ist als Injektionslösung, Tabletten und Kautabletten erhältlich.

Carprofen wird erfolgreich zur postoperativen Schmerztherapie beim Hund (Fox und Johnston 1997, Grisneaux et al. 1999, Leece et al. 2005) und bei der Katze eingesetzt (Lascelles et al. 1995, Slingsby und Waterman-Pearson 2002).

Die Selektivität von Carprofen für COX-1 bzw. COX-2 beim Hund wird von verschiedenen Autoren unterschiedlich bewertet. Eine Übersicht über die zahlenmäßigen Angaben in der veterinärmedizinischen Literatur gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Selektivität von Carprofen für COX-1 bzw. COX-2 beim Hund

Autor	COX-1 :COX-2-Quotient
Ricketts et al. (1998)	129
Kay-Mugford et al. (1999)	1.75
Brideau et al. (2001)	6.5
Streppa et al. (2002)	16.8
Wilson et al. (2004)	0.18

### 2.5.4 Meloxicam

Meloxicam (4-Hydroxy-2-Methyl-N-5-Methyl-2-Thiazolyl-2H-1,2-Benzothiazin-3-carboxamid-1,1-Dioxid; Abbildung 6) gehört zur Enolsäure-Klasse der Gruppe der Oxicame. Es ist als Injektionslösung zur einmaligen subkutanen Anwendung bei Hunden, Katzen, Pferden und Rindern und als Suspension und Kautabletten zur oralen Verabreichung bei Hunden und als Suspension zur oralen Anwendung bei der Katze zur Behandlung akuter und chronischer Erkrankungen des Bewegungsapparates und zur postoperativen Schmerztherapie zugelassen.

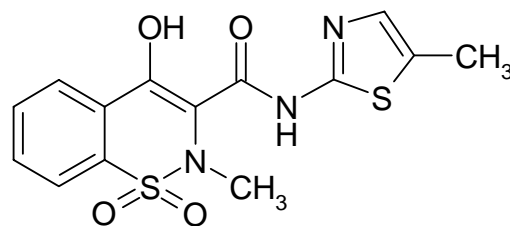


Abbildung 6: Strukturformel von Meloxicam

Die Bioverfügbarkeit von Meloxicam beim Hund beträgt sowohl nach oraler Verabreichung als auch nach Injektion 100%. Die Plasmaproteinbindung beträgt beim Hund 97% (Busch et al. 1998). Der maximale Blutspiegel im Plasma ist nach etwa zwei bis sechs Stunden erreicht (Poulsen Nautrup und Hörstermann 1999, Ungemach 1999). Die Halbwertszeit beträgt etwa 24 Stunden.

Die Hauptmetaboliten sind 5-Hydroxy- und 5-Carboxy-Metabolite sowie Oxalyl-Metabolite. Alle Hauptmetaboliten sind pharmakologisch inaktiv. Die Elimination erfolgt fast ausschließlich über Biotransformation in der Leber (Sager 1993, Busch et al. 1998). Beim Hund werden etwa 75% über die Fäzes und der Rest über den Urin eliminiert (Poulsen Nautrup und Hörstermann 1999).

Meloxicam bewirkt eine gute postoperative Analgesie beim Hund (Mathews et al. 2001, Tatari et al. 2001, Caulkett et al. 2003, Deneuche et al. 2004, Leece et al. 2005) und bei der Katze (Slingsby und Waterman-Pearson 2002, Carroll et al. 2005) und ist zur Behandlung chronischer Schmerzen des Bewegungsapparates bei Hund und Katze geeignet (Henderson et al. 1994, Cross et al. 1997).

Auch Meloxicam wird hinsichtlich seiner Selektivität für COX-1 bzw. COX-2 beim Hund unterschiedlich eingeschätzt. Eine Übersicht über die Angaben in der veterinärmedizinischen Literatur gibt Tabelle 2.

Tabelle 2: Selektivität von Meloxicam für COX-1 bzw. COX-2 beim Hund

Autor	COX-1 :COX-2-Quotient
Ricketts et al. (1998)	2.9
Kay-Mugford et al. (2000)	12.27
Brideau et al. (2001)	10
Streppa et al. (2002)	3.72
Ungemach (1999), Jones et al. (2002)	bevorzugte COX-2 Hemmung ohne zahlenmäßige Angabe eines Quotienten

## 2.6 Metamizol

Metamizol (N-methyl-N-[2,3-dimethyl-5-oxo-1-phenyl-3-pyrazolin-4-yl]-amino-methansulfonat; Abbildung 7) gehört zur Familie der nichtsauren Pyrazolinone (3-Pyrazolin-5-on-Derivate). Es wirkt analgetisch, antipyretisch und spasmolytisch, allerdings nur mäßig antiphlogistisch. Metamizol ist daher kein klassisches nichtsteroidales Antiphlogistikum (Roelvink et al. 1991, Waldvogel 2001, Hinz und Brune 2002, Tacke 2003, Brack et al. 2004, Thiel und Roewer 2005). Es reichert sich nicht in entzündlich verändertem Gewebe an (Lanz et al. 1986, Brune 1988).

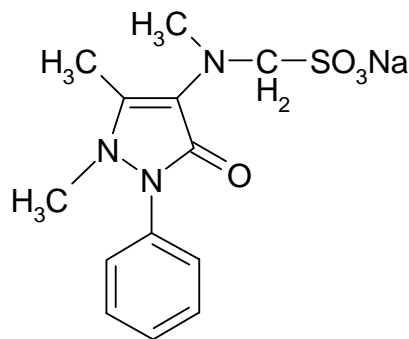


Abbildung 7: Strukturformel von Metamizol

Die Halbwertszeit beträgt beim Hund vier bis fünf Stunden. Metamizol wird nach oraler Gabe bereits im Lumen des Magen-Darm-Traktes nicht-enzymatisch zu seinem Metaboliten 4-Methyl-aminoantipyrin (MAA) hydrolysiert, das vollständig resorbiert wird. Es wird weiter zu 4-Aminoantipyrin (AA), 4-Acetylaminoantipyrin und 4-Formylaminoantipyrin metabolisiert. MAA und AA sind pharmakologisch aktiv (Illes und Allgaier 2001). Die Ausscheidung erfolgt über den Urin (Roelvink et al. 1991).

Indikationen für Metamizol sind Schmerzen aller Art und insbesondere spastische Koliken. Als Nebenwirkung tritt beim Menschen sehr selten eine Agranulozytose auf (Maier 1997). Dies ist in der Veterinärmedizin bisher nicht beschrieben. Metamizol ist als Injektionslösung für Hund, Pferde, Rinder und Schweine zugelassen.

Metamizol ist ein potentes Analgetikum, das peripher und zentral angreift (Jurna und Helmreich 1986, Abbott und Hellemans 2000, Sachs et al. 2004). Die Literaturangaben bezüglich der Hemmung der Prostaglandinsynthese widersprechen

sich teilweise. Metamizol hemmt dosisabhängig die periphere und/oder zentrale Prostaglandinsynthese (Brune und Peskar 1985, Fröhlich et al. 1986, Lanz et al. 1986, Abbate et al. 1990, Shimada et al. 1994, Chambers et al. 1995, Campos et al. 1999). Die ermittelten  $IC_{50}$ -Werte unterscheiden sich je nach Studie und Untersuchungsaufbau jedoch stark. Werden hierfür intakte Zellen anstatt gereinigte Enzyme verwendet, so hemmt Metamizol vor allem COX-2 ( $IC_{50}$   $12 \pm 1.8 \mu\text{g/l}$ ) und nicht COX-1. Die zur Hemmung der COX-1 notwendige Konzentration entspricht hierbei nicht der in vivo therapeutischen (Campos et al. 1999).

Neben der Hemmung der Prostaglandinsynthese entwickelt Metamizol seine Wirkung noch über eine Vielzahl anderer Mechanismen, so unter anderem über das opioiderge System (Carlsson et al. 1986, Akman et al. 1996, Aguirre-Banuelos und Granados-Soto 1999, Hernandez und Vanegas 2001, Vanegas und Tortorici 2002, Tortorici et al. 2004), Proteinkinase C (Siebel et al. 2004), und Kalzium-aktivierte Kalium-Kanäle (Germany et al. 1996, Alves und Duarte 2002).

Metamizol soll die Prothrombinbildung supprimieren und dadurch die Blutgerinnung hemmen (Booth und McDonald 1988). Studien darüber scheinen jedoch nicht zu existieren. Die Metaboliten von Metamizol hemmen in vitro die thrombozytäre Cyclooxygenase und damit die Bildung von Thromboxan  $A_2$  (Weithmann und Alpermann 1985, Fröhlich et al. 1986, Bozzo et al. 2001). Die pathologisch erhöhte Aggregation der Thrombozyten bei Ratten mit induzierter Arthritis kann durch Metamizol wieder gesenkt werden (Weithmann und Alpermann 1985). Die erwähnten Studien wurden alle mit Wirkstoffkonzentrationen durchgeführt, die bei klinisch angewendeten Dosierungen nicht erreicht werden.

## **2.7 Verwendete Anästhetika, Infusionen und Antibiotika**

### **2.7.1 Einfluss der Anästhetika auf die Hämostase**

#### **2.7.1.1 Opioide**

Opioide sind halb- und vollsynthetische Substanzen mit morphinartiger Wirkung. Sie vermitteln ihre Wirkung über Opiatrezeptoren im zentralen und peripheren Nervensystem. Aufgrund ihrer hohen analgetischen Potenz werden sie gerne bei schmerzhaften Eingriffen eingesetzt (Erhardt et al. 2004).

O'Brien und Mitarbeiter (1971) konnten weder bei intravenöser Gabe von Pethidin noch von Papaverin eine Veränderung der ADP- oder Kollagen-induzierten Thrombozytenaggregation feststellen. Zum gleichen Ergebnis kamen Dalsgaard-Nielsen und Mitarbeiter (1981) und Naesh und Mitarbeiter (1985), die den Einfluss einer Prämedikation mit Morphin und Scopolamin auf die ADP-induzierte Thrombozytenaggregation untersuchten. Auch intravenöse Bolusapplikationen von Fentanyl haben keinen Effekt auf die ADP- oder kollageninduzierte Thrombozytenaggregation. Fyman und Mitarbeiter (1984) stellten eine statistisch nicht signifikante Verlängerung der Blutungszeit nach intravenöser Verabreichung von 0.15-0.75 mg Fentanyl fest. Im Gegensatz dazu konnten Hines und Barash (1989) keine Veränderungen von Thrombozytenaggregation oder Blutungszeit nach Anästhesie mit Enfluran und Fentanyl (> 30 µg/kg) nachweisen.

#### **2.7.1.2 Benzodiazepine**

Benzodiazepine werden häufig zur Sedation und Narkoseeinleitung verwendet. Sie wirken anxiolytisch, leicht relaxierend und krampfhemmend, jedoch nicht analgetisch (Erhardt et al. 2004). Studien über die Beeinflussung der Hämostase durch Benzodiazepine widersprechen sich teilweise. Romstedt und Huzoor (1985) wiesen die Hemmung der Thrombozytenaggregation durch Diazepam nach, wohingegen Kornecki und Mitarbeiter (1984) keine Hemmung durch Diazepam feststellen konnten. Scheu und Mitarbeiter (2002) erklären den antiaggregatorischen Effekt von Midazolam mit der Konformitätsänderung in der Thrombozytenmembran. Diese führt zu einer verminderten Aktivität der Phospholipase C und damit zur verminderten Produktion von Thromboxan A<sub>2</sub>. Diazepam und Clonazepam hemmen dosisabhängig



in vitro die Aktivierung isolierter Rattenthrombozyten. Diese Hemmung scheint über periphere thrombozytäre Benzodiazepinbindungsstellen vermittelt zu werden (O'Beirne und Williams 1984, Rajtar et al. 2002).

### **2.7.1.3 Ketamin**

Ketamin gehört zur Gruppe der Phencyclidine und induziert eine Dissoziative Anästhesie. Es dämpft selektiv das thalamokortikale System, während es gleichzeitig das Retikulum-aktivierende System anregt (Erhardt et al. 2004). Nakagawa und Mitarbeiter (2002) und Chang und Mitarbeiter (2004) berichten über die dosisabhängige Hemmung der Thrombozytenaggregation nach Ketamingabe. Eine signifikante Hemmung tritt jedoch nur bei Ketaminkonzentrationen auf, die die tatsächlichen Gewebekonzentrationen in vivo um das 1.5- bis 3fache übersteigen (Schwieger et al. 1991). Die Verabreichung von Ketamin beeinflusst nicht die Blutungszeit, Thrombozytenaggregation und Gerinnungsfaktoren beim Schwein (Roussi et al. 1996). Die intramuskuläre Injektion von Ketamin reduziert bei Pavianen signifikant die Expression von CD62P-Proteinen (Ündar et al. 2004). Diese vermitteln die Bindung aktivierter Thrombozyten an Monozyten und polymorphkernige Leukozyten.

### **2.7.1.4 $\alpha_2$ - Adrenergika**

$\alpha_2$ -Adrenergika sind analgetisch wirksame Sedativa. Auch Thrombozyten besitzen  $\alpha_2$ -Rezeptoren.  $\alpha_2$ -Adrenergika fördern in geringen Konzentrationen die ADP-induzierte Thrombozytenaggregation in vitro. In hohen Konzentrationen dagegen hemmen sie die Adrenalin-induzierte Thrombozytenaggregation in vitro (Glusa und Markwardt 1981). Xylazin (0.1 mg/kg) fördert bei Schafen die Thrombozytenaggregation in vivo (Raptopoulos et al. 1995).

### **2.7.1.5 Inhalationsanästhetika**

Inhalationsanästhetika sind volatile Substanzen, die per inhalationem appliziert werden. Nach De Rossi und Mitarbeiter (2002) hemmt Halothan die Bindung aktivierter Thrombozyten an Leukozyten, wohingegen Isofluran diese Bindung fördert. Halothan hat dagegen keinen Einfluss auf Blutungszeit, Thrombozytenaggregation und Gerinnungsfaktoren beim Schwein (Roussi et

al. 1996). Sevofluran und Halothan hemmen die durch Arachidonsäure induzierte Thrombozytenaggregation, Isofluran dagegen nicht (Hirakata et al. 1996). Sevofluran führt zu keiner Verlängerung der aPTT (Horn et al. 2001). Es fördert die Bindung von Thrombozyten an Leukozyten, wohingegen Desfluran diese hemmt (Horn et al. 2003). Sevofluran hat keine Einfluss auf die durch Thrombin induzierte Thrombozytenaggregation beim Menschen (Nozuchi et al. 2000). Es hemmt die Thrombozytenaggregation durch Epinephrin und Ristocetin jedoch signifikant, Isofluran hat dagegen keinen Effekt (Dogan et al. 1999). Isofluran führt bei Schweinen zu einer Verlängerung der aPTT, allerdings bleiben die Werte im Referenzbereich. Es hemmt dosisabhängig ebenfalls die durch Thromboxan A<sub>2</sub> induzierte Thrombozytenaggregation (Hirakata et al. 1995).

Gibbs (1991) kommt in seiner Übersichtsarbeit zu dem Schluss, dass Halothan das einzige zum damaligen Zeitpunkt verwendete Anästhetikum sei, dass in klinisch verwendeten Dosierungen die Thrombozytenfunktion beeinflusse.

### **2.7.2 Einfluss der Infusionstherapie auf die Hämostase**

Chirurgische Patienten werden perioperativ meist mit intravenösen Infusionen versorgt. Diese verhindern Hypoperfusion, Ischämie und wirken der anästhesiebedingten Hypotension entgegen. Sie erhöhen die glomeruläre Filtrationsrate und damit die Ausscheidung der Metaboliten vieler Anästhetika.

Kolloidale Infusionslösungen wie Dextrane, Hydroxyethylstärke oder Plasmaexpander vermindern die Aggregationsfähigkeit von Thrombozyten in vitro (Egli et al. 1997, Mortier et al. 1997, Jamnicki et al. 1998, Niemi und Kuitunen 1998, Petroianu et al. 2000, Stöger Müller et al. 2000) und in vivo (de Jonge et al. 1998, Innerhofer et al. 2002). Ob die Veränderungen in vitro klinische Relevanz besitzen, wird jedoch kontrovers diskutiert (Baddeley et al. 1996, Heath 1996). Kolloidale Infusionslösungen führen zu einer Verlängerung von aPTT und Blutungszeit und zu einer Verminderung der Konzentration von Faktor VIII, ohne zu einer messbaren Erhöhung des perioperativen Blutverlustes zu führen (Evans et al. 2003).

Kristalloide Infusionslösungen scheinen außer ihrem verdünnenden Effekt zu keiner Reduktion der Gerinnungsfähigkeit zu führen (Niemi und Kuitunen 1998, Petroianu et al. 2000). Es gibt im Gegenteil Hinweise dafür, dass eine moderate Hämodilution mit kristalloiden Infusionslösungen die Blutgerinnung fördern kann (Tocantins et al. 1959,

Monkhouse 1959, Janvrin et al. 1980, Tuman et al. 1987, Ruttman et al. 1996). Eine experimentelle Hämodilution über das klinisch vertretbare Maß hinaus führt zu einem Mangel an mehreren Gerinnungsfaktoren und damit zu veränderten Laborwerten, bevor es zu Gewebeschäden aufgrund von Maloxygenierung kommt (McLoughlin et al. 1996).

### **2.7.3 Einfluss von Ampicillin auf die Hämostase**

Das in dieser Studie verwendete Ampicillin ist ein Amino-Penicillin und gehört zu den  $\beta$ -Laktamantibiotika. Diese besitzen in ihrem Molekül den  $\beta$ -Laktam-Ring als antibakteriell aktives Zentrum. Ihre Angriffsorte, die bakteriellen Mureinsynthetasen, kommen im eukaryoten Organismus nicht vor. Das  $\beta$ -Laktamgerüst ist der N-Acetylmuraminsäure strukturverwandt und blockiert die Synthetasen. Es entstehen Defekte in der Zellwand die zum Platzen der Bakterienzellen führt.

Manche  $\beta$ -Laktamantibiotika zeigen in vitro in Dosierungen, die den therapeutischen Bereich weit überschreiten, einen antiaggregatorischen Effekt (Shattil et al. 1980, Bang et al. 1982, Fletcher et al. 1986, Tartaglione et al. 1986, Nakano et al. 1987, Mihara et al. 1988, Burroughs und Johnson 1993, Pastakia et al. 1993). Auch ihre wiederholte Verabreichung in therapeutischer Dosierung kann zur Hemmung der thrombozytären Aggregationsfähigkeit führen (Brown et al. 1974, Bang et al. 1982, Burroughs und Johnson 1990, Fornells et al. 1990).  $\beta$ -Laktamantibiotika verlängern die Blutungszeit und führen zu erhöhter Blutungsneigung (Brown et al. 1974, Weitekamp und Aber 1983, Sattler et al. 1986, Fornells et al. 1990). Nach Genua und Mitarbeiter (1980) und Togna und Mitarbeiter (2001) führen  $\beta$ -Laktamantibiotika in vitro zu keiner Beeinflussung der Thrombozytenaggregation und Thromboxan A<sub>2</sub>-Produktion.

## 2.8 Methoden zur Bestimmung der Thrombozytenfunktion

### 2.8.1 Kapilläre Blutungszeit

Die kapilläre Blutungszeit ist der Zeitraum zwischen dem Setzen einer kleinen stichförmigen Inzision und dem Sistieren der dadurch hervorgerufenen Blutung. Es handelt sich um einen in vivo Test der Thrombozytenfunktion während der primären Hämostase in kleinen Blutgefäßen (Babson und Babson 1978, Mielke 1984, Brooks und Catalfamo 1993). Das plasmatische Gerinnungssystem wird dabei nicht aktiviert, da Gerinnungsfaktoren für eine ausreichende Hämostase nicht benötigt werden. Die Blutungszeit ist verlängert bei qualitativen oder quantitativen Thrombozytenstörungen, bei von Willebrand Faktor-Mangel und bei Patienten mit Gefäßwandschäden (Harker und Slichter 1972, Brooks und Catalfamo 1993, Peterson et al. 1998, Mischke 2003).

Die Verfahren zur Messung der Blutungszeit wurden seit der ersten Beschreibung durch Duke (1910), der mit einer Lanzette das Ohrläppchen punktierte, mehrfach abgewandelt. Ivy und Mitarbeiter (1941) setzten drei verschiedene Stichinzisionen am Unterarm, während eine am Oberarm angebrachte Druckmanschette einen konstanten Druck von 40 mmHg aufbrachte. Mielke und Mitarbeiter (1969) verwendeten Skalpellklingen, die in eine Plastikschiablone eingebracht waren und standardisierte Einschnitte von 9 mm Tiefe in den Unterarm setzten. Babson und Babson (1978) entwickelten Einmalgeräte, mit denen gleichzeitig 2 standardisierte Inzisionen nebeneinander gesetzt werden konnten.

Auch beim Hund wird die Messung der kapillären Blutungszeit mittels Lanzette angewendet, wobei die Methoden, die am Menschen entwickelt wurden, für den Hund aufgrund unterschiedlicher Hautdicke, Fell und der erforderlichen Kooperation des Patienten modifiziert wurden. Nach der Methode von Nolte und Mitarbeiter (1997) wird bei unsedierten Hunden eine Inzision am Übergang von kutaner Haut zu Ballenhorn der seitlichen Zehe der Vordergliedmaße gesetzt. Zuvor wird eine hyperämisierende Salbe auf das betreffende Hautareal aufgetragen. Es wird eine Blutdruckmanschette über Radius und Ulna angebracht und ein Druck von 70 mmHg aufgebracht. Brassard und Meyers (1991) führten eine oberflächliche Inzision senkrecht zum Zahnfleischsaum mittels standardisierter Lanzette in die

Wangenschleimhaut des Hundes in Seitenlage durch. Vorteile der Messung an der Wangenschleimhaut sind die praktisch schmerzlose, kaum invasive Prozedur, die Hunde müssen folglich nicht anästhesiert werden, der technische und materielle Aufwand ist gering und die Ergebnisse sind reproduzierbar (Brassard und Meyers 1991). Inzisionen sollten oberflächlich sein, um größere Gefäße zu verschonen. Beim Setzen der Inzisionen sollte Druck beim Aufsetzen der Schablone auf die Haut vermieden werden. Multiple Inzisionen haben keine größere Aussagekraft als eine einzige (Mielke 1984).

In der Literatur finden sich folgende Angaben über die mittlere Blutungszeit an der Wangenschleimhaut des Hundes:

Tabelle 3: Mittlere Blutungszeit an der Wangenschleimhaut des Hundes

Autor	mittlere Blutungszeit
Jergens und Mitarbeiter (1987)	3.00 ± 1.20 Minuten
Forsythe und Willis (1989)	2.73 ± 0.77 Minuten
Brassard und Meyers (1991)	1.90 ± 0.50 Minuten
Brooks und Catalfamo (1993)	1.40 ± 3.60 Minuten
Forsyth und Mitarbeiter (2000)	2.47 ± 1.16 Minuten
Mathews und Mitarbeiter (2001)	2.34 ± 0.62 Minuten
Caulkett und Mitarbeiter (2003)	1.48 Minuten

### 2.8.2 Thrombozytenfunktionsparameter des ADVIA 120

Die Thrombozytenanalyse im ADVIA 120 Hematology System<sup>1</sup> wird mittels Durchflusszytometrie durchgeführt. Sie beruht auf der sogenannten Mie-Theorie, die nach dem deutsche Physiker Gustav Mie benannt wurde. Die Mie-Streuung ist die Streuung elektromagnetischer Wellen an sphärischen Objekten, die in etwa der Wellenlänge der Strahlung entspricht (Mie 1908). Die Intensität von monochromatischem Licht, das bei einem bestimmten Winkel von einem homogenen sphärischen Objekt gestreut wird, hängt nur von dessen Volumen und der durchschnittlichen Brechungsindex-Differenz zwischen sphärischem Objekt und dem umgebenden Medium ab. Die Messung des Streulichts in zwei unterschiedlichen Winkelbereichen, das beim Passieren einer Zelle durch den Laserstrahl erzeugt wird, ergibt Volumen und Brechungsindex dieser Zelle (Macey et al. 1999).

Im ADVIA 120 wird eine 2D-Thrombozytenanalyse mit Hilfe einer Doppelwinkel-Streulichtmessung durchgeführt (Kunicka et al. 2000). Eine Laserdiode erzeugt monochromatisches Licht mit einer Wellenlänge von  $670 \pm 10$  nm, das auf den Zellfluss gerichtet wird. Das von den gemessenen Partikeln gestreute Licht wird dann von Photodetektoren in elektrische Signale umgewandelt. Die Zellen werden hierbei in einem Niedrigwinkelbereich ( $2-3^\circ$ ) und in einem Hochwinkelbereich ( $5-15^\circ$ ) gemessen (Abbildung 8). Im Niedrigwinkelbereich wird das Zellvolumen und im Hochwinkelbereich der Brechungsindex bestimmt.

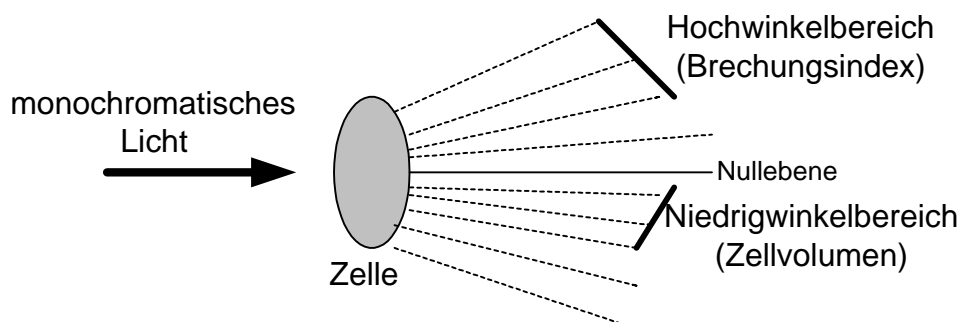


Abbildung 8: Streulichtmethode

<sup>1</sup> Siemens Medical Solutions Diagnostics GmbH, Bad Nauheim

Die Darstellung der Messergebnisse erfolgt als zweidimensionale Punktwolke (Brummitt und Barker 2000), wobei das Zellvolumen gegen die Zellgranularität aufgetragen wird (Abbildung 9).

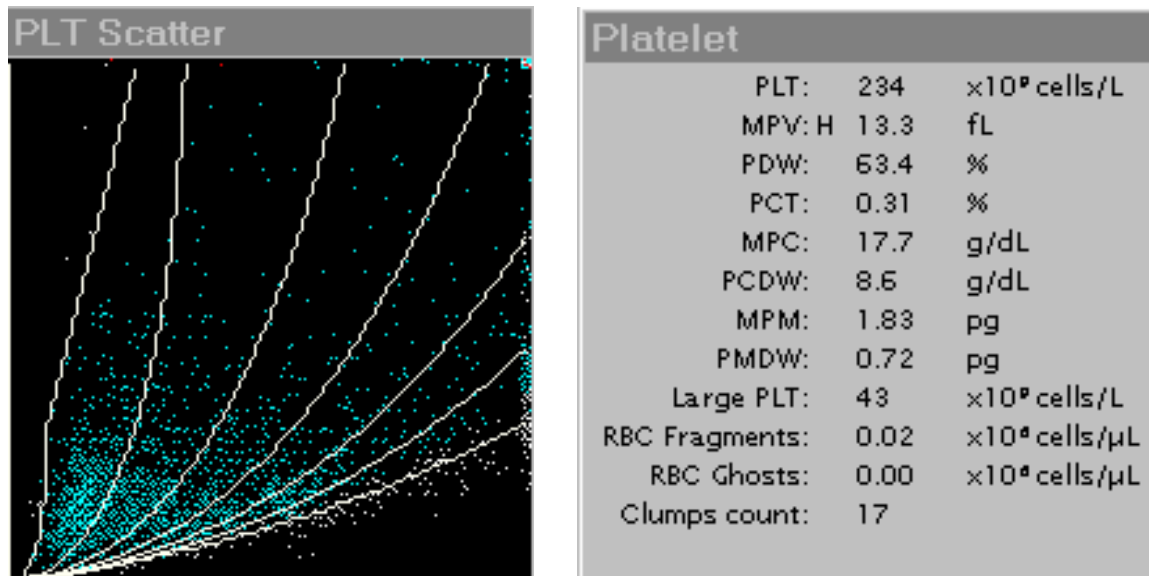


Abbildung 9: Physiologisches Thrombozytenhistogramm und Datentabelle der Ergebnisausgabe des ADVIA 120

Eine Übersicht der vom ADVIA 120 ermittelten Thrombozytenfunktionsparameter gibt Tabelle 4. Zur Beurteilung der Aggregationsfähigkeit von Thrombozyten ist die „Mean platelet component concentration“ (MPC) von besonderem Interesse. Sie gilt als Maß dafür, wie viele Granula in den Thrombozyten enthalten sind. Eine Aktivierung der Thrombozyten führt zur Degranulierung und damit zur Verminderung der MPC (Macey et al. 1999, Moritz et al. 2004). Die MPC kann daher zum Nachweis einer verminderten Fähigkeit zur Degranulation und Aktivierung als Reaktion auf die Verabreichung von NSAIDs dienen (Brummitt und Barker 2000, Chapman et al. 2003). Die Referenzwerte der Thrombozytenfunktionsparameter des ADVIA 120 beim Hund zeigt Tabelle 5.

Tabelle 4: Thrombozytenfunktionsparameter des ADVIA 120

Parameter	Einheit	Beschreibung
PLT (Platelets, Thrombozytenzahl)	$10^9/l$	Thrombozyten werden anhand ihres Zellvolumens (1 bis 60 fl) und Brechungsindex (1.35-1.40) erkannt
MPV (Mean platelet volume)	fl	Mittleres Plättchenvolumen; wird mittels Volumenhistogramm errechnet
PDW (Platelet volume distribution width)	%	Verteilungsbreite des Volumenhistogramms
PCT (Platelet-crit)	%	Prozentangabe des Blutvolumens, das von Thrombozyten eingenommen wird
MPC (Mean platelet component concentration)	g/dl	Mittlere Thrombozytendichte; Maß für Thrombozytengranula
PCDW (Platelet component distribution width)	g/dl	Verteilungsbreite der Thrombozytendichte
MPM (Mean platelet dry mass)	pg	Mittlere Thrombozytentrockenmasse
PMDW (Platelet mass distribution width)	pg	Verteilungsbreite der Thrombozytentrockenmasse
Large PLT (Große Thrombozyten)	$10^9/l$	Große Thrombozyten
RBC Fragments (Erythrozytenfragmente)	$10^6/l$	Teile von Erythrozyten mit Hämoglobin
RBC Ghosts	$10^6/l$	leere Erythrozytenmembranen ohne Hämoglobin
Clumps count		Thrombozytenagglutinate



Tabelle 5: Referenzwerte der Thrombozytenfunktionsparameter des ADVIA 120 beim Hund (nach Moritz 2000)

Parameter [Einheit]	unterer	-	oberer	Grenzwert
PCT [l/l]	0.003	-	0.005	
PLT [ $10^9/l$ ]	173.050	-	486.500	
MPV [fl]	8.556	-	14.410	
PDW [%]	55.713	-	66.901	
MPC [g/l]	146.000	-	186.358	
PCDW [g/l]	45.811	-	70.563	
MPM [pg]	1.323	-	1.923	
PMDW [pg]	0.508	-	0.843	
Large_PLT [ $10^9/l$ ]	6.642	-	84.225	
RBC_Fragments [ $10^{12}/l$ ]	0.010	-	0.030	
RBC_Ghosts [ $10^{12}/l$ ]	0.000	-	0.010	
Plt Clumps absolut	0.000	-	301.192	

### 2.8.3 Verschlusszeit im Vollblut

Das Plättchenfunktionsanalysegerät PFA-100<sup>2</sup> wurde zur Bestimmung der primären Hämostase in vitro entwickelt (Kundu et al. 1995).

Vollblut wird unter konstantem Vakuum in eine Kapillare eingesogen, in welcher Scherkräfte entstehen, die so das verletzte Blutgefäß simulieren (Abbildung 10). Das Blut fließt durch eine kleine Öffnung von 150 µm Durchmesser in einer Nitrozellulosemembran, die mit Kollagen und zusätzlich entweder mit ADP oder mit Epinephrin beschichtet ist (Kundu et al. 1995, Fressinaud et al. 1999, Cattaneo et al. 1999). Durch Kontakt mit der Membran kommt es zur Adhäsion, Aktivierung, Sekretion aus den Granula und schließlich zur Thrombozytenaggregation. Der entstehende Thrombus verengt die Öffnung immer weiter bis zum vollständigen Verschluss. Der PFA-100 misst die Verschlusszeit, die derjenigen Zeit entspricht, die vom ersten Membrankontakt bis zum Stoppen des Blutflusses durch Verschluss der Membran durch die aggregierten Thrombozyten vergeht (Heilmann et al. 1997).

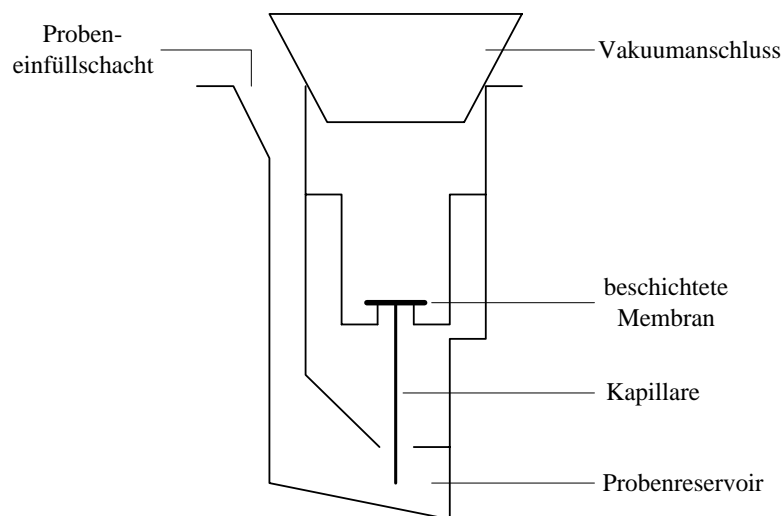


Abbildung 10: Messzelle des PFA-100 (schematisch)

<sup>2</sup> PFA-100, Dade Behring, Schwalbach

Laut Hersteller weist eine Verschlusszeit von über 200 Sekunden beim Menschen mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine erhöhte Blutungsneigung hin. Als Referenzwerte für die Verschlusszeit beim Hund werden bei Keidel (2001) für die Kollagen/ADP-Messzelle 53–98 Sekunden und für die Kollagen/Epinephrin-Messzelle 92–<300 Sekunden angegeben.

#### 2.8.4 Aggregometrie

Das turbimetrische Verfahren nach Born (1962) misst die Thrombozytenaggregation *in vitro*. Die durch die Thrombozytenaggregation in plättchenreichem Plasma hervorgerufenen Trübungsabnahme wird dabei photometrisch erfasst. Verschiedene Induktoren wie z.B. Kollagen, ADP oder Thrombin lösen die Thrombozytenaggregation aus. Das plättchenreiche Plasma wird zusammen mit dem auslösenden Reagenz in eine Messküvette gegeben und durch einen kleinen Magnetrührer in Bewegung gehalten. Dadurch wird die Sedimentation der Thrombozyten verhindert und die Aggregation der Thrombozyten gefördert. Durch die Aggregation nimmt die Transmissionsrate des langwelligen Lichtes zu. Das Ausmaß der Aggregation wird als Funktion der Zeit in Form einer Aggregationskurve ausgegeben (Abbildung 11).

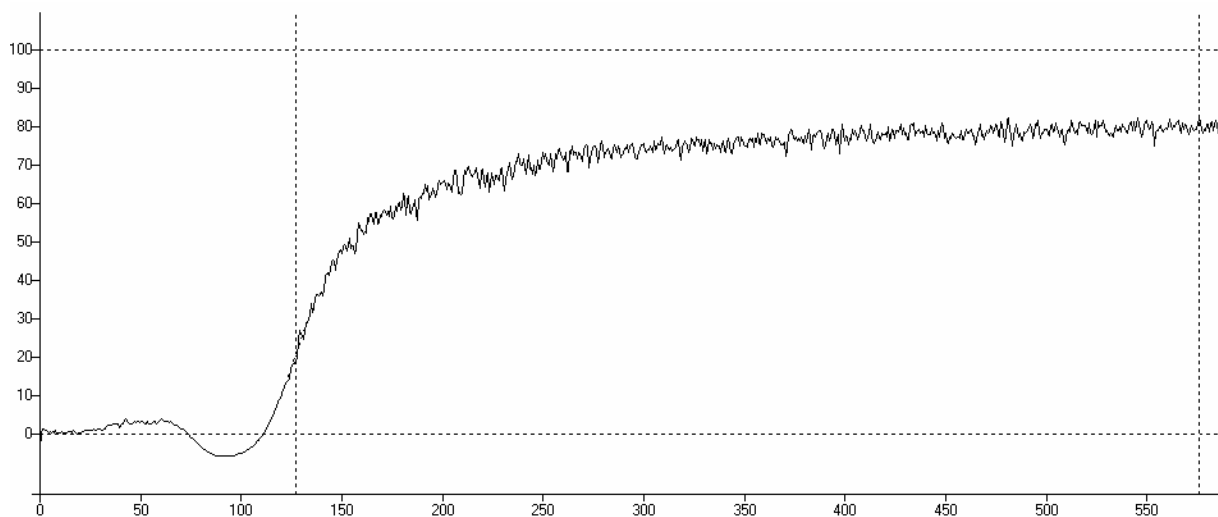


Abbildung 11: Physiologische Aggregationskurve

## 2.9 Körperinnentemperatur und Blutgerinnung

Hypothermie ist häufige Folge einer Narkose, da es unabhängig von den angewendeten Anästhetika zu einer verminderten Thermoregulationsfähigkeit des Organismus kommt. Ursachen sind Dämpfung des zentralnervösen Wärmeregulationszentrums, verminderte Wärmeproduktion durch herabgesetzte Stoffwechsel- und Muskelaktivität, erhöhter Wärmeverlust durch Scheren, Auftragen von Desinfektionsmitteln (Verdunstungskälte), Liegen auf kalten Tischoberflächen und eröffnete Körperhöhlen (Erhardt et al. 2002).

Viele Anästhetika verursachen direkte Vasodilatation in der Körperperipherie oder setzen den endogenen Schwellenwert für die Körpertemperatur hinauf (Armstrong et al. 2005). Hypothermie ist eine häufige Ursache für eine verlängerte Aufwachphase nach Inhalationsanästhesie. Durch die anästhesieinduzierte Hypoventilation kommt es zur verminderten Abatmung von Inhalationsanästhetika. Allgemein wird die Rückumverteilung, Metabolisierung und Elimination von Anästhetika verzögert (Haskins 1992).

Einige Untersuchungen beim Menschen haben sich mit den Auswirkungen der Hypothermie bei polytraumatisierten Notfallpatienten auf die Blutungsneigung beschäftigt. Eine genaue Evaluierung der Effekte der Körperinnentemperatur auf die Gerinnung in vivo ist jedoch schwierig, da Parameter wie starke Blutungen, Schock, Hämodilution nach Infusion und Änderungen des pH-Wertes im Blut nicht ausgeschlossen werden können. Im übrigen werden die standardisierten Laboruntersuchungen der Blutgerinnung bei einer Temperatur von 37°C durchgeführt, was bei hypothermen Patienten nicht der tatsächlichen Situation in vivo entspricht.

Hypothermie begünstigt die Blutungsneigung durch Kombination verschiedener Mechanismen: Thrombopenie, Thrombozytopathie, verminderte enzymatischer Aktivität von Gerinnungsfaktoren und des Plasminogenaktivatorinhibitors (Brüx et al. 2005). Dies führt insgesamt zur verlängerten Blutungszeit. Thromboplastinzeit (PT) und aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) sind häufig normal oder nur gering verlängert. Hypothermie kann auch die Thrombozytenaggregation in vitro hemmen (Frelinger III et al. 2003). Schmied und Mitarbeiter (1996) und Wolberg und Mitarbeiter (2004) stellen in ihren jeweiligen Veröffentlichungen eine signifikant

reduzierte Thrombozytenaggregation durch Thrombin bei Hypothermie von 35°C bzw. 33°C fest. Mögliche Ursache hierfür kann ein erhöhter Katecholaminspiegel im Zusammenhang mit Hypothermie sein (Patt et al. 1988). Hofer und Mitarbeiter (2005) wiesen in vivo eine deutliche Reduzierung des intraoperativen Blutverlustes und notwendigen Bluttransfusionen bei Patienten nach, die sich einer koronaren Bypass-Operation unterziehen mussten und deren Körperkerntemperatur im Zuge der Operation nicht heruntergekühlt wurde. Eine Studie an Pavianen zeigte die reversible Verminderung der Thromboxansynthese durch Hypothermie (Paul et al. 1981).

Eine andere Ursache für die Beeinflussung der Blutgerinnung durch Hypothermie kann der Aktivitätsverlust der Enzyme der plasmatischen Gerinnungskaskade sein, da diese außerhalb ihres Temperaturoptimums nicht mehr die gleiche Menge Substrat umsetzen können (Sircar 1954). Rohrer und Natale (1992) weisen in ihrer Untersuchung die signifikante Verlängerung von PT und aPTT bei sinkenden Plasmatemperaturen nach. Danach werden sowohl der intrinsische als auch der extrinsische Weg der sekundären Hämostase durch Hypothermie negativ beeinflusst. Yoshihara und Mitarbeiter (1985) dagegen konnten keine signifikante Verlängerung von PT und aPTT bei hypothermen Hunden feststellen. Allerdings untersuchten sie die Blutgerinnung labordiagnostisch bei 37°C, was nicht der tatsächlichen Körpertemperatur der untersuchten Hunde entsprach. Bunker und Goldstein (1958) untersuchten die Konzentration an Gerinnungsfaktoren und die Gerinnungszeiten bei Menschen, die bei Operationen auf hypotherme Temperaturen heruntergekühlt wurden. Sie konnten die Verlängerung der Gerinnungszeiten bei den labordiagnostischen Untersuchungen nachweisen, die bei den tatsächlich vorliegenden Temperaturen von unter 37°C durchgeführt wurden. Die Verminderung der Konzentration an Gerinnungsfaktoren konnte dabei nicht festgestellt werden.

## 2.10 Einfluss nichtsteroidaler Antiphlogistika auf die Blutgerinnung

Die Wirkung der verschiedensten nichtsteroidalen Antiphlogistika auf die Blutgerinnung von Mensch und Tier wurde in zahlreichen Studien in vivo und in vitro untersucht. Dabei kam es je nach Studienaufbau teilweise zu recht unterschiedlichen Ergebnissen.

### 2.10.1 Studien am Menschen

Harker und Slichter (1972) untersuchten die kapilläre Blutungszeit an 100 gesunden Probanden vor und nach Einnahme verschiedener Dosierungen von **Acetylsalicylsäure**. Die kapilläre Blutungszeit wird in dieser Studie signifikant durch Acetylsalicylsäure verlängert ( $p < 0.01$ ). Zu ähnlichen Ergebnissen kommen Babson und Babson (1978), ebenso wie Tuleja und Mitarbeiter (2003) in ihrer Untersuchung an 45 gesunden Probanden.

FitzGerald und Mitarbeiter (1983) überprüften die kapilläre Blutungszeit an 5 männlichen Probanden während der Einnahme unterschiedlicher Dosierungen von Acetylsalicylsäure über sieben Tage. Eine statistisch signifikante Verlängerung der Blutungszeit ( $p < 0.01$ ) kann erst am siebten Tag und nach Einnahme der höchsten Dosierung (2600 mg pro Tag) nachgewiesen werden.

Amrein und Mitarbeiter (1981) untersuchten 129 Patienten bei denen eine Totalendoprothese der Hüfte eingesetzt werden musste. Sie überprüften den Zusammenhang von kapillärer Blutungszeit, intraoperativem Blutverlust und Einnahme von Acetylsalicylsäure. Acetylsalicylsäure verlängert die Blutungszeit signifikant ( $p < 0.001$ ), ein erhöhter Blutverlust kann jedoch nicht nachgewiesen werden. Auch nach Flordal und Salin (1993) verlängert Acetylsalicylsäure die kapilläre Blutungszeit signifikant ( $p < 0.05$ ). Bei 5 von 12 Patienten, die sich einer Cholezystotomie unterziehen mussten, traten postoperative Komplikationen in Zusammenhang mit Blutungen auf.

Michelson und Mitarbeiter (1978) verglichen den intraoperativen Blutverlust bei Bypass-Operationen. Patienten, die mit Acetylsalicylsäure behandelt wurden, zeigen einen signifikant erhöhten mediastinalen Blutverlust intra operationem ( $p < 0.001$ ) im Vergleich zu Patienten, denen keine Acetylsalicylsäure verordnet wurde. Nach einer Studie von Ferraris und Mitarbeitern (2002) benötigen Patienten, die präoperativ

Acetylsalicylsäure einnehmen, nach Bypass-Operationen häufiger Bluttransfusionen ( $p < 0.027$ ) und müssen sich häufiger einer Reoperation aufgrund postoperativer Blutungen unterziehen ( $p < 0.01$ ). Diese Studie wurde retrospektiv an 2606 Patienten durchgeführt. Ferraris und Swanson (1983) konnten in ihrer Untersuchung an 52 Notfallpatienten jedoch keinen signifikant erhöhten perioperativen Blutverlust nach vorangegangener Einnahme von Acetylsalicylsäure nachweisen.

FitzGerald und Mitarbeiter (1983) und Reilly und FitzGerald (1987) konnten in ihren Studien jeweils per Massenspektrometrie die statistisch signifikant reduzierte Thromboxan B<sub>2</sub>-Synthese bei einer Dosierung von 160 mg bzw. 120 mg Acetylsalicylsäure pro Tag feststellen. Patrignani und Mitarbeiter (1982) konnten eine statistisch signifikante Beziehung ( $p < 0.01$ ) zwischen der Dosis von Acetylsalicylsäure und dem Ausmaß der Hemmung der Thromboxan B<sub>2</sub>-Synthese in vitro nachweisen.

Auch die Thrombozytenaggregation nach Induktion mit ADP, Adrenalin, Kollagen oder Arachidonsäure in vitro wird in verschiedenen Untersuchungen durch Acetylsalicylsäure signifikant gehemmt (MacMillan 1968, O'Brien 1968, Harker und Slichter 1972, Cronberg et al. 1984).

Marshall und Mitarbeiter (1997) untersuchten den Einfluss von Acetylsalicylsäure auf die kapilläre Blutungszeit, auf die Verschlusszeit im Plättchenfunktionsanalysegerät PFA-100 und auf die Plättchenaggregation in vitro nach Induktion mit Arachidonsäure. Sie weisen dabei die signifikante Verlängerung der kapillären Blutungszeit und der Verschlusszeit im PFA-100 nach Verabreichung von Acetylsalicylsäure nach. Die Aggregation der Thrombozyten als Reaktion auf Arachidonsäure wird vollständig gehemmt. Blaicher und Mitarbeiter (2004) konnten in einer Untersuchung an 44 gesunden Probanden die signifikante Verlängerung der ADP-induzierten Verschlusszeit durch Acetylsalicylsäure feststellen. Auch Alshameeri und Mammen (1995) konnten die signifikante Verlängerung der Verschlusszeit im Vorläufergerät Thrombostat 4000 nach Verabreichung von Acetylsalicylsäure nachweisen. In der Untersuchung von Kretschmer und Weippert-Kretschmer (1999) konnte nur bei 50 % der Probanden vier und 12 Stunden nach einmaliger Einnahme von Acetylsalicylsäure eine Verlängerung der Verschlusszeit mit der Kollagen/Epinephrin-Messzelle festgestellt werden, nicht jedoch mit der Kollagen/ADP-Messzelle. Die Autoren schließen daraus, dass die Kollagen-

Epinephrin-Messzelle sensitiver für die Erkennung einer Funktionsstörung der Thrombozyten durch Acetylsalicylsäure ist.

Djaldetti und Mitarbeiter (1988) stellten die Ultrastruktur von Thrombozyten mittels Elektronenmikroskop nach Kontakt mit Acetylsalicylsäure und Pirprofen dar. Dabei kam es zur Ausbildung von langen, nadelartigen Pseudopodien, die deutliche Strukturänderungen im Vergleich zu aktivierten Thrombozyten ohne Kontakt zu NSAIDs aufweisen. Eine Inkubation dieser Thrombozyten mit den Aggregationsinduktoren ADP, Adrenalin, Arachidonsäure, Kollagen, Faktor III und IV und  $\beta$ -Thromboglobulin führte mit Ausnahme des Kollagens nicht zur Zellaggregation.

Auf PT, aPTT und Thrombozytenzahl scheint Acetylsalicylsäure keinen Einfluss zu haben (Michelson et al. 1978).

Knijff-Dutmer und Mitarbeiter (2002) und Rinder und Mitarbeiter (2002) konnten keine statistisch signifikante Verlängerung der kapillären Blutungszeit nach Verabreichung von **Meloxicam** nachweisen.

De Meijer und Mitarbeiter (1999) und Tegeder und Mitarbeiter (1999) wiesen eine signifikante Synthesehemmung von Thromboxan B<sub>2</sub> im Serum durch 15 mg Meloxicam pro Tag nach, während Knijff-Dutmer und Mitarbeiter (2002) keinen signifikanten Unterschied in der Synthese von Thromboxan B<sub>2</sub> vor und nach Verabreichung von 7.5 mg Meloxicam pro Tag nachweisen konnten.

Durch Meloxicam wird die Thrombozytenaggregation nach Induktion mit ADP, Adrenalin, Kollagen oder Arachidonsäure statistisch nicht signifikant gehemmt (de Meijer et al. 1999, Knijff-Dutmer et al. 2002, Rinder et al. 2002).

Rinder und Mitarbeiter (2002) konnten keine Veränderungen der PT, aPTT und der Thrombozytenzahl nach Einnahme von Meloxicam feststellen.

Nach Taivanen und Mitarbeitern (1989) verlängert **Indomethacin** die kapilläre Blutungszeit signifikant ( $p < 0.05$ ), erhöht jedoch nicht den postoperativen Blutverlust. Im Gegensatz dazu können Studien von Reasbeck und Mitarbeitern (1982) und von Engel und Mitarbeitern (1989) den erhöhten postoperativen Blutverlust nach Einnahme von Indomethacin nachweisen.



Catella-Lawson und Mitarbeiter (1999) stellten bei Verabreichung von Indomethacin eine fast vollständige Hemmung der Thromboxan B<sub>2</sub>-Synthese in vitro fest. Indomethacin hemmt deutlich die Thrombozytenaggregation nach Induktion mit ADP, Adrenalin, Kollagen oder Arachidonsäure in vitro (O'Brien 1968, Cronberg et al. 1984).

Auch **Piroxicam**, **Naproxen**, **Indomethacin**, **Diclofenac**, **Ibuprofen**, **Diflunisal** und **Phenylbutazon** hemmen signifikant die je nach Studie mit ADP, Adrenalin, Kollagen oder Arachidonsäure induzierte Thrombozytenaggregation in vitro, wohingegen bei **Paracetamol** und **Oxyphenbutazon** keine Aggregationshemmung nachgewiesen werden konnte (O'Brien 1968, Gaynor und Constantine 1979, Cronberg et al. 1984, de Meijer et al. 1999, Leese et al. 2000, Knijff-Dutmer et al. 2002, Rinder et al. 2002, Munsterhjelm et al. 2003, Tuleja et al. 2003, Hegi et al. 2004).

Perttunen und Mitarbeiter (1999) konnten in ihrer Studie nach thorakoskopischen Eingriffen keine Beeinflussung von Thrombozytenzahl, Thrombozytenadhäsion, Thrombelastographie und Blutungszeit durch Diclofenac nachweisen. Nach anderen Untersuchungen dagegen verlängert Diclofenac die Verschlusszeit im Vollblut (Munsterhjelm et al. 2003) und führt zu signifikant erhöhten intraoperativen Blutverlusten ( $p < 0.01$ ), während die Thrombelastographie durch Diclofenac nicht beeinflusst wird (Hegi et al. 2004).

Diclofenac, Naproxen, Ketoprofen und Ibuprofen hemmen die Thromboxan B<sub>2</sub>-Synthese in vitro signifikant (Stichtenoth et al. 1996, Leese et al. 2000, Munsterhjelm et al. 2003). Eine Beeinflussung von PT, aPTT und der Thrombozytenzahl durch Ibuprofen kann nicht nachgewiesen werden (Rinder et al. 2002).

Strom und Mitarbeiter (1996) konnten in ihrer retrospektiven Postmarketing-Studie über den Einsatz von **Ketorolac** ein geringgradig erhöhtes Risiko für verstärkte Blutungsneigung von Operationswunden nachweisen, allerdings nur bei älteren Patienten oder bei hochdosierten Gaben von Ketorolac. Die Beeinflussung von Thrombozytenzahl, Thrombozytenadhäsion, Thrombelastographie und Blutungszeit durch Ketorolac nach thorakoskopischen Eingriffen kann nach Perttunen und Mitarbeitern (1999) nicht nachgewiesen werden. Der Vergleich der postoperativen Schmerztherapie mit Ketorolac, Diclofenac oder Ketoprofen ergibt keine Unterschiede zwischen diesen NSAIDs hinsichtlich einer erhöhten intraoperativen

Blutungsneigung. Allerdings erhöht die gleichzeitige Gabe von Antikoagulantien das Risiko von postoperativen Blutungskomplikationen um das Dreifache (Forrest et al. 2002).

Elhakim und Mitarbeiter (2000) untersuchten die Wirkungen von **Tenoxicam** bei der Kaiserschnittentbindung und konnten eine geringgradige Verlängerung der Blutungszeit, aber keine signifikanten Änderungen von Thrombozytenzahl, Thrombozytenvolumen, Faktor IV oder  $\beta$ -Thromboglobulin feststellen.

**Lornoxicam** und Diclofenac verlängern signifikant die ADP-induzierte Verschlusszeit bei gesunden Probanden (Blaicher et al. 2004).

Blaicher und Mitarbeiter (2004) konnten in ihrer Studie an 44 gesunden Freiwilligen keine signifikante Verlängerung der ADP-induzierten Verschlusszeit bei Probanden, die mit dem selektiven Cyclooxygenase-2-Hemmer **Rofecoxib** behandelt wurden, feststellen. Auch Hegi und Mitarbeiter (2004) konnten keine negativen Effekte von Rofecoxib auf die Hämostase feststellen. Sie untersuchten die Thrombozytenaggregation nach Inkubation mit Arachidonsäure, Kollagen und ADP, Thrombelastographie, intraoperativen Blutverlust und klinisch geschätzte Koagulation an 50 Patientinnen nach gynäkologischen Eingriffen.

Eine Übersicht über die Untersuchungen einiger der hier erwähnten Wirkstoffe auf die Hämostase beim Menschen gibt Tabelle 6.

### 2.10.2 Studien am Hund

In Untersuchungen von Jergens und Mitarbeitern (1987), Brassard und Meyers (1991), Nolte und Mitarbeitern (1988) und Nolte und Mitarbeitern (1997) verlängert **Acetylsalicylsäure** signifikant die kapilläre Blutungszeit. In der erwähnten Studie von Brassard und Meyers (1991) verlängert Acetylsalicylsäure bei 3 von 7 Hunden die Blutungszeit, die mittlere Blutungsdauer aller Hunde vor und nach Applikation zeigt aber keine signifikanten Unterschiede. Die Thrombozytenaggregation nach Inkubation mit Kollagen und Arachidonsäure wird durch Acetylsalicylsäure jedoch signifikant gehemmt (Mills et al. 1979, Weselcouch et al. 1987, Nolte et al. 1988, Grauer et al. 1992, Nolte et al. 1997, Brainard et al. 2007).

Tabelle 6:  
Übersicht über Studien zum Einfluss einiger NSAIDs auf Parameter der Hämostase beim Menschen

Wirkstoff	signifikanter Einfluss	kein signifikanter Einfluss
Acetylsalicylsäure	MacMillan (1968), O'Brien (1968), Harker und Slichter (1972), Babson und Babson (1978), Michelson et al. (1978), Amrein et al. (1981), Patrignani et al. (1982), FitzGerald et al. (1983), Cronberg et al. (1984), Reilly und FitzGerald (1987), Djaldetti et al. (1988), Flordal und Salin (1993), Alshameeri und Mammen (1995), Marshall et al. (1997), Kretschmer und Weippert-Kretschmer (1999), Ferraris et al. (2002), Tuleja et al. (2003), Blaicher et al. (2004)	Michelson et al. (1972), Amrein et al. (1981), Ferraris und Swanson (1983), FitzGerald et al. (1983)
Celecoxib	-	Leese et al. (2000)
Diclofenac	Cronberg et al. (1984), Munsterhjelm et al. (2003), Blaicher et al. (2004), Hegi et al. (2004)	Perttunen et al. (1999), Forrest et al. (2002), Tuleja et al. (2003), Hegi et al. (2004)
Ibuprofen	O'Brien (1968), Cronberg et al. (1984), Stichtenoth et al. (1996)	Stichtenoth et al. (1996), Rinder et al. (2002)
Indomethacin	O'Brien (1968), Reasbeck et al. (1982), Cronberg et al. (1984), Engel et al. (1989), Taivanen et al. (1989), Catella-Lawson et al. (1999), De Meijer et al. (1999), Rinder et al. (2002)	Taivanen et al. (1989)
Ketorolac	-	Strom et al. (1996), Perttunen et al. (1999), Forrest et al. (2002)
Meloxicam	De Meijer et al. (1999), Tegeder et al. (1999), Rinder et al. (2002)	De Meijer et al. (1999), Knijff-Dutmer et al. (2002), Rinder et al. (2002)
Naproxen	Cronberg et al. (1984), Leese et al. (2000), Knijff-Dutmer et al. (2002), Tuleja et al. (2003)	-
Rofecoxib	-	Tuleja et al. (2003), Blaicher et al. (2004), Hegi et al. (2004)

Keidel (2001) untersuchte die Auswirkungen der intravenösen Verabreichung von Acetylsalicylsäure auf die Thrombozytenfunktion beim Hund und stellte die signifikante Verlängerung der Verschlusszeit bei Verwendung der Kollagen/ADP-Messzelle und noch ausgeprägter bei Verwendung der Kollagen/Epinephrin-Messzelle fest. Auch der in vitro-Zusatz von Acetylsalicylsäure bei Blutproben von gesunden Hunden verlängert bei beiden Messzellen die Verschlusszeit. Die kapilläre Blutungszeit verlängert sich ebenfalls deutlich. Die Thrombozytenaggregation nach Induktion mit Kollagen reduziert sich parallel von 84.5% auf 9.1%, die ADP-induzierte Plättchenaggregation ist hingegen nur gering beeinträchtigt.

Acetylsalicylsäure hat auch beim Hund keinerlei Auswirkungen auf die Thrombozytenzahl (Nolte et al. 1988, McKellar et al. 1991, Grauer et al. 1992).

Bergmann und Mitarbeiter (2005) verglichen die präemptive Gabe von **Carprofen** bei osteosynthetischer Frakturversorgung mit der postoperativen Carprofengabe. Es wurden Messungen von kapillärer Blutungszeit, PT, aPTT, Hämatokrit, Aggregometrie und Thrombozytenzahl vor der Operation und innerhalb eines Zeitraumes von vier Tagen post operationem durchgeführt. Es konnten keine klinisch relevanten Auswirkungen von Carprofen auf die gemessenen Parameter festgestellt werden.

Grisneaux und Mitarbeiter (1999), Forsyth und Mitarbeiter (2000), und Hickford und Mitarbeiter (2001) untersuchten jeweils die Auswirkungen von Carprofen auf die kapilläre Blutungszeit beim Hund. Keine der genannten Studien konnten eine statistisch signifikante Verlängerung der Blutungszeit nachweisen. Im Gegensatz dazu kam es in der Untersuchung von Luna und Mitarbeiter (2007) nach Langzeitverabreichung von Carprofen zu einer signifikanten Verlängerung der Blutungszeit.

Brideau und Mitarbeiter (2001) untersuchten die Synthese von Thromboxan B<sub>2</sub> aus aktivierten Thrombozyten und von Prostaglandin E<sub>2</sub> aus LPS-stimulierten Monozyten im Vollblut von 48 gesunden Hunden. Carprofen hemmt sowohl die Thromboxan B<sub>2</sub>-Synthese (COX-1) als auch (bevorzugt) die Prostaglandin E<sub>2</sub>-Synthese (COX-2). Auch Poulsen Nautrup und Mitarbeiter (1999) wiesen eine signifikante Hemmung der Thromboxan B<sub>2</sub>-Synthese im Vollblut nach Verabreichung von Carprofen nach.

McKellar und Mitarbeiter (1990) dagegen konnten in ihrer Untersuchung keine Hemmung der Thromboxan B<sub>2</sub>-Synthese in vitro feststellen.

Kay-Mugford und Mitarbeiter (2000) induzierten die Prostaglandinsynthese in einer caninen Monozyten/Makrophagen-Zelllinie. Die PGE<sub>2</sub>-Synthese wird von Carprofen dosisabhängig sowohl in LPS-unbehandelten (COX-1) als auch LPS-behandelten (COX-2) Zelllinien signifikant gehemmt. Auch Brainard und Mitarbeiter (2007) konnten in ihrer Studie an 8 Hunden mit Osteoarthritis eine signifikant verringerte PGE<sub>2</sub>-Synthese nach Behandlung mit Carprofen feststellen.

In einer Untersuchung an 12 klinisch gesunden Labrador Retrievern hemmt Carprofen ebenfalls die Thrombozytenaggregation nach Induktion mit ADP in vitro (Hickford et al. 2001).

Thrombozytenzahl, PT und aPTT werden nach Studien von McKellar und Mitarbeitern (1990) und Poulsen Nautrup und Mitarbeitern (1999) durch Carprofen nicht beeinflusst. Nach der Studie von Hickford und Mitarbeitern (2001) wird durch Carprofen die aPTT verlängert, jedoch ist diese Verlängerung statistisch nicht signifikant, dabei bleiben PT und Thrombozytenzahl unbeeinflusst.

Deneuche und Mitarbeiter (2004) konnten in ihrer Studie an 30 Hunden keine signifikanten Unterschiede prä- und postoperativ in der kapillären Blutungszeit an der Wangenschleimhaut und in der Gerinnungszeit des Vollblutes nach einmaliger Gabe von 0.2 mg/kg **Meloxicam** feststellen. Alle gemessenen Blutungszeiten befanden sich im Referenzbereich (<300 Sekunden). Bei einem Hund konnte nach Gabe von Meloxicam 2 Tage postoperativ ein subkutanes Hämatom an der Schnittlinie beobachtet werden. Meloxicam verursacht keine signifikante Verlängerung von Blutungszeit, PT und aPTT (Mathews et al. 2001, Caulkett et al. 2003, Kazakos et al. 2005). Auch Brainard und Mitarbeiter (2007) konnten keinen signifikanten Einfluss von Meloxicam auf Thrombozytenaggregation und PGE<sub>2</sub>-Synthese feststellen.

Grisneaux und Mitarbeiter (1999) weisen in ihrer Untersuchung die signifikant verlängerte kapilläre Blutungszeit an der Wangenschleimhaut nach Verabreichung von **Ketoprofen** nach, die erhöhte intraoperative Blutungsneigung durch die Chirurgen kann jedoch nicht festgestellt werden, ebenso kann keine Korrelation zwischen Blutungszeit und intraoperativer Blutungsneigung nachgewiesen werden. Deneuche und Mitarbeiter (2004) weisen in ihrer Studie an 30 Hunden jedoch keine

signifikanten Unterschiede prä- und postoperativ in der kapillären Blutungszeit an der Wangenschleimhaut und in der Gerinnungszeit des Vollblutes feststellen. Alle Werte befanden sich im Referenzbereich (<300 Sekunden). Bei einem Hund konnte nach Gabe von Ketoprofen vier Tage postoperativ eine subkutane Blutung im Operationsbereich beobachtet werden. Auch Forsyth und Mitarbeiter (2000), Mathews und Mitarbeiter (2001), Lemke und Mitarbeiter (2002), und Narita und Mitarbeiter (2005) können in ihren jeweiligen Untersuchungen keine signifikante Verlängerung der kapillären Blutungszeit nach Gabe von Ketoprofen beim Hund nachweisen.

Kay-Mugford und Mitarbeiter (2000) induzierten die Prostaglandinsynthese in einer caninen Monozyten/Makrophagen-Zelllinie; die PGE<sub>2</sub>-Synthese wurde von Ketoprofen dosisabhängig sowohl in LPS-unbehandelten (COX-1) als auch LPS-behandelten (COX-2) Zelllinien signifikant gehemmt. Auch Poulsen Nautrup und Mitarbeiter (1999) konnten eine Hemmung der Thromboxan B<sub>2</sub>-Synthese im Vollblut durch Ketoprofen nachweisen, ebenso wie Lemke und Mitarbeiter (2002) eine Hemmung der Thrombozytenaggregation nach Induktion mit Kollagen.

Auch für Ketoprofen kann keine Beeinflussung von Thrombozytenzahl, PT oder aPTT nachgewiesen werden (Pibarot et al. 1997, Lemke et al. 2002).

**Phenylbutazon** hemmt die arachidonsäure-induzierte Thrombozytenaggregation und die Thromboxan B<sub>2</sub>-Synthese beim Hund (Jackson et al. 1985, Brideau et al. 2001) ebenso wie **Flunixin Meglumine** (McKellar et al. 1989, McKellar et al. 1991). Eine deutliche Verlängerung der kapillären Blutungszeit durch **Naproxen** beobachteten Leese und Mitarbeiter (2000) in ihrer Studie.

Kay-Mugford und Mitarbeiter (2000) induzierten die Prostaglandinsynthese in einer caninen Monozyten/Makrophagen-Zelllinie nach Gabe von **Tolfenaminsäure**. Die PGE<sub>2</sub>-Synthese wurde von allen Wirkstoffen dosisabhängig sowohl in LPS-unbehandelten (COX-1) als auch LPS-behandelten (COX-2) Zelllinien signifikant gehemmt. Auch in anderen Untersuchungen hemmt Tolfenaminsäure signifikant die Thromboxan B<sub>2</sub>-Synthese (McKellar et al. 1989, McKellar et al. 1991).

Galbraith und McKellar (1991) untersuchten an 6 Beaglen die Auswirkungen von intravenöser und oraler Verabreichung von **Piroxicam** auf die Thromboxan B<sub>2</sub>-Synthese im Serum und stellten eine über 90%ige Synthesehemmung bei

intravenöser Gabe fest, während die Synthesehemmung von Thromboxan B<sub>2</sub> bei oraler Gabe nur etwa 76% beträgt. Die Thrombozytenzahl ist bei intravenöser Verabreichung von Piroxicam vermindert, bei oraler Gabe im Referenzbereich. Die Gerinnungszeit ist nicht signifikant verändert bei intravenöser Verabreichung bzw. signifikant länger bei oraler Applikation, jedoch in beiden Fällen noch im Referenzbereich.

Eine Übersicht über die Untersuchungen einiger der hier erwähnten Wirkstoffe auf die Hämostase beim Hund gibt Tabelle 7.

Tabelle 7:

Übersicht über Studien zum Einfluss ausgewählter NSAIDs auf Parameter der Hämostase beim Hund

Wirkstoff	signifikanter Einfluss	kein signifikanter Einfluss
Acetylsalicylsäure	Mills et al. (1979), Jergens et al. (1987), Weselcouch et al. (1987), Nolte et al. (1988), Brassard und Meyers (1991), Grauer et al. (1992), Nolte et al. (1997), Keidel (2001), Brainard et al. (2007)	Nolte et al. (1988), McKellar et al. (1991), Grauer et al. (1992)
Carprofen	Poulsen Nautrup et al. (1999), Kay-Mugford et al. (2000), Brideau et al. (2001), Hickford et al. (2001), Brainard et al. (2007), Luna et al. (2007)	McKellar et al. (1990), Grisneaux et al. (1999), Poulsen Nautrup et al. (1999), Forsyth et al. (2000), Hickford et al. (2001), Bergmann et al. (2005)
Flunixin Meglumin	McKellar et al. (1989), McKellar et al. (1991), Luna et al. (2007)	-
Ketoprofen	Grisneaux et al. (1999), Poulsen Nautrup et al. (1999), Kay-Mugford et al. (2000), Lemke et al. (2002), Luna et al. (2007)	Pibarot et al. (1997), Grisneaux et al. (1999), Forsyth et al. (2000), Mathews et al. (2001), Lemke et al. (2002), Deneuche et al. (2004), Narita et al. (2005)
Meloxicam	-	Mathews et al. (2001), Caulkett et al. (2003), Deneuche et al. (2004), Kazakos et al. (2005), Brainard et al. (2007)
Phenylbutazon	Jackson et al. (1985), Brideau et al. (2001)	-
Piroxicam	Galbraith und McKellar (1991)	-
Tolfenaminsäure	McKellar et al. (1989), McKellar et al. (1991), Kay-Mugford et al. (2000)	-



### 2.10.3 Studien an der Katze

Allen und Mitarbeiter (1985) untersuchten die Auswirkungen von **Acetylsalicylsäure** auf Thrombozytenzahl, aPTT, PT und Thrombinzeit und *in vivo* auf die kollagen- und adrenalininduzierte Thrombozytenaggregation in plättchenreichem Plasma bei 15 gesunden Katzen. Acetylsalicylsäure verursacht in dieser Untersuchung eine geringgradige, jedoch nicht signifikante Reduzierung von Thrombozytenzahl, aPTT, PT, Thrombinzeit und adrenalininduzierter Thrombozytenaggregation. Die kollageninduzierte Thrombozytenaggregation wird dagegen signifikant reduziert ( $p < 0.05$ ).

Hart und Mitarbeiter (1995) untersuchten die Thrombozytenaggregation *in vitro* im Plasma von 20 gesunden Katzen nach Gabe unterschiedlicher Konzentrationen von Acetylsalicylsäure. Die Thrombozytenaggregation wurde durch Kollagen, ADP oder Thrombin induziert. Acetylsalicylsäure hemmt dabei konzentrationsabhängig die Thrombozytenaggregation. *In vivo* kann die Hemmung der durch Kollagen induzierten Thrombozytenaggregation nicht einheitlich reproduziert werden, bei Induktion durch ADP und Thrombin kann keine Hemmung mehr nachgewiesen werden. Die kapilläre Blutungszeit ist nicht wesentlich verlängert. Thrombozytenzahl, Prothrombinzeit, aPTT, Thrombinzeit und Fibrinogen werden nicht beeinflusst.

Brideau und Mitarbeiter (2001) maßen die Konzentration von Thromboxan B<sub>2</sub> aus aktivierten Thrombozyten und von Prostaglandin E<sub>2</sub> aus LPS- stimulierten Monozyten im Vollblut von neun gesunden Katzen vor und nach Verabreichung von **Carprofen**. Carprofen hemmt in dieser Studie sowohl die Thromboxan B<sub>2</sub>-Synthese (COX-1) als auch (bevorzugt) die PGE<sub>2</sub>-Synthese (COX-2).

In einer Studie von Slingsby und Waterman-Pearson (2002) traten bei einer von 40 Katzen, die nach Ovariohysterektomie mit Carprofen behandelt wurden, intraoperative Blutungen auf, die jedoch keine bleibenden Schäden hinterließen. In derselben Studie wurden 40 weitere Katzen nach Ovariohysterektomie mit **Meloxicam** behandelt, auch von diesen trat bei einer Katze intraoperative Blutungen ohne nachfolgende Spätschäden auf.

Nach Carroll und Mitarbeiter (2005), die eine Untersuchung an 138 Katzen im Anschluss an eine Krallenamputation durchführten, hat die Verabreichung von

Meloxicam keinen Einfluss auf die kapillären Blutungszeit an der Wangenschleimhaut.

Eine Übersicht über die Untersuchungen einiger der hier erwähnten Wirkstoffe auf die Hämostase bei der Katze gibt Tabelle 8.

Tabelle 8:

Übersicht über Studien zum Einfluss verschiedener NSAIDs auf Parameter der Hämostase bei der Katze

Wirkstoff	signifikanter Einfluss	kein signifikanter Einfluss
Acetylsalicylsäure	Allen et al. (1985), Hart et al. (1995)	Allen et al. (1985), Hart et al. (1995)
Carprofen	Brideau et al. (2001)	Slingsby und Waterman-Pearson (2002)
Meloxicam	-	Slingsby und Waterman-Pearson (2002), Carroll et al. (2005)

#### 2.10.4 Studien am Pferd

Nach Kopp und Mitarbeiter (1985), die eine Studie an 9 Pferden durchführten, reduziert **Acetylsalicylsäure** die Thromboxan B<sub>2</sub>-Synthese im Serum signifikant auf kaum noch nachweisbare Konzentrationen. Auch Lees und Mitarbeiter (1987), Baxter und Mitarbeiter (1987) und Cambridge und Mitarbeiter (1991) kamen in ihren jeweiligen Untersuchungen zu diesem Ergebnis. Nach Baxter und Mitarbeitern (1987) und Cambridge und Mitarbeitern (1991) ist dabei die Dauer der Hemmung durch Acetylsalicylsäure dosisabhängig.

Brideau und Mitarbeiter (2001) maßen die Thromboxan B<sub>2</sub>-Synthese aus aktivierten Thrombozyten und die Prostaglandin E<sub>2</sub>-Synthese aus LPS-stimulierten Monozyten im Vollblut von 30 gesunden Pferden. **Carprofen** hemmt sowohl die Thromboxan B<sub>2</sub>-Synthese (COX-1) als auch (bevorzugt) die PGE<sub>2</sub>-Synthese (COX-2).

Nach Cambridge und Mitarbeitern (1991) hemmt Acetylsalicylsäure die durch ADP und Kollagen induzierte Thrombozytenaggregation in Serum und plättchenreichem Plasma signifikant ( $p < 0.05$ ), während nach Heath und Mitarbeitern (1994) nur die durch Arachidonsäure und Kollagen induzierte Thrombozytenaggregation durch

Acetylsalicylsäure und Paracetamol signifikant gehemmt wird, die durch ADP hingegen nicht.

Die kapilläre Blutungszeit verlängert sich in der Studie von Kopp und Mitarbeiter (1985) nach Gabe von Acetylsalicylsäure um 160% gegenüber den Werten vor deren Verabreichung. Auch in den Untersuchungen von Judson und Barton (1981), Trujillo und Mitarbeitern (1981), Cambridge und Mitarbeitern (1991), und Hagedorn und Mitarbeitern (1992) führt eine Verabreichung von Acetylsalicylsäure zu einer signifikanten Verlängerung der Blutungszeit.

Die Gerinnungsparameter PT und aPTT werden laut Judson und Barton (1981) von Acetylsalicylsäure nicht signifikant beeinflusst, wohingegen Trujillo und Mitarbeiter (1981) eine signifikant verlängerte Prothrombinzeit ( $p < 0.05$ ) in einer Untersuchung an 20 Kaltblutpferden nach Verabreichung von Acetylsalicylsäure nachweisen konnten.

Auch **Phenylbutazon** hemmt nach Lees und Mitarbeitern (1987) und Semrad und Mitarbeitern (1993a) die Synthese von Thromboxan B<sub>2</sub> beim Pferd nahezu vollständig. Zu dem selbem Ergebnis kommen auch Brideau und Mitarbeiter (2001), die in ihrer Studie die Thromboxan B<sub>2</sub>-Konzentration aus aktivierten Thrombozyten und die Prostaglandin E<sub>2</sub>-Konzentration aus LPS-stimulierten Monozyten im Vollblut von 30 gesunden Pferden untersuchten. Sie konnten zeigen, dass Phenylbutazon sowohl die Thromboxan B<sub>2</sub>-Synthese (COX-1) als auch (bevorzugt) die PGE<sub>2</sub>-Synthese (COX-2) fast vollständig hemmt. Eine andere Untersuchung an drei Pferden konnte keine signifikante Verminderung der Thromboxan B<sub>2</sub>-Synthese im Serum nach Verabreichung von Phenylbutazon nachweisen (Kopp et al. 1985). Auch die kapilläre Blutungszeit wird in dieser Studie durch Phenylbutazon nicht signifikant beeinflusst.

**Flunixin Meglumin** hemmt die Synthese von Thromboxan B<sub>2</sub> beim Pferd fast vollständig (Semrad et al. 1985, Lees et al. 1987, Semrad et al. 1993b). Auch Brideau und Mitarbeiter (2001) konnten in ihrer Untersuchung an 30 gesunden Pferden die fast vollständige Hemmung der Thromboxan B<sub>2</sub>-Synthese (COX-1) als auch (bevorzugt) der PGE<sub>2</sub>-Synthese (COX-2) feststellen. Demgegenüber konnten Kopp und Mitarbeiter (1985) in einer Untersuchung an drei Pferden jedoch nur milde,

nicht signifikante Änderungen von Blutungszeit und Thromboxan B<sub>2</sub>-Synthese im Serum nachweisen.

Eine Übersicht über die Untersuchungen einiger der hier erwähnten Wirkstoffe auf die Hämostase beim Pferd gibt Tabelle 9.

Tabelle 9:

Übersicht über Studien zum Einfluss verschiedener NSAIDs auf Parameter der Hämostase beim Pferd

Wirkstoff	Signifikanter Einfluss	kein signifikanter Einfluss
Acetylsalicylsäure	Judson und Barton (1981), Trujillo et al. (1981), Kopp et al. (1985), Lees et al. (1987), Baxter et al. (1991), Cambridge et al. (1991), Hagedorn et al. (1992), Heath et al. (1994)	Judson und Barton (1981)
Carprofen	Brideau et al. (2001)	-
Flunixin Meglumin	Semrad et al. (1985), Semrad et al. (1993), Lees et al. (1987), Brideau et al. (2001)	Kopp et al. (1985)
Phenylbutazon	Lees et al. (1987), Semrad et al. (1993), Brideau et al. (2001)	Kopp et al. (1985)

## 3 Eigene Untersuchungen

### 3.1 Material und Methode

#### 3.1.1 Untersuchte Hunde

Die Untersuchung wurde an insgesamt 76 Hunden unterschiedlicher Rassen durchgeführt (Abbildung 12), die sich in der Klinik für Kleintiere, Chirurgie, der Justus-Liebig-Universität Gießen einem orthopädischen Eingriff unterziehen mussten (Abbildung 13). 43 Hunde waren männlichen Geschlechts, davon waren 8 kastriert. 33 Hunde waren weiblich, davon 12 kastriert (Abbildung 14). Das Alter der Hunde reichte von 3 bis 168 Monaten mit einem Mittelwert von  $42 \pm 37$  Monaten (Abbildung 15). Das Körpergewicht lag zwischen 3 und 56 Kilogramm mit einem mittleren Gewicht von  $23 \pm 12$  Kilogramm (Abbildung 16). Es wurden nur Hunde ohne anamnestische Vorgeschichte oder klinischen Anzeichen einer Blutgerinnungsstörung in die Studie aufgenommen.

#### 3.1.2 Anästhesie und Antibiose

Alle Hunde erhielten für den orthopädischen Eingriff die gleiche Allgemeinanästhesie. Dabei wurde die Narkose intravenös mit 0.5 mg/kg Körpermasse Levomethadonhydrochlorid<sup>3</sup> und 0.5 mg/kg Körpermasse Diazepam<sup>4</sup> eingeleitet und mit 2.0 mg/kg Körpermasse Ketaminhydrochlorid<sup>5</sup> und 0.2 mg/kg Körpermasse Xylazinhydrochlorid<sup>6</sup> intravenös erhalten bis zur Fortführung der Narkose mittels Inhalation von Sauerstoff mit Isofluran<sup>7</sup> (1.5-2.5 Volumenprozent). Während der Inhalationsanästhesie wurden die Hunde kontrolliert beatmet. Sie erhielten eine intravenöse Dauertropfinfusion mit Vollelektrolytlösung<sup>8</sup> in der Dosierung von 10 ml/kg Körpermasse/h. Die durchschnittliche Anästhesiedauer betrug  $153 \pm 50$  Minuten.

---

<sup>3</sup> L-Polamivet<sup>®</sup>, Intervet Deutschland GmbH, Unterschleißheim

<sup>4</sup> Diazepam-ratiopharm 10<sup>®</sup>, ratiopharm GmbH, Ulm

<sup>5</sup> Ketamin 10%<sup>®</sup>, medistar, Holzwickede

<sup>6</sup> Xylazin 2% Bernburg<sup>®</sup>, medistar, Holzwickede

<sup>7</sup> Isoflo<sup>®</sup>, Essex Tierarznei, München

<sup>8</sup> Deltajonin<sup>®</sup>, DeltaSelect GmbH, Dreieich

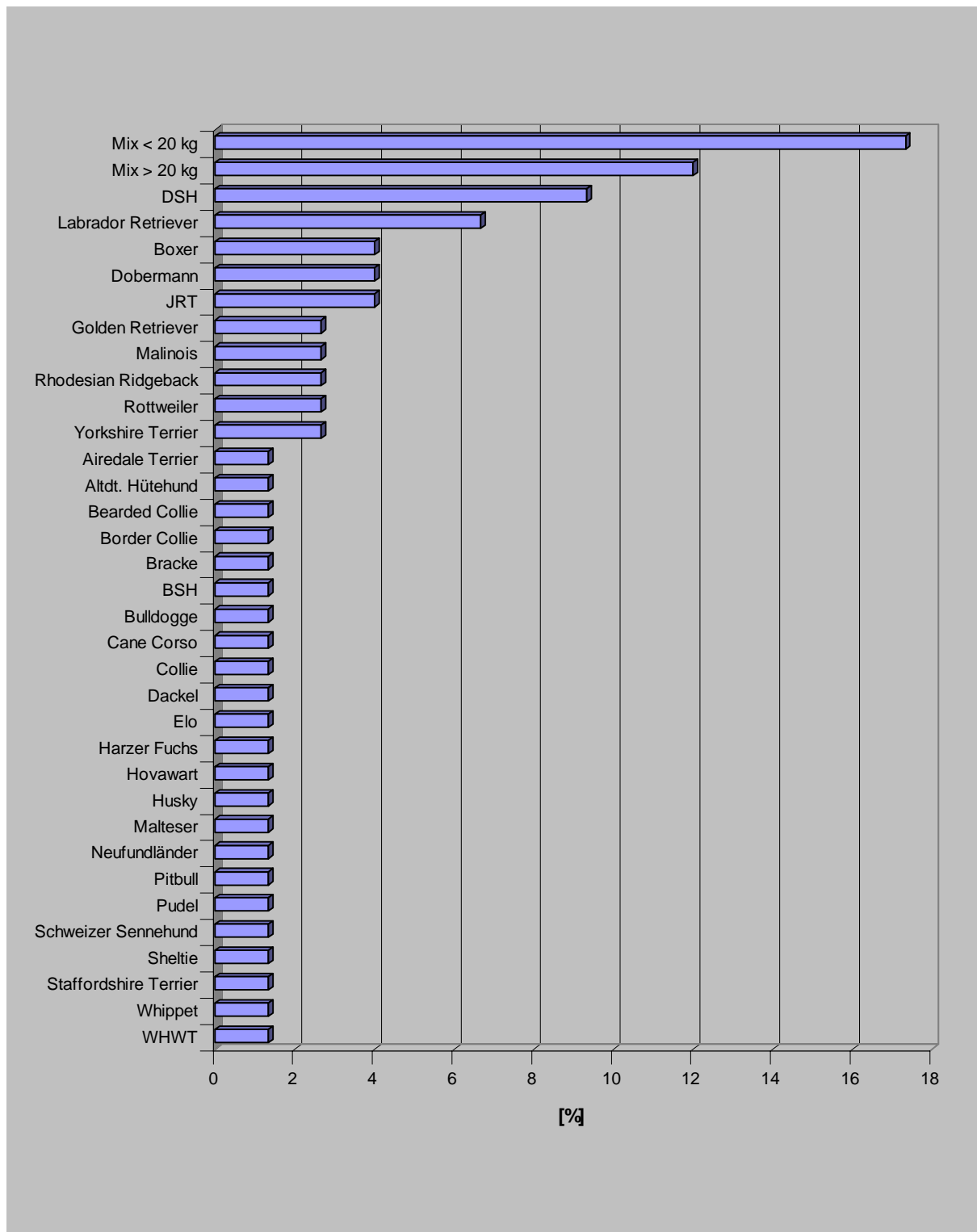


Abbildung 12: Relative Häufigkeitsverteilung der Rassen (n=76)

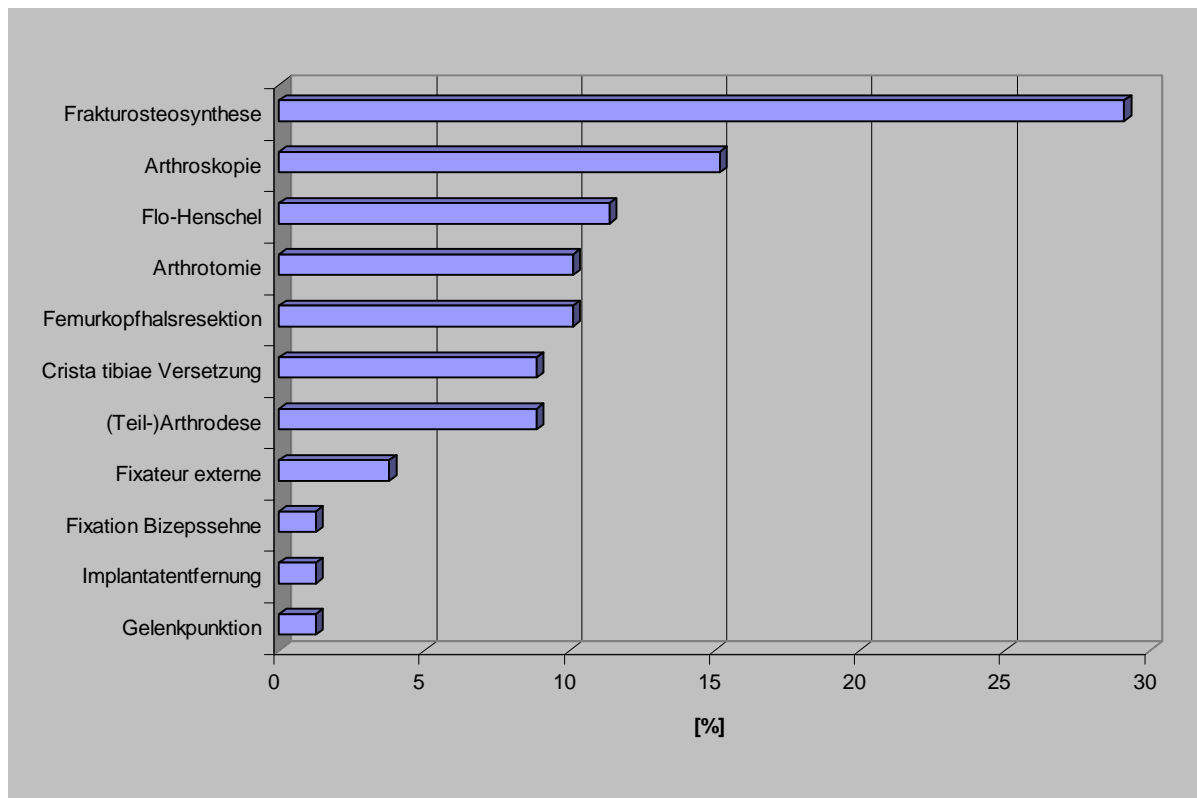


Abbildung 13: Relative Häufigkeitsverteilung der durchgeführten Operationen (n=76)

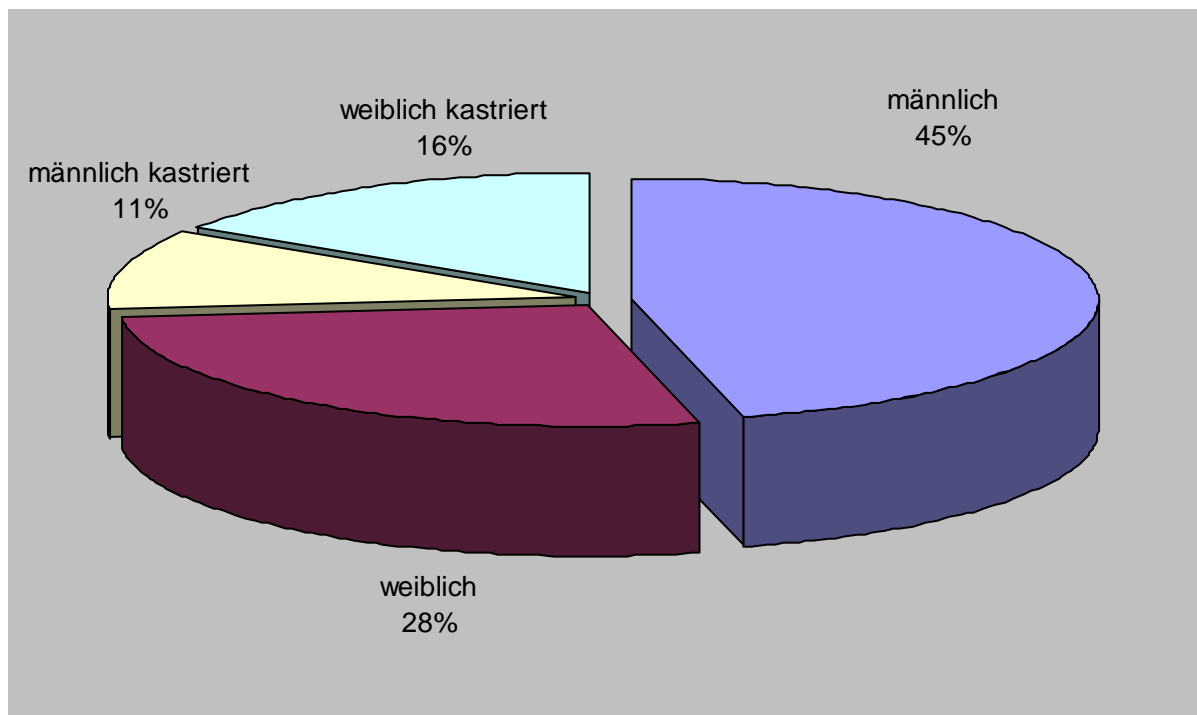


Abbildung 14:  
Relative Häufigkeitsverteilung des Geschlechts der untersuchten Hunde (n=76)

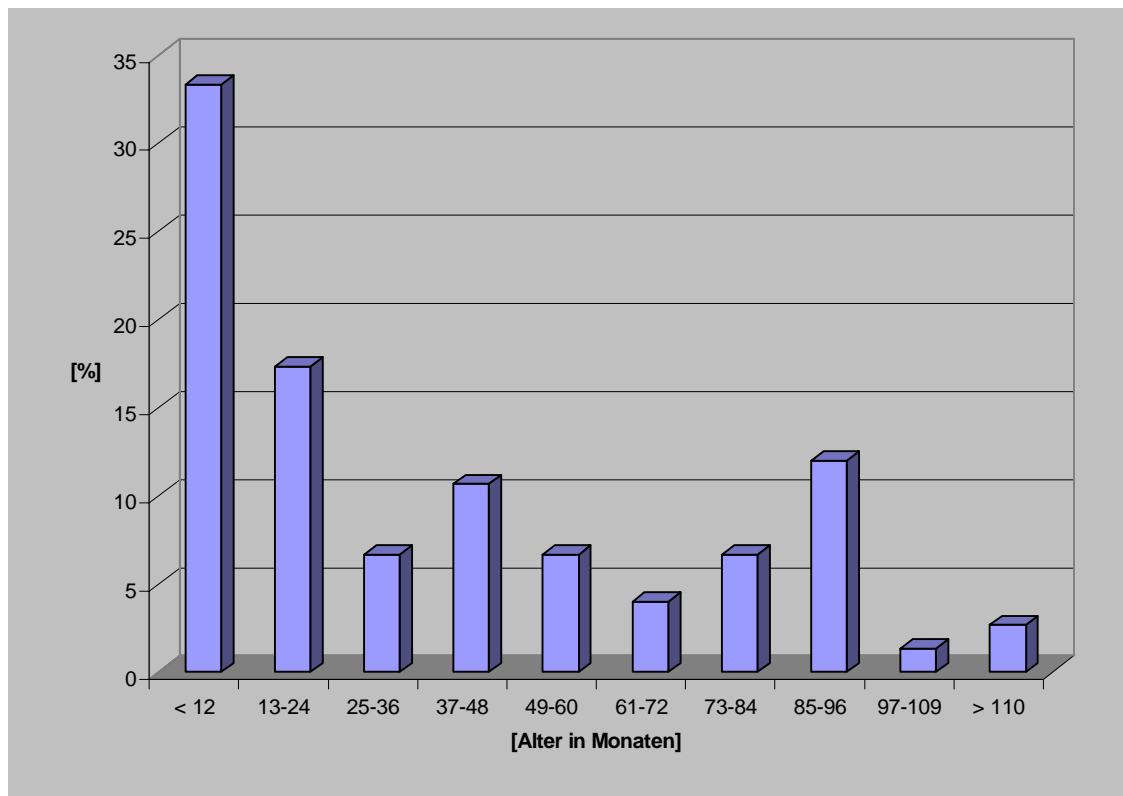


Abbildung 15:  
Relative Häufigkeitsverteilung des Alters der untersuchten Hunde (n=76)

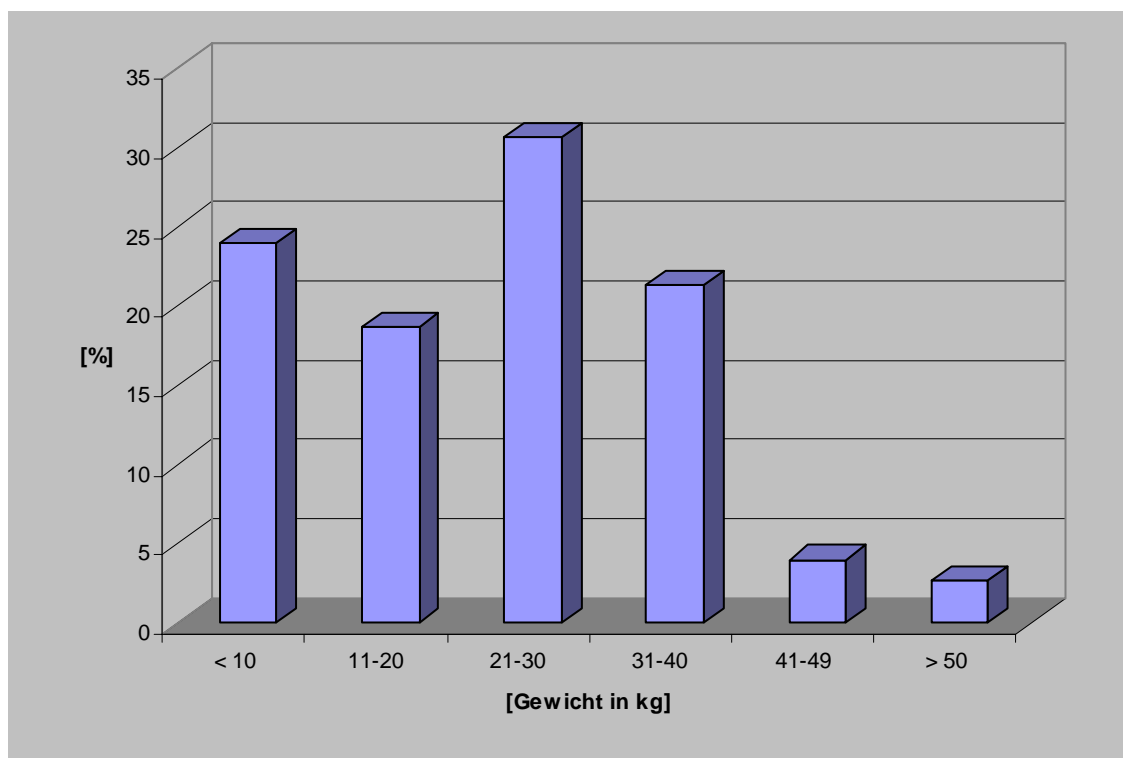


Abbildung 16:  
Relative Häufigkeitsverteilung des Gewichts der untersuchten Hunde (n=76)



Auch die Antibiose wurde bei allen Tieren standardisiert mit 50 mg/kg Körpermasse Ampicillin-Natrium<sup>9</sup> intravenös unmittelbar nach Narkoseeinleitung bzw. 30mg/kg Körpermasse Ampicillin peroral alle 12 Stunden mindestens bis zur letzten Messung durchgeführt.

### **3.1.3 Untersuchungsgruppen**

Die Hunde wurden auf insgesamt 5 Gruppen verteilt. Die Randomisierung erfolgte durch identisch aussehende, verschlossene Umschläge, die von einer unabhängigen Person gezogen wurden und in denen die Gruppenzugehörigkeit der nächsten drei nicht vorbehandelten Hunde, die an der Studie teilnahmen, als randomisierter Block festgelegt worden war. Ausnahme hiervon waren mit Carprofen bzw. Meloxicam vorbehandelte Hunde, die je nach Vorbehandlung in die Gruppen Carp\_vor bzw. Mel\_vor eingeteilt wurden. Die Entscheidung über eine Vorbehandlung wurde dabei von Tierärzten getroffen, die nicht in die Studie involviert waren. Die Zusammensetzung der einzelnen Gruppen im Hinblick auf absolute Anzahl, Geschlecht und Mittelwert mit Standardabweichung von Alter und Körpermasse zeigt Tabelle 10.

Die Gruppe Carp\_vor bestand aus Hunden, die seit mindestens einer Woche den Wirkstoff Carprofen erhielten. In Gruppe Mel\_vor wurden die Hunde seit mindestens einer Woche mit dem Wirkstoff Meloxicam behandelt. Die Hunde der Gruppen Carp\_neu, Mel\_neu und Control hatten vor Teilnahme an der Untersuchung seit mindestens zwei Wochen kein nichtsteroidales Antiphlogistikum erhalten.

Die Gruppen Carp\_vor und Carp\_neu erhielten unmittelbar nach Einleitung der Anästhesie die laut Hersteller empfohlene Tagesdosis Carprofen von 4 mg/kg Körpermasse intravenös<sup>10</sup>, danach mindestens bis zur letzten Messung im Abstand von 24 Stunden Carprofen peroral<sup>11</sup> in derselben Dosierung.

---

<sup>9</sup> Ampicillin-ratiopharm<sup>®</sup>, ratiopharm GmbH, Ulm

<sup>10</sup> Rimadyl<sup>®</sup> Injektionslösung, Pfizer Deutschland GmbH, Karlsruhe

<sup>11</sup> Rimadyl<sup>®</sup> Kautabletten, Pfizer Deutschland GmbH, Karlsruhe

Tabelle 10: Zusammensetzung der Gruppen

Gruppe	Anzahl	Geschlecht		Alter [Monate]	KM [kg]
		männlich	weiblich		
Carp_neu	16	9	7	36 ± 38	22 ± 12
Carp_vor	15	9	6	44 ± 38	27 ± 10
Mel_neu	17	10	7	31 ± 25	25 ± 16
Mel_vor	10	8	2	51 ± 34	26 ± 14
Control	18	7	11	49 ± 46	18 ± 9
Σ	76	43	33	41 ± 37	23 ± 12

Die Gruppen Mel\_vor und Mel\_neu erhielten, ebenfalls unmittelbar nach Einleitung der Anästhesie, die laut Hersteller empfohlene Dosis Meloxicam von 0.2 mg/kg Körpermasse intravenös<sup>12</sup>, danach mindestens bis zur letzten Messung im Abstand von 24 Stunden Meloxicam peroral<sup>13</sup> in einer Dosierung von 0.1 mg/kg Körpermasse.

Die Gruppe Control (Negativkontrollgruppe) erhielt unmittelbar nach Einleitung der Anästhesie intravenös Metamizol-Natrium<sup>14</sup> in einer Dosierung von 50 mg/kg Körpermasse, danach mindestens bis zur letzten Messung im Abstand von acht Stunden Metamizol-Natrium<sup>15</sup> peroral in einer Dosierung von 50 mg/kg Körpermasse.

### 3.1.4 Probengewinnung und -behandlung

Zu definierten Messzeitpunkten erfolgte eine venöse Blutentnahme aus der Vena jugularis oder Vena cephalica antebrachii mittels steriler 18G Kanüle. Das betreffende Blutgefäß wurde dafür nur kurzzeitig zur Punktion leicht gestaut. Die ersten zwei Milliliter des abfließenden Blutes wurden verworfen, um die durch das

<sup>12</sup> Metacam® Injektionslösung, Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Ingelheim

<sup>13</sup> Metacam® Suspension zum Eingeben, Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Ingelheim

<sup>14</sup> Vetalgin®, Intervet Deutschland GmbH, Unterschleißheim

<sup>15</sup> Novaminsulfon-ratiopharm® Tabletten, ratiopharm GmbH, Ulm

kurze Stauen und die Venenpunktion bereits aktivierten Thrombozyten nicht zum Probenvolumen hinzuzugeben.

Für die Aggregometrie wurde Blut in ein 10 ml Zitrat-Polyethylenröhrchen<sup>16</sup> abgefüllt. Für die Bestimmung der PT, aPTT und der Verschlusszeit im PFA-100 wurde Blut in 1.3 ml Zitrat-Mikroprobengefäße<sup>17</sup> und für die Bestimmung von Thrombozytenzahl und -funktionsparametern in ein EDTA-Mikroprobengefäß<sup>18</sup> abgefüllt. Nach Verschluss der Röhrchen wurde der Inhalt vorsichtig geschwenkt, um ein vollständiges Vermischen von Blut mit Antikoagulans zu gewährleisten. Alle Proben wurden innerhalb von maximal zwei Stunden nach Blutentnahme untersucht. Während dieser Zeit wurden die Proben bei Raumtemperatur gelagert.

#### **3.1.4.1 Untersuchte Parameter, Messmethoden, Messzeitpunkte**

Die Messungen erfolgten vor Einleitung der Anästhesie, vier Stunden nach Einleitung der Anästhesie und intravenöser Verabreichung von Carprofen (Gruppe Carp\_neu und Carp\_vor), Meloxicam (Gruppe Mel\_neu und Mel\_vor) bzw. Metamizol (Gruppe Control), und nach 72 Stunden (Tabelle 11). Bei sechs Hunden konnten keine Messungen nach 72 Stunden durchgeführt werden, weil sie von ihren Besitzern entgegen tierärztlichen Rates früher aus der Klinik abgeholt worden waren.

#### **3.1.4.2 Hämatologie und Blutchemie**

Vor Beginn der Messungen wurde bei jedem Hund ein rotes und weißes Blutbild erstellt<sup>19</sup> (Leukozytenzahl, Differenzialblut, Hämoglobin, Hämatokrit, MCH, MCHC, MCV, Thrombozytenzahl) und die blutchemischen Parameter ermittelt<sup>20</sup> (Harnstoff, Kreatinin, Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Phosphat, Gesamtplasmaprotein, Albumin, Globulin, Glukose, Gesamtbilirubin, Cholesterin, Triglyceride, AP, ALT, GLDH). Die Erstellung des roten Blutbildes wurde nach 4 und nach 72 Stunden wiederholt, um eine mögliche blutungsbedingte Erniedrigung des Hämatokrits erfassen zu können.

---

<sup>16</sup> S-Monovette<sup>®</sup>, Sarstedt, Nürnberg

<sup>17</sup> Zitrat-Mikroprobengefäß, Sarstedt, Nürnberg

<sup>18</sup> EDTA-Mikroprobengefäß, Sarstedt, Nürnberg

<sup>19</sup> ADVIA 120 Hematology System, Siemens Medical Solutions Diagnostics GmbH, Bad Nauheim

<sup>20</sup> Pentra 400, Axon Lab AG, Reichenbach/Stuttgart

Tabelle 11:

Messparameter und -zeitpunkte (exklusive der intraoperativen Befragung des Chirurgen und der täglichen Adspektion der Operationswunde)

Parameter	vor 1. Schmerzmittelgabe	4 Stunden nach 1. Schmerzmittelgabe	72 Stunden nach 1. Schmerzmittelgabe
Hämatologie	x	x	x
Blutchemie	x	-	-
Körperinnentemperatur	x	x	x
Kapilläre Blutungszeit	x	x	x
Thrombozytenzahl und -funktionsparameter	x	x	x
Verschlusszeit	x	x	x
PT	x	x	x
aPTT	x	x	x
Aggregometrie	x	-	x

### 3.1.4.3 Thrombozytenzahl und Thrombozytenfunktionsparameter

Die Messung der Thrombozytenfunktionsparameter erfolgte vollautomatisch im ADVIA 120 Hematology System aus einer EDTA-Vollblutprobe. Die Probe wurde unmittelbar vor Analyse vorsichtig geschwenkt und der Einsaugpipette des Gerätes angeboten. Das Probenvolumen beträgt 155 µl Vollblut. Folgende Parameter wurden bestimmt: Thrombozytenzahl (PLT), Mittleres Plättchenvolumen (MPV), Thrombozytenverteilungsbreite (PDW), Anteil des Thrombozytenvolumen am Gesamtblutvolumen (PCT), Mittlere Thrombozytendichte (MPC), Verteilungsbreite der Thrombozytendichte (PCDW), Mittlere Thrombozytenmasse (MPM), Verteilungsbreite der Thrombozytenmasse (PMDW), große Thrombozyten (Large PLT), Erythrozytenfragmente (RBC Fragments), RBC Ghosts (leere Erythrozytenmembranen ohne Hämoglobin) und Thrombozytenagglutinate (Clumps count).

#### **3.1.4.4 Verschlusszeit im Vollblut**

Die Bestimmung der Verschlusszeit im Vollblut erfolgte mit dem PFA-100<sup>21</sup>. Die Zitrat-Röhrchen mit den Blutproben wurden mindestens 15 Minuten ruhig stehen gelassen, bevor sie analysiert wurden. Dafür wurden jeweils 800 µl Zitrat-Blut nach vorsichtigem Schwenken luftblasenfrei in eine Kollagen/ADP- und in eine Kollagen/Epinephrin-Messzelle pipettiert. Die Messzellen wurden bei 4°C aufbewahrt und mindestens 15 Minuten vor Messung zur Temperierung bei Raumtemperatur aus dem Kühlschrank genommen. Die Kassette mit den Messzellen wurde dann in die Inkubationsöffnung des Gerätes eingesetzt und der Testvorgang gestartet. Das Gerät misst vollautomatisch die Verschlusszeit.

#### **3.1.4.5 Aggregationstest nach Born**

Bei den Tieren mit einem Körpergewicht von über 20 Kilogramm Körpermasse erfolgte zusätzlich die photometrische Messung der Thrombozytenaggregation in plättchenreichem Plasma mit dem Automated Platelet Aggregation and Coagulation Tracer APACT 4<sup>22</sup>.

Das 10 ml Polyethylen-Zitratblutröhrchen wurde 30 Minuten nach Blutabnahme bei 800 Umdrehungen/Minute über 20 Minuten zentrifugiert<sup>23</sup>, 225 µl des thrombozytenreichen Überstandes in eine Messküvette abpipettiert und so plättchenreiches Plasma (PRP) gewonnen. Zu diesem wurde als Aggregationsinduktor 25 µl Kollagen<sup>24</sup> hinzugefügt und die Aggregation photometrisch gemessen.

Ein Teil des übrigen Plasmas wurde nochmals eine Minute bei 100 Umdrehungen/Minute zentrifugiert und so plättchenarmes Plasma (PPP) gewonnen. 250 µl des PPP wurden ebenfalls in eine Messküvette abpipettiert und dienten als Eichwert (100% Aggregation).

---

<sup>21</sup> Dade Behring, Marburg

<sup>22</sup> Labitec GmbH, Ahrensburg

<sup>23</sup> Hettich Rotana/P, Tuttlingen

<sup>24</sup> Kollagen-Reagenz, Rolf Greiner BioChemica, Flacht

Die Aggregation wird kontinuierlich über 10 Minuten hinweg photometrisch gemessen und als Prozentangabe angegeben. Dabei gilt die Formel:

$$\text{Aggregation} = 100\% \times (\text{Messwert} - \text{PRP}) / (\text{PPP} - \text{PRP})$$

#### **3.1.4.6 Thromboplastinzeit und aktivierte partielle Thromboplastinzeit**

Die Thromboplastinzeit (Prothrombin time, PT) und die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) wurden am Coagulometer KC 4A<sup>25</sup> bestimmt. Für diese Bestimmung ist Zitratplasma nötig. Dafür wurde Zitratblut 10 Minuten bei 3000 Umdrehungen/Minute zentrifugiert<sup>26</sup> und anschließend das überstehende Zitratplasma vorsichtig abpipettiert.

Es handelt sich beim Coagulometer KC 4A um einen Kugelkoagulometer, in dem sich ein schräg gelagertes Röhrchen um seine Längsachse dreht. In diesem Röhrchen läuft eine Metallkugel vor Eintritt der Gerinnung an einer genau vorgegebenen Stelle und wird bei Beginn der Gerinnung durch das sich bildende Fibringerinnsel abgelenkt. Diese Lageveränderung wird von einem magnetischen Sensor wahrgenommen und die Messung gestoppt.

Die Bestimmung der Thromboplastinzeit dient der Erfassung von Störungen im extrinsischen Gerinnungssystem (Faktoren VII, X, V, II und Fibrinogen), das durch Zugabe von gepuffertem Gewebsthromboplastin und Kalziumionen zu plättchenarmen Zitratplasma aktiviert wird. Dafür wurde 100 µl Zitratplasma 60 Sekunden lang bei 37°C inkubiert und anschließend 200 µl Thromborel® S<sup>27</sup> hinzugefügt. Die Zeit bis zum Auftreten des Fibringerinnsels wurde gemessen.

Die Bestimmung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit ist ein Gruppentest, der das intrinsische Gerinnungssystem erfasst (Faktoren XII, XI, IX, VIII). Durch Zugabe eines oberflächenaktiven Phospholipids und eines Oberflächenaktivators zu plättchenarmen Zitratplasma werden die Gerinnungsfaktoren in ihre aktivierte Form umgewandelt. Durch Zugabe von Kalziumionen wird dann der intrinsische Gerinnungsablauf gestartet und die Gerinnungszeit bis zum Eintritt der Fibrinbildung

---

<sup>25</sup> H. Amelung GmbH, Lemgo

<sup>26</sup> Biofuge 15, Heraeus Sepatech GmbH, Osterode

<sup>27</sup> Dade Behring GmbH, Marburg

in Sekunden gemessen. Dafür wurden 100 µl Zitratplasma und 100 µl Aktin<sup>28</sup> für 180 Sekunden bei 37°C inkubiert und daraufhin 100 µl Kalziumchlorid (25 mM) hinzugefügt. Auch hier wurde die Zeit bis zum Auftreten eines Fibringerinnsels gemessen.

#### **3.1.4.7 Rektale Körpertemperatur**

Um die Beeinflussung der Messergebnisse in den einzelnen Untersuchungsgruppen durch unterschiedliche Körpertemperaturen auszuschließen wurde die rektale Körpertemperatur bei jeder Messung bestimmt<sup>29</sup>.

#### **3.1.4.8 Intraoperative Befragung der Chirurgen**

Insgesamt nahmen fünf Chirurgen an der Untersuchung teil. Ihre intraoperative Befragung erfolgte geblindet, d.h. den Chirurgen war das verabreichte Analgetikum nicht bekannt. Alle befragten Personen besaßen langjährige chirurgische Erfahrung. Die Befragung fand jeweils zu Beginn der Operation nach dem Hautschnitt, während der Operation und am Ende beim Nähen der Operationswunde statt. Die Chirurgen konnten die Blutungsneigung dabei einteilen in geringere Blutungsneigung als gewöhnlich, übliche Blutungsneigung und vermehrte Blutungsneigung. Zusätzlich erfasst wurden Veränderungen im Bereich des Operationsgebietes, die an sich bereits zu abnormer Blutungsneigung führen wie z. B. Entzündungen oder hochgradige Weichteilverletzungen.

#### **3.1.4.9 Kapilläre Blutungszeit an der Wangenschleimhaut**

Die Messung der kapillären Blutungszeit erfolgte an der bukkalen Mundschleimhaut des nicht anästhesierten Hundes. Die Messung fand in möglichst ruhiger Umgebung statt, Manipulationen am Tier vor und während der Messung wurden soweit wie möglich vermieden. Mittels Inzisionslanzette<sup>30</sup> wurde eine standardisierte Inzision von 1.0 mm Tiefe und 5.0 mm Breite in die Lefzenschleimhaut parallel zum Zahnfleischsaum gesetzt (Abbildung 17).

---

<sup>28</sup> Dade® Actin®, Aktiviertes Cephaloplastinreagenz, Dade Behring GmbH, Marburg

<sup>29</sup> Thermometer „Digital Classic“, Paul Hartmann AG, Heidenheim

<sup>30</sup> Surgicut® Vet. H ad us. vet., MegaCor Medizintechnik und Diagnostik GmbH, Leinfelden-Echterdingen

Im Abstand von fünf Sekunden wurde das austretende Blut mit Filterpapier aufgesogen, wobei direkter Kontakt der Inzisionen mit dem Filterpapier vermieden wurde. Der Zeitpunkt, an dem kein neues Blut mehr aus der Inzision austrat, markierte das Ende der Messung. Der Referenzwert beim Hund wird vom Hersteller mit unter vier Minuten angegeben.



Abbildung 17: Kapilläre Blutungszeit an der Wangenschleimhaut

#### **3.1.4.10 Beurteilung der Operationswunde**

24 Stunden, 48 Stunden und 72 Stunden nach Einleitung der Anästhesie wurde die Wunde adspektorisch auf Anzeichen postoperativer Blutungen wie Hämatome, blutige Imbibition, Petechien oder Ekchymosen hin überprüft.

#### **3.1.5 Von Willebrand-Antigen-Bestimmung**

Bei Hunden, die auffällige Abweichungen in mindestens zwei Parametern der primären Hämostase aufwiesen, wurde zusätzlich die Konzentration des von Willbrand-Antigens im Zitratplasma durch ein Fremdlabor<sup>31</sup> bestimmt. Das Zitratplasma wurde unmittelbar nach der Gewinnung bei -18°C tiefgefroren. Der Versand des tiefgekühlten Zitratplasmas erfolgte in speziellen Versandgefäßen für

---

<sup>31</sup> Laboklin, Labor für klinische Diagnostik GmbH, Bad Kissingen



tiefgefrorene Proben. Das Auftauen der Proben wurde erst unmittelbar vor der Untersuchung im Fremdlabor vorgenommen.

### 3.1.6 Statistische Auswertung

Die erhobenen Daten und Laborparameter wurden manuell in die Datenbestandsdatei des Datenverwaltungsprogrammes<sup>32</sup> zur weiteren Datenverarbeitung eingegeben. Die statistische Auswertung geschah erst nach vollständiger Erfassung aller Daten, um eine mögliche Beeinflussung der Datenerhebung durch vorliegende Zwischenergebnisse zu vermeiden. Sie erfolgte auf den Rechnern im lokalen Rechnernetzwerk der Arbeitsgruppe Biomathematik und Datenverarbeitung des Fachbereichs Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen unter Verwendung des Statistikprogramm Pakets „BMDP/Dynamic 7.0“<sup>33</sup>.

Zur Beschreibung der Daten wurden arithmetische Mittelwerte ( $\bar{X}$ ) und Standardabweichungen (s) berechnet und tabellarisch wiedergegeben. Bei rechtsschiefer Verteilung positiver quantitativer Merkmale wurde eine logarithmische Transformation der Daten durchgeführt, und die Datenbeschreibung erfolgte mit Hilfe von geometrischen Mittelwerten ( $\bar{X}_g$ ) und Streufaktoren (SF).

Zur statistischen Prüfung des Gruppen- und Zeiteinflusses auf Signifikanz wurde für die Verumgruppen eine 4-faktorielle Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholung bezüglich des Faktors „Zeit“ durchgeführt. Außerdem wurde für die nicht vorbehandelten Gruppen inklusive der Negativkontrollgruppe eine 3-faktorielle Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholung bezüglich des Faktors „Zeit“ durchgeführt.

Die ordinalen Merkmale wurden nach Gruppen getrennt ausgezählt, in Form von zweidimensionalen Häufigkeitstabellen dargestellt und mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson zum Testen der Unabhängigkeit von zwei Variablen auf signifikante Zusammenhänge hin überprüft.

---

<sup>32</sup> Microsoft® Excel 2000 für Windows, Microsoft Corporation USA

<sup>33</sup> BMDP Statistical Software Inc., Los Angeles

---

Bei der Bewertung statistischer Signifikanzen wurde das Signifikanzniveau  $\alpha=0.05$  zugrunde gelegt, d.h. Ergebnisse mit  $p \leq 0.05$  wurden als statistisch signifikant angesehen. Zusätzlich wurde, wenn möglich, der exakte p-Wert angegeben.

Für die graphische Darstellung der Datenverteilung wurden Box-and-Whisker-Plots verwendet. Die Box im Box-and-Whisker-Plot wird durch das 25%- und 75%-Quantil begrenzt. In den Kasten wird der Median als waagerechte Linie eingezeichnet, während senkrechte Linien zu den waagerechten „Whiskers“ gezogen werden, die Minimum und Maximum kennzeichnen. Extremwerte werden als separate Punkte eingezeichnet.

## 3.2 Ergebnisse der eigenen Untersuchungen

### 3.2.1 Von Willebrand-Antigen-Bestimmung

Bei den Hunden, die auffällige Abweichungen in mindestens zwei Parametern der primären Hämostase aufwiesen (n=6), konnte bei drei Tieren eine Konzentration des von Willbrand-Antigens im Zitratplasma von unter 50% nachgewiesen werden. Diese Tiere waren somit Träger des von Willebrand Faktor-Mangels. Jeweils einer der drei betroffenen Hunde gehörte der Gruppe Carp\_neu an, einer der Gruppe Carp\_vor und einer der Gruppe Control.

Eine Störung der primären Hämostase bei diesen Tieren kann nicht ausschließlich auf die Verabreichung nichtsteroidaler Antiphlogistika zurückgeführt werden. Sie wurden deshalb bei der weiteren statistischen Auswertung nicht berücksichtigt.

### 3.2.2 Körperinnentemperatur

Zum Messzeitpunkt vier Stunden nach erster Schmerzmittelgabe kommt es bei allen Gruppen zu einem signifikanten Abfall der Körperinnentemperatur von durchschnittlich 1.54°C ( $p < 0.0001$ ) (Abbildung 18, Tabelle 12). Dabei spielt es keine Rolle, welches nichtsteroidale Antiphlogistikum verabreicht wird ( $p = 0.1364$ ) bzw. ob eine Vorbehandlung stattgefunden hat oder nicht ( $p = 0.2636$ ). Allerdings haben Traumapatienten vier Stunden nach erster Schmerzmittelgabe eine um durchschnittlich 0.82°C signifikant niedrigere Körperinnentemperatur als Patienten mit chronisch degenerativen Erkrankungen ( $p = 0.0246$ ).

Zwischen den nicht vorbehandelten Gruppen und der Negativkontrollgruppe gibt es ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ( $p = 0.0508$ ), allerdings haben auch hier Traumapatienten eine um 0.28°C signifikant niedrigere Körperinnentemperatur als Patienten mit chronisch degenerativen Erkrankungen ( $p = 0.0035$ ).

Zum Messzeitpunkt 72 h nach erster Schmerzmittelgabe sind die durchschnittlich gemessenen Körperinnentemperaturen in allen Gruppen wieder auf die präoperativen Werte angestiegen.

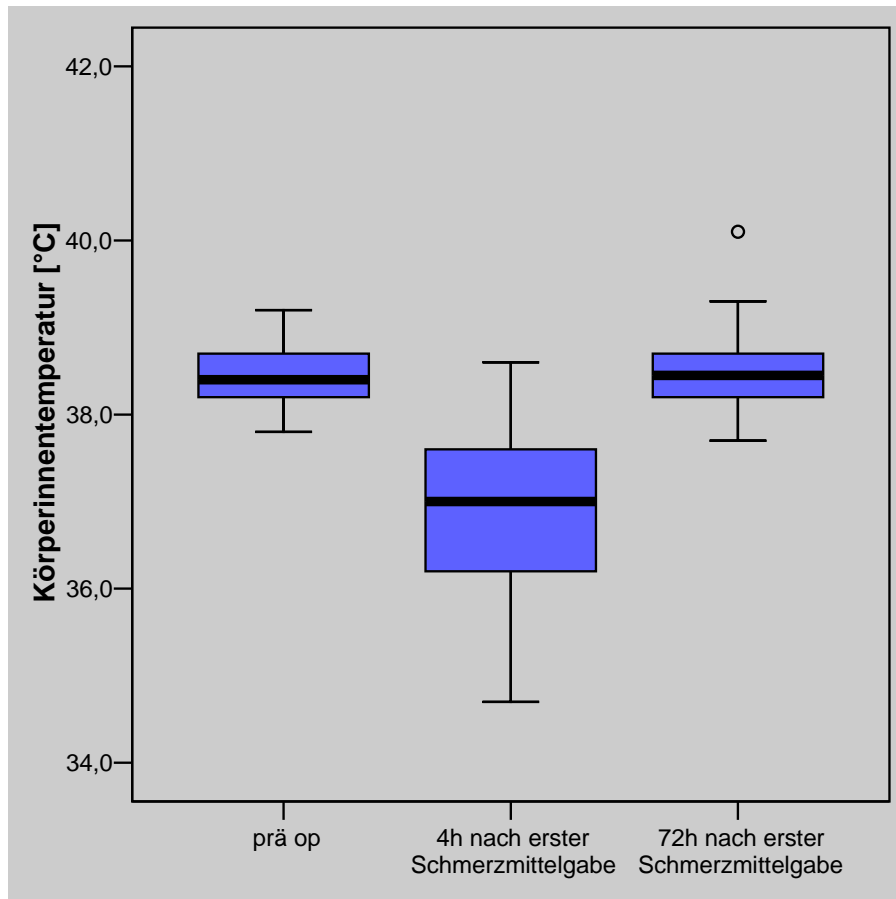


Abbildung 18: Körperinnentemperatur [°C] im zeitlichen Vergleich (n=76)

Dargestellt ist die Körperinnentemperatur der untersuchten Hunde zu den jeweiligen Messzeitpunkten präoperativ, vier Stunden nach erster Schmerzmittelgabe, und 72 Stunden nach erster Schmerzmittelgabe ( $p < 0.0001$ )

Tabelle 12: Körperinnentemperatur [°C]

Dargestellt sind der Mittelwert ( $\bar{X}$ ) und die Standardabweichung (s) der Körperinnentemperatur in °C in den Gruppen Carp\_neu, Carp\_vor, Mel\_neu, Mel\_vor und Control

Zeit	Carp_neu (n=15)		Carp_vor (n=14)		Mel_neu (n=17)		Mel_vor (n=10)		Control (n=17)	
	$\bar{X}$	s	$\bar{X}$	s	$\bar{X}$	s	$\bar{X}$	s	$\bar{X}$	s
präoperativ	38.4	0.37	38.4	0.41	38.3	0.36	38.4	0.38	38.5	0.35
nach 4h	36.9	1.23	37.0	1.00	36.6	0.92	36.8	0.65	37.0	0.81
nach 72h	38.5	0.37	38.5	0.60	38.5	0.29	38.3	0.26	38.5	0.23

### 3.2.3 Kapilläre Blutungszeit an der Wangenschleimhaut

Zum ersten Messzeitpunkt haben vorbehandelte Tiere eine um durchschnittlich 28 Sekunden signifikant längere kapilläre Blutungszeit als nicht vorbehandelte Tiere ( $p=0.0168$ ) (Abbildung 19, Tabelle 13). Dieser Unterschied ist zu den folgenden Messzeitpunkten nach Schmerzmittelgabe nicht mehr festzustellen. In den Gruppen Carp\_neu und Mel\_neu kommt es postoperativ zur signifikanten Verlängerung der kapillären Blutungszeit ( $p=0.0494$  bzw.  $p=0.0168$ ) (Abbildung 20). Zu allen Messzeitpunkten haben die Tiere der Negativkontrollgruppe kürzere kapilläre Blutungszeiten ( $p=0.0465$ ). Zwischen Carprofen und Meloxicam besteht kein signifikanter Unterschied ( $p=0.8418$ ), ebenso wenig zwischen Traumapatienten und Tieren mit chronisch degenerativen Erkrankungen ( $p=0.4649$ ). Bis auf zwei Ausnahmen liegen alle gemessenen Blutungszeiten in dem vom Hersteller angegebenen Referenzbereich von unter vier Minuten.

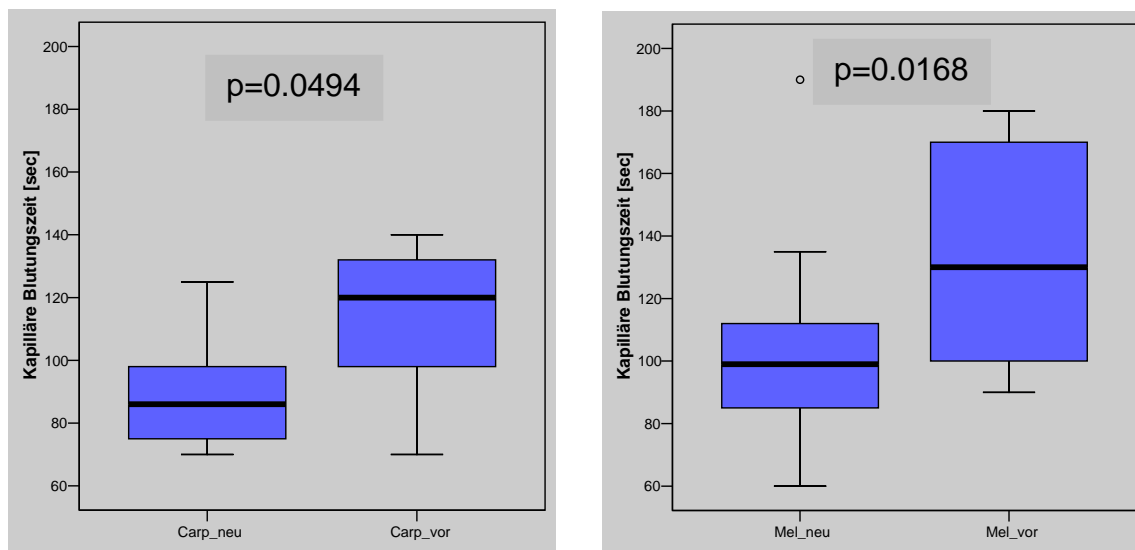


Abbildung 19: Kapilläre Blutungszeit vor der präoperativen Schmerzmittelgabe

Dargestellt sind die kapillären Blutungszeiten der Gruppen Carp\_neu, Carp\_vor, Mel\_neu und Mel\_vor vor der präoperativen Schmerzmittelgabe

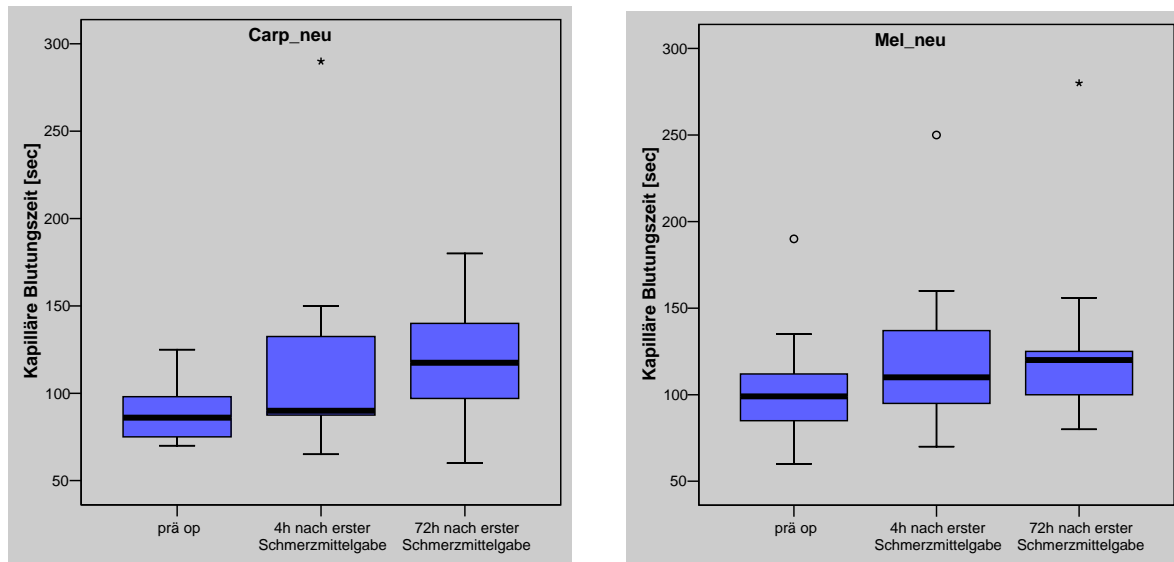


Abbildung 20:

Kapilläre Blutungszeit der Gruppen Carp\_neu und Mel\_neu im zeitlichen Vergleich

Dargestellt ist die zeitliche Entwicklung der kapillären Blutungszeit in den Gruppen Carp\_neu und Mel\_neu

Tabelle 13: Kapilläre Blutungszeit an der Wangenschleimhaut [Sekunden]

Dargestellt sind der Mittelwert ( $\bar{X}$ ) und die Standardabweichung (s) der kapillären Blutungszeit in Sekunden in den Gruppen Carp\_neu, Carp\_vor, Mel\_neu, Mel\_vor und Control

Zeit	Carp_neu (n=15)		Carp_vor (n=14)		Mel_neu (n=17)		Mel_vor (n=10)		Control (n=17)	
	$\bar{X}$	s	$\bar{X}$	s	$\bar{X}$	s	$\bar{X}$	s	$\bar{X}$	s
präoperativ	88.8	17.6	113.4	22.5	102.9	30.5	131.0	33.8	85.8	17.4
nach 4h	116.1	55.1	117.1	30.4	121.2	42.8	118.9	28.0	82.5	19.2
nach 72h	120.9	34.2	122.1	23.6	124.1	47.2	119.4	21.4	90.3	21.0

### 3.2.4 Intraoperative Befragung der Chirurgen

Die intraoperative, geblindete Befragung der Chirurgen ergibt die in Tabelle 14 dargestellten Ergebnisse in der subjektiven Einschätzung der Blutungsneigung:

Tabelle 14: Intraoperative Befragung der Chirurgen

Dargestellt ist die absolute Häufigkeit der beobachteten subjektiven Einschätzungen der Blutungsneigung in den Gruppen Carp\_neu, Carp\_vor, Mel\_neu, Mel\_vor und Control

	Carp_neu (n=15)	Carp_vor (n=14)	Mel_neu (n=17)	Mel_vor (n=10)	Control (n=17)	Σ
<b>Hautschnitt</b>						
geringer	0	1	3	1	1	6
üblich	12	11	12	8	13	56
vermehrt	3	2	2	1	3	11
Σ	15	14	17	10	17	73
<b>während OP</b>						
geringer	1	1	3	1	0	6
üblich	12	10	11	6	17	56
vermehrt	2	3	3	3	0	11
Σ	15	14	17	10	17	73
<b>Wundnaht</b>						
geringer	2	2	3	1	1	9
üblich	10	8	11	6	16	51
vermehrt	3	4	3	3	0	13
Σ	15	14	17	10	17	73

Während zu Beginn der Operation keine Unterschiede zwischen den Gruppen auffallen, zeigt eine signifikant größere Anzahl der vorbehandelten Tiere während und am Ende der Operation eine auffällig vermehrte Blutungsneigung ( $p=0.0317$ ) (Abbildung 21). Keines der Tiere der Negativkontrollgruppe zeigte während oder am Ende der Operation eine vermehrte Blutungsneigung. Es besteht jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den unvorbehandelten Tieren, die präemptiv Carprofen oder Meloxicam erhielten, und der Negativkontrollgruppe ( $p=0.6114$ ). Es gibt keine signifikanten Unterschiede zwischen Carprofen und Meloxicam ( $p=0.5981$ ) oder zwischen Traumapatienten und Tieren mit chronisch degenerativen Erkrankungen ( $p=0.8669$ ).

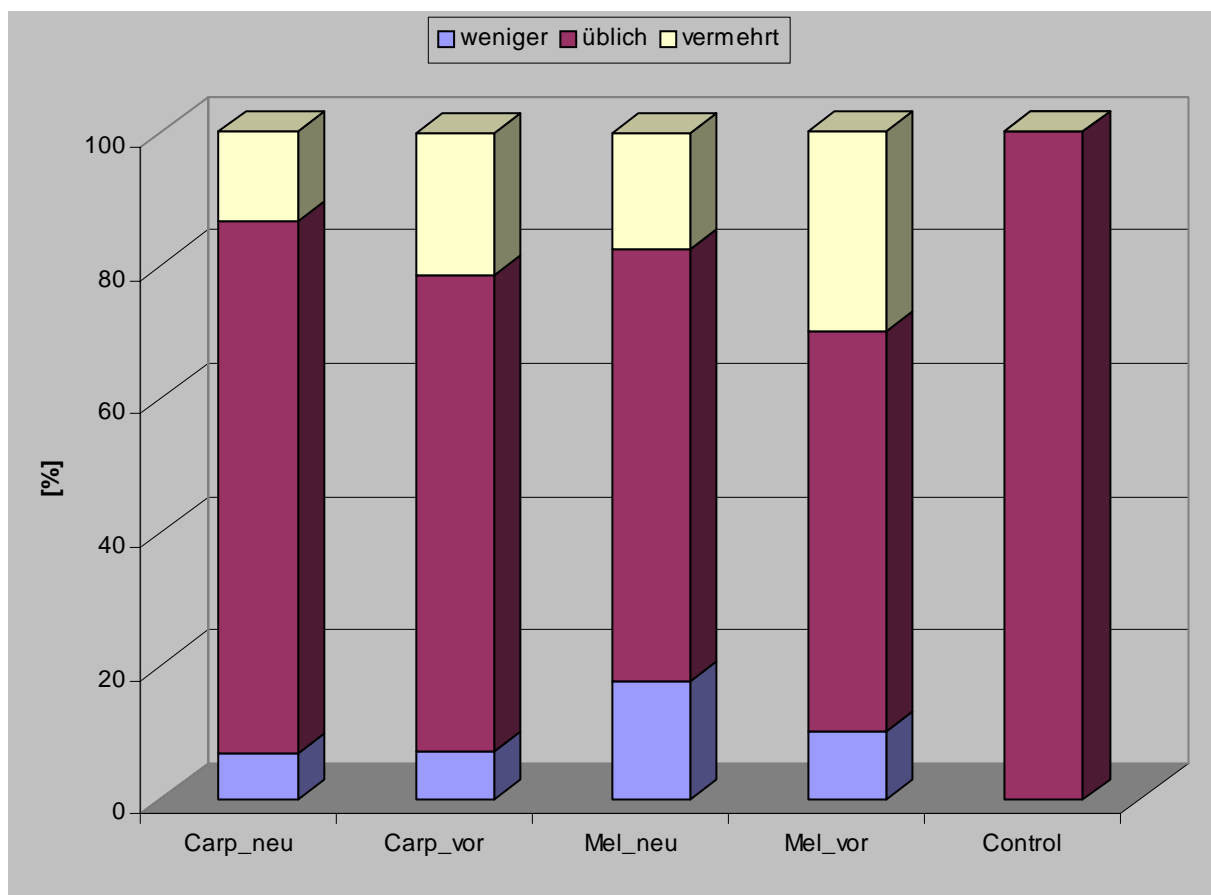


Abbildung 21: Intraoperative Befragung der Chirurgen zur Blutungsneigung zum Zeitpunkt der Operation

Dargestellt ist die Häufigkeit der beobachteten subjektiven Einschätzungen der Blutungsneigung in den Gruppen Carp\_neu, Carp\_vor, Mel\_neu, Mel\_vor und Control



### 3.2.5 Adspektion der Wunde

Bei insgesamt 8 Hunden traten im postoperativen Zeitraum Nachblutungen bzw. Hämatome im Operationsbereich auf (Abbildung 22, Tabelle 15). Bei keinem der Tiere kam es jedoch dadurch zu Wundheilungsstörungen oder zur Nahtdehiszenz.

Tabelle 15: Auftreten postoperativer Nachblutungen/Hämatome

Dargestellt ist die absolute Häufigkeit von Nachblutungen/Hämatomen in den Gruppen Carp\_neu, Carp\_vor, Mel\_neu, Mel\_vor und Control

	Carp_neu (n=15)	Carp_vor (n=14)	Mel_neu (n=17)	Mel_vor (n=10)	Control (n=17)	Σ
Wunde unauffällig	12	12	14	6	16	60
Hämatome etc.	2	2	1	2	1	8
Σ	14	14	15	8	17	68

Es gibt keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen hinsichtlich postoperativer Hämatome oder Nachblutungen ( $p=0.6512$ ).

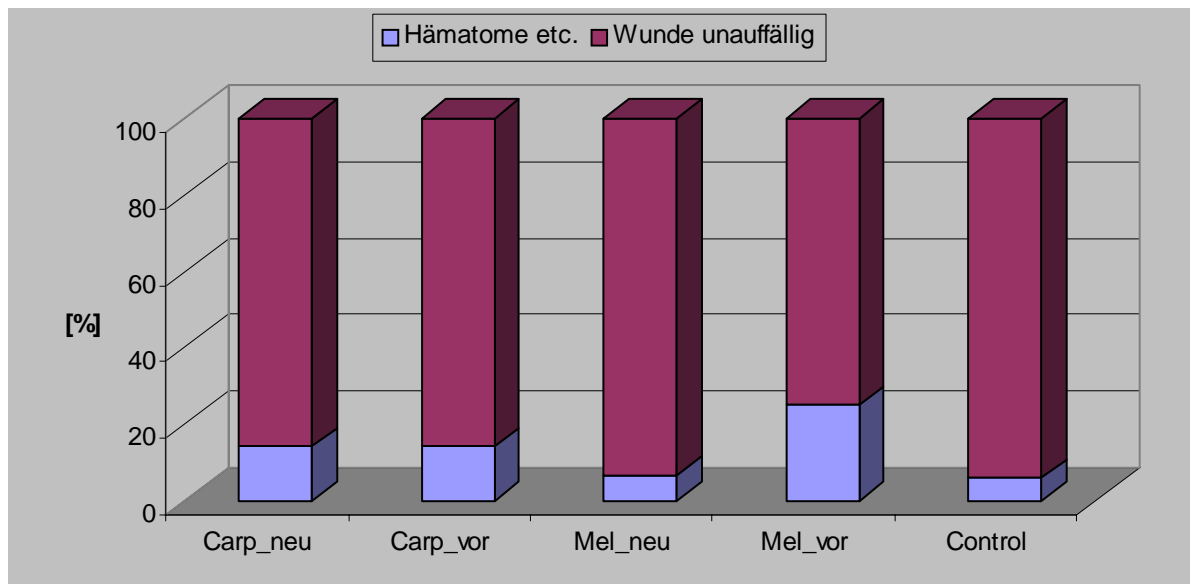


Abbildung 22:

Relative Häufigkeit des Auftretens von Hämatomen etc. im Operationsbereich post operationem

Dargestellt ist die relative Häufigkeit von Nachblutungen/Hämatomen in den Gruppen Carp\_neu, Carp\_vor, Mel\_neu, Mel\_vor und Control

### 3.2.6 Hämatokrit

Der Hämatokrit ist unabhängig vom Messzeitpunkt signifikant um durchschnittlich 0.05 l/l höher bei vorbehandelten Tieren ( $p=0.0086$ ) (Tabelle 16). Er sinkt in den vier Stunden nach erster Schmerzmittelgabe signifikant um durchschnittlich 0.04 l/l ab und steigt in den drei postoperativen Tagen um durchschnittlich 0.01 l/l wieder an ( $p=0.0021$ ) (Abbildung 23). Zwischen Carprofen und Meloxicam bestehen keine signifikanten Unterschiede ( $p=0.9436$ ), ebenso wie zwischen den mit NSAIDs behandelten Gruppen und der Negativkontrollgruppe ( $p=0.5651$ ). Es gibt keine signifikanten Unterschiede zwischen Traumapatienten und Tieren mit chronisch degenerativen Erkrankungen ( $p=0.1308$ ).

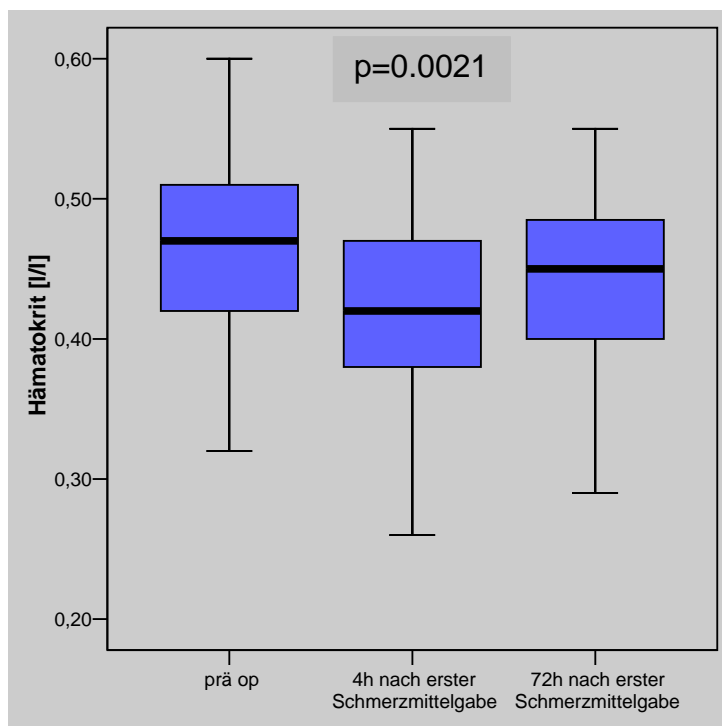


Abbildung 23: Hämatokrit [l/l] im zeitlichen Vergleich (n=76)

Dargestellt ist der zeitliche Vergleich des Hämatokritwertes aller Gruppen

Tabelle 16: Hämatokrit [l/l]

Dargestellt sind der Mittelwert ( $\bar{X}$ ) und die Standardabweichung (s) des Hämatokrits in l/l in den Gruppen Carp\_neu, Carp\_vor, Mel\_neu, Mel\_vor und Control

Zeit	Carp_neu (n=15)		Carp_vor (n=14)		Mel_neu (n=17)		Mel_vor (n=10)		Control (n=17)	
	$\bar{X}$	s	$\bar{X}$	s	$\bar{X}$	s	$\bar{X}$	s	$\bar{X}$	s
präoperativ	0.43	0.06	0.51	0.05	0.46	0.07	0.49	0.06	0.46	0.07
nach 4h	0.40	0.04	0.46	0.05	0.40	0.07	0.46	0.06	0.43	0.09
nach 72h	0.42	0.08	0.47	0.04	0.41	0.06	0.47	0.05	0.42	0.07

### 3.2.7 Thrombozytenzahl und -funktionsparameter

Die **Thrombozytenzahl** ist nicht signifikant unterschiedlich zwischen den verschiedenen Messzeitpunkten ( $p=0.4420$ ), zwischen Carprofen und Meloxicam ( $p=0.5464$ ) oder zur Negativkontrollgruppe ( $p=0.1042$ ). Ebenso gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen vorbehandelten und nicht vorbehandelten Tieren ( $p=0.1707$ ). In den nicht vorbehandelte Gruppen haben Patienten mit chronisch degenerativen Erkrankungen signifikant niedrigere Thrombozytenzahlen zum Messzeitpunkt 72 Stunden nach erster Schmerzmittelgabe ( $p=0.0025$ ).

Tabelle 17: Thrombozytenzahl

Dargestellt sind der Mittelwert ( $X_g$ ) und Streufaktor (SF) der Thrombozytenzahl in den Gruppen Carp\_neu, Carp\_vor, Mel\_neu, Mel\_vor und Control

Zeit	Carp_neu (n=15)		Carp_vor (n=14)		Mel_neu (n=17)		Mel_vor (n=10)		Control (n=17)	
	$X_g$	SF	$X_g$	SF	$X_g$	SF	$X_g$	SF	$X_g$	SF
präoperativ	298.3	1.7	267.7	1.7	245.8	1.7	308.5	2.2	314.5	1.9
nach 4h	278.7	1.8	278.7	1.7	234.4	2.1	272.5	2.6	306.8	2.4
nach 72h	307.9	2.0	306.2	1.8	288.3	1.6	306.6	2.2	329.2	1.7

In den Messungen des **Mean platelet volume** (MPV) gibt es zwischen den Verumgruppen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten ( $p=0.7578$ ), zwischen Carprofen und Meloxicam ( $p=0.5155$ ), zwischen vorbehandelten und nicht vorbehandelten Tieren ( $p=0.8120$ ) und zwischen Traumapatienten und Tieren mit chronisch degenerativen Erkrankungen ( $p=0.9745$ ). Ebenso gibt es keine signifikanten Unterschiede zur Negativkontrollgruppe bezüglich den Gruppen ( $p=0.7725$ ) und den Messzeitpunkten ( $p=0.0934$ ). Auch hier ist es unerheblich, ob es sich um einen Traumapatienten oder ein Tier mit chronisch-degenerativer Erkrankung handelt ( $p=0.7310$ ).

Die **Platelet volume distribution width** (PDW) zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten ( $p=0.3656$ ), zwischen Carprofen und Meloxicam ( $p=0.7411$ ) oder zur Negativkontrollgruppe ( $p=0.8581$ ). Vorbehandelte Tiere unterscheiden sich ebenfalls nicht signifikant von Tieren, die nicht vorbehandelt sind ( $p=0.7963$ ). Traumapatienten und Tiere mit chronisch degenerativen Erkrankungen zeigen keine signifikanten Unterschiede in der PDW ( $p=0.4088$ ).

Der **Platelet-crit** (PCT) zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen Carprofen und Meloxicam ( $p=0.2624$ ), zwischen vorbehandelten und nicht vorbehandelten Tieren ( $p=0.2915$ ), zwischen Traumapatienten und Tieren mit chronisch degenerativen Erkrankungen ( $p=0.4374$ ) oder zwischen den Messzeitpunkten ( $p=0.7528$ ).

Die **Mean platelet component concentration** (MPC) zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen Carprofen und Meloxicam ( $p=0.9313$ ), zwischen vorbehandelten und nicht vorbehandelten Tieren ( $p=0.3548$ ), zwischen Traumapatienten und Tieren mit chronisch degenerativen Erkrankungen ( $p=0.6560$ ) oder zwischen den Messzeitpunkten ( $p=0.2229$ ). Zu der Negativkontrollgruppe ist ebenfalls kein signifikanter Unterschied nachweisbar ( $p=0.1103$ ).

Die **Platelet component distribution width** (PCDW) steigt vier Stunden nach erster Schmerzmittelgabe um durchschnittlich 0.27 g/dl an und fällt dann bis zum Zeitpunkt 72 Stunden nach erster Schmerzmittelgabe um durchschnittlich 0.58 g/dl ab ( $p=0.0246$ ) (Abbildung 24). Dies ist unabhängig davon, ob Carprofen oder Meloxicam verabreicht wurde ( $p=0.2105$ ), ob eine Vorbehandlung stattgefunden hat oder nicht ( $p=0.6045$ ) und ob es sich um Traumapatienten oder Tiere mit chronisch

degenerativen Erkrankungen handelt ( $p=0.8086$ ). Zur Negativkontrollgruppe besteht ebenfalls kein signifikanter Unterschied ( $p=0.2297$ ).

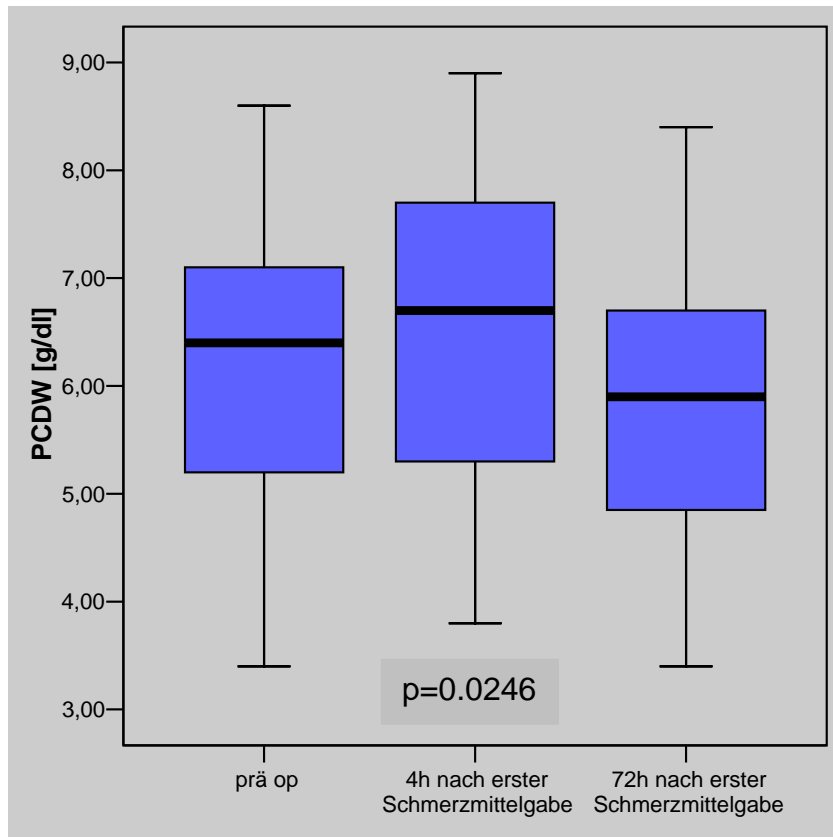


Abbildung 24: PCDW im zeitlichen Vergleich

Dargestellt ist die PCDW aller Gruppen zu den jeweiligen Messzeitpunkten

Die **Mean platelet dry mass** (MPM) zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen Carprofen und Meloxicam ( $p=0.7082$ ) und zur Negativkontrollgruppe ( $p=0.7624$ ), zwischen vorbehandelten und nicht vorbehandelten Tieren ( $p=0.8095$ ), zwischen den Messzeitpunkten ( $p=0.1037$ ) und zwischen Traumapatienten und Tieren mit chronisch degenerativen Erkrankungen ( $p=0.9882$ ).

Die **Platelet mass distribution width** (PMDW) zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen Carprofen und Meloxicam ( $p=0.8538$ ) und zur Negativkontrollgruppe ( $p=0.7266$ ), zwischen vorbehandelten und nicht vorbehandelten Tieren ( $p=0.6882$ ), und zwischen Traumapatienten und Tieren mit chronisch degenerativen Erkrankungen ( $p=0.8239$ ).

Bezüglich der **Großen Thrombozyten** (Large PLT) können keinerlei signifikanten Unterschiede zwischen Carprofen und Meloxicam festgestellt werden ( $p=0.6986$ ), ebenso wenig zur Negativkontrollgruppe ( $p=0.0839$ ). Zwischen vorbehandelten und nicht vorbehandelten Tieren kann ebenso kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ( $p=0.4751$ ) wie zwischen Traumapatienten und Tieren mit chronisch-degenerativen Erkrankungen ( $p=0.8340$ ) oder zwischen den verschiedenen Messzeitpunkten ( $p=0.2403$ ). Die Zusammenfassung der Ergebnisse der Untersuchung der Thrombozytenfunktionsparameter ist in Tabelle 18 dargestellt.

Tabelle 18: Thrombozytenfunktionsparameter

Dargestellt sind der Mittelwert ( $\bar{X}$ ) und Standardabweichung (s) der Thrombozytenfunktionsparameter in den Gruppen Carp\_neu, Carp\_vor, Mel\_neu, Mel\_vor und Control

	Carp_neu (n=15)		Carp_vor (n=14)		Mel_neu (n=17)		Mel_vor (n=10)		Control (n=17)	
MPV [fL]										
Zeit	$\bar{X}$	s	$\bar{X}$	s	$\bar{X}$	s	$\bar{X}$	s	$\bar{X}$	s
präoperativ	9.47	1.70	9.31	1.16	8.95	1.25	9.76	2.28	9.69	1.54
nach 4h	10.04	1.85	9.26	1.49	9.66	1.93	10.17	2.74	9.74	1.69
nach 72h	9.32	2.37	8.69	1.41	9.29	1.42	9.33	2.14	9.56	1.35
PDW [%]										
präoperativ	68.09	6.13	66.38	6.01	65.15	5.53	63.31	5.53	65.60	5.66
nach 4h	67.73	6.11	69.07	7.12	65.17	7.07	65.27	3.57	64.26	4.38
nach 72h	65.40	8.13	65.95	5.14	68.85	6.98	64.94	4.33	68.01	5.06
PCT [%]										
präoperativ	0.29	0.06	0.32	0.17	0.23	0.08	0.30	0.06	0.32	0.11
nach 4h	0.28	0.08	0.26	0.08	0.23	0.07	0.28	0.08	0.32	0.13
nach 72h	0.29	0.07	0.31	0.14	0.28	0.08	0.28	0.05	0.35	0.17

MPC [g/dl]										
präoperativ	22.44	1.23	22.14	1.32	23.04	1.13	21.53	1.99	21.78	1.64
nach 4h	21.65	2.55	23.66	1.37	22.25	1.76	21.47	2.36	21.54	2.72
nach 72h	23.39	0.92	22.76	1.74	22.76	1.81	23.06	1.56	22.02	1.64
PCDW [g/dl]										
präoperativ	6.08	1.36	6.26	1.18	5.75	1.07	6.59	1.52	6.54	1.17
nach 4h	6.25	1.95	5.90	1.33	6.65	1.21	7.18	1.47	6.59	1.20
nach 72h	5.18	0.76	6.31	1.27	5.56	1.20	6.34	1.41	6.25	1.22
MPM [pg]										
Zeit	$\bar{X}$	s	$\bar{X}$	s	$\bar{X}$	s	$\bar{X}$	s	$\bar{X}$	s
präoperativ	1.84	0.26	1.81	0.24	1.83	0.19	1.79	0.30	1.82	0.30
nach 4h	1.84	0.26	1.91	0.26	1.84	0.21	1.80	0.31	1.79	0.30
nach 72h	1.93	0.35	1.73	0.23	1.87	0.29	1.87	0.32	1.83	0.28
PMDW [pg]										
präoperativ	0.82	0.17	0.80	0.14	0.79	0.11	0.75	0.16	0.78	0.15
nach 4h	0.80	0.17	0.84	0.15	0.79	0.11	0.76	0.16	0.76	0.14
nach 72h	0.84	0.18	0.75	0.12	0.85	0.16	0.80	0.17	0.82	0.15
Large PLT										
präoperativ	16.0	7.7	14.6	6.3	10.8	7.4	17.9	13.7	18.1	9.6
nach 4h	19.1	10.9	13.3	6.6	14.4	11.0	21.6	15.6	20.8	18.7
nach 72h	13.4	9.7	12.9	7.8	13.9	7.2	15.5	13.9	19.7	9.6

### 3.2.8 Verschlusszeit im Vollblut

Bei den Messungen der Verschlusszeit mittels der ADP-Messzelle gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen Carprofen und Meloxicam ( $p=0.6857$ ) (Tabelle 19). Auch zur Negativkontrollgruppe kann kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ( $p=0.3455$ ), ebenso wenig zwischen vorbehandelten und nicht vorbehandelten Tieren ( $p=0.4751$ ), zwischen Traumapatienten und Tieren mit chronisch degenerativen Erkrankungen ( $p=0.8340$ ) oder zwischen den Messzeitpunkten ( $p=0.2403$ ).

Bei den Messungen der Verschlusszeit mittels Epinephrin-Messzelle können ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen Carprofen und Meloxicam ( $p=0.2484$ ) und zur Negativkontrollgruppe ( $p=0.5491$ ) nachgewiesen werden (Tabelle 19). Vorbehandelte Tiere unterscheiden sich nicht signifikant von nicht vorbehandelten Tieren ( $p=0.0522$ ). Es können keine signifikanten Unterschiede zwischen Traumapatienten und Tieren mit chronisch degenerativen Erkrankungen nachgewiesen werden ( $p=0.5338$ ), auch nicht zwischen unterschiedlichen Messzeitpunkten ( $p=0.0549$ ).

Tabelle 19: Verschlusszeit im Vollblut

Dargestellt sind der Mittelwert ( $X_g$ ) und Streufaktor (SF) der Verschlusszeit in den Gruppen Carp\_neu, Carp\_vor, Mel\_neu, Mel\_vor und Control

	Carp_neu (n=15)		Carp_vor (n=14)		Mel_neu (n=17)		Mel_vor (n=10)		Control (n=17)	
Zeit	$X_g$	SF	$X_g$	SF	$X_g$	SF	$X_g$	SF	$X_g$	SF
Kollagen/ADP										
präoperativ	68.1	1.2	69.3	1.3	69.7	1.2	63.7	1.3	63.3	1.2
nach 4h	83.9	1.2	68.5	1.3	84.4	1.7	65.7	1.2	73.4	1.3
nach 72h	66.2	2.0	77.1	1.5	82.2	1.5	78.4	1.7	69.7	1.3



	Carp_neu (n=15)		Carp_vor (n=14)		Mel_neu (n=17)		Mel_vor (n=10)		Control (n=17)	
Zeit	X <sub>g</sub>	SF	X <sub>g</sub>	SF	X <sub>g</sub>	SF	X <sub>g</sub>	SF	X <sub>g</sub>	SF
Kollagen/Epinephrin										
präoperativ	96.9	1.5	90.2	1.2	106.5	1.6	95.0	1.3	98.2	1.5
nach 4h	131.3	1.3	95.1	1.3	154.2	1.6	103.4	1.7	103.4	1.7
nach 72h	147.7	1.6	100.9	1.5	161.9	1.6	151.2	1.7	123.1	1.5

### 3.2.9 Partielle und aktivierte partielle Thrombinzeit

Es gibt keine signifikanten Unterschiede der partiellen Thromboplastinzeit (Tabelle 20) zwischen Carprofen und Meloxicam ( $p=0.1099$ ), zwischen vorbehandelten und nicht vorbehandelten Tieren ( $p=0.2194$ ) und zwischen Traumapatienten und Tieren mit chronisch degenerativen Erkrankungen ( $p=0.6829$ ).

Die Messungen der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (Tabelle 20) zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen Carprofen und Meloxicam ( $p=0.7998$ ). Ebenso sind keine signifikanten Unterschiede zwischen vorbehandelten und nicht vorbehandelten Tieren nachweisbar ( $p=0.3636$ ) und zwischen den Messzeitpunkten ( $p=0.6563$ ).

Tabelle 20: Thromboplastin- und aktivierte partielle Thromboplastinzeit

Dargestellt sind der Mittelwert ( $\bar{X}$ ) und Standardabweichung (s) der Thromboplastin- und aktivierten partiellen Thromboplastinzeit in den Gruppen Carp\_neu, Carp\_vor, Mel\_neu, Mel\_vor und Control

Zeit	Carp_neu (n=15)		Carp_vor (n=14)		Mel_neu (n=17)		Mel_vor (n=10)		Control (n=17)	
	$\bar{X}$	s	$\bar{X}$	s	$\bar{X}$	s	$\bar{X}$	s	$\bar{X}$	s
PT										
präoperativ	8.43	1.32	7.55	0.97	7.43	0.50	7.57	0.65	7.83	1.15
nach 4h	8.25	1.19	7.46	0.91	7.43	0.59	7.59	0.52	7.50	1.07
nach 72h	8.32	1.11	7.69	0.92	7.50	0.47	7.76	0.51	7.46	1.05
aPTT										
präoperativ	10.09	0.59	9.61	0.59	9.55	0.48	9.56	0.71	9.22	1.94
nach 4h	9.95	0.57	9.53	0.66	9.45	0.56	9.54	0.59	9.79	0.89
nach 72h	10.01	0.40	9.66	0.66	9.60	0.57	9.64	0.47	9.69	0.81

### 3.2.10 Aggregometrie

Von den Tieren, die die erforderliche Körpermasse von mindestens 20 Kilogramm aufbrachten, konnte bei insgesamt 17 Tieren sowohl prä- als auch postoperativ genügend Platelet Rich Plasma nach Zentrifugation für die Aggregation gewonnen werden. Bei den Tieren der Gruppen Carp\_neu, Carp\_vor und Mel\_neu kommt es postoperativ zu einer signifikanten Verringerung der Aggregation, während die gemessenen Werte in den Gruppen Mel\_vor und Control annähernd stabil bleiben (Abbildung 25, Tabelle 21).

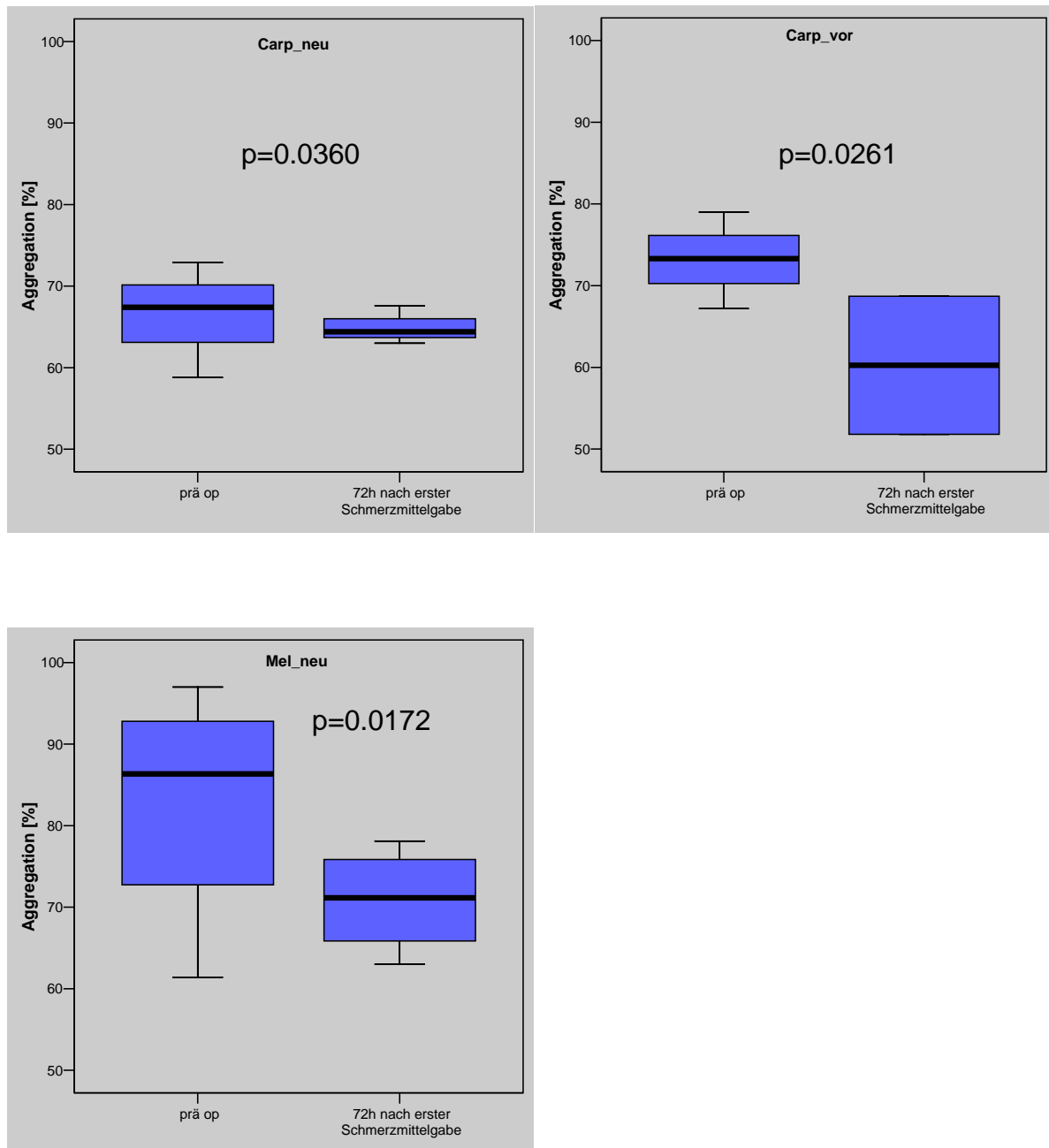


Abbildung 25: Aggregation

Dargestellt ist die Aggregation in Prozent vor bzw. 72 Stunden nach erster Schmerzmittelgabe in den Gruppen Carp\_neu, Carp\_vor und Mel\_neu

Tabelle 21: Aggregation

Dargestellt sind der Mittelwert ( $\bar{X}$ ) und Standardabweichung (s) der Aggregation in den Gruppen Carp\_neu, Carp\_vor, Mel\_neu, Mel\_vor und Control

Zeit	Carp_neu (n=15)		Carp_vor (n=14)		Mel_neu (n=17)		Mel_vor (n=10)		Control (n=17)	
	$\bar{X}$	s	$\bar{X}$	s	$\bar{X}$	s	$\bar{X}$	s	$\bar{X}$	s
präoperativ	66.4	7.1	73.2	5.9	82.8	15.2	67.5	5.3	69.1	12.7
nach 72h	51.6	25.0	60.3	12.0	70.9	6.5	69.0	6.6	70.7	11.7

### 3.2.11 Korrelation von Blutungszeit und Befragung intra operationem

Die kapilläre Blutungszeit und die intraoperative Blutungsneigung sind nicht korreliert (Korrelationskoeffizient nach Pearson=0.120) (Abbildung 26).

Die kapilläre Blutungszeit und das postoperative Auftreten von Hämatomen oder Nachblutungen im Wundbereich sind ebenfalls nicht korreliert (Korrelationskoeffizient nach Pearson=0.188) (Abbildung 27).

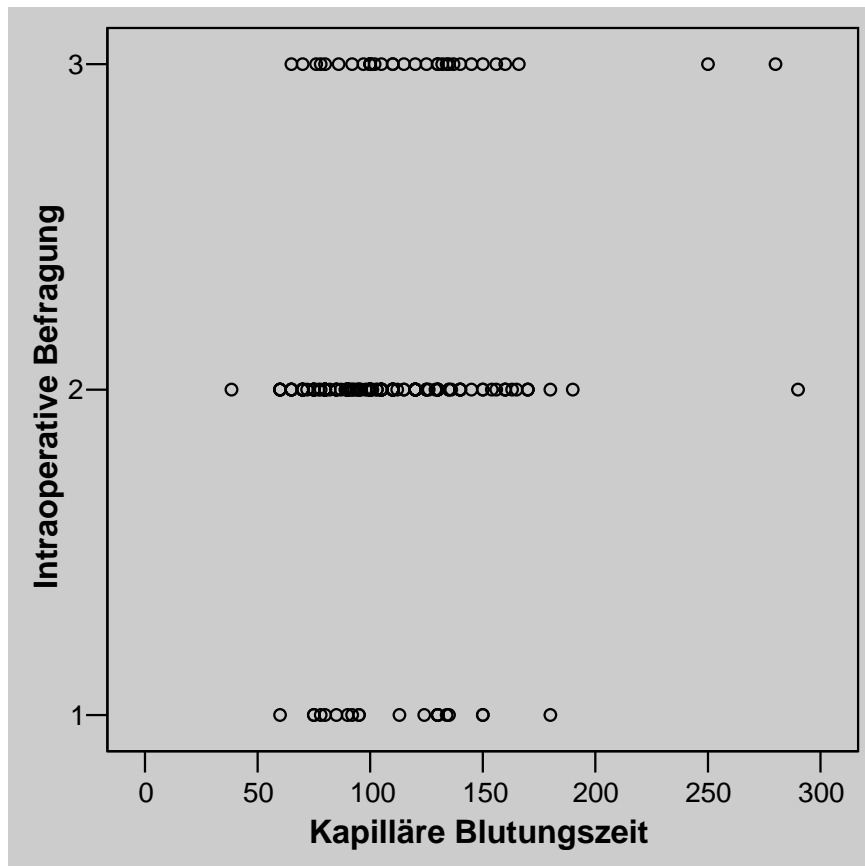


Abbildung 26:  
Korrelation von kapillärer Blutungszeit und intraoperativer Blutungsneigung

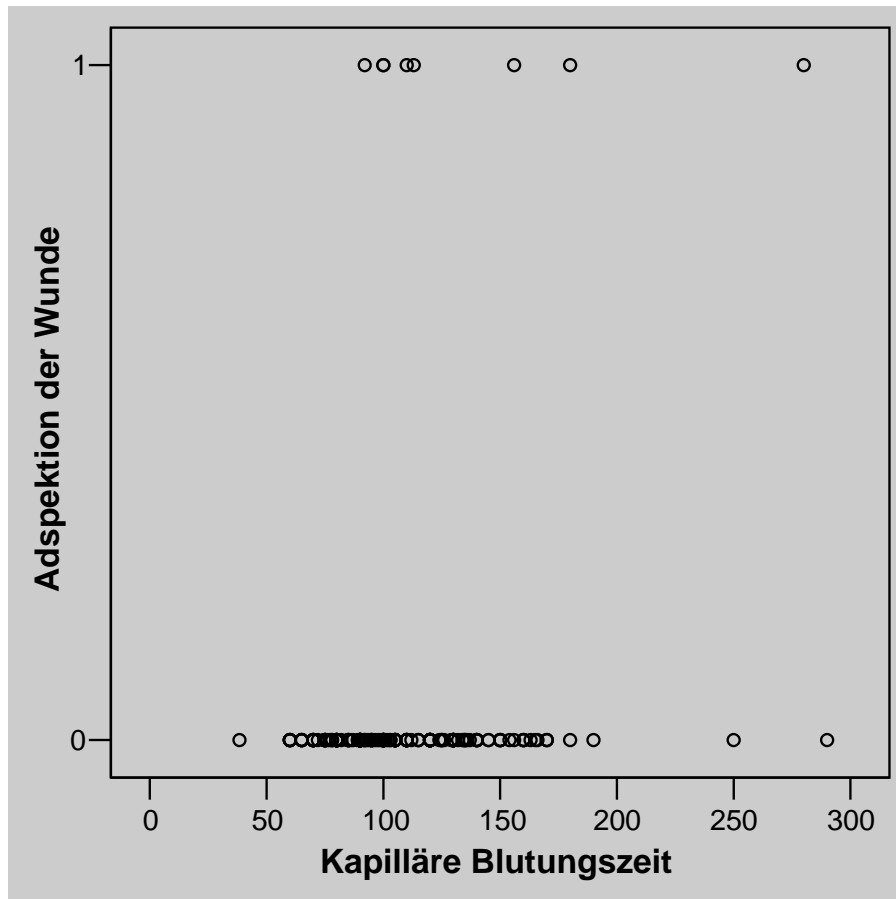


Abbildung 27: Korrelation von kapillärer Blutungszeit und postoperativen Hämatomen/Nachblutungen

---

## 4 Diskussion

### 4.1 Eigene Methodik

#### 4.1.1 Auswahl der Messzeitpunkte

Carprofen erreicht beim Hund nach ein bis drei Stunden seine maximale Wirkstoffkonzentration im Plasma (Fox und Johnston 1997, Clark et al. 2003), Meloxicam nach zwei bis sechs Stunden (Busch et al. 1998, Poulsen Nautrup und Hörstermann 1999, Ungemach 1999). Meloxicam flutet also im Vergleich zu Carprofen etwas langsamer an. Um vergleichbare Werte post operationem zu erhalten, ist jedoch trotzdem ein einheitlicher Messzeitpunkt für beide Wirkstoffe wünschenswert. Daher wurde als Mittelwert der Angaben für den Plasmapeak von Carprofen und Meloxicam der Messzeitpunkt auf vier Stunden post applikationem festgelegt. Zu diesem Zeitpunkt kann man davon ausgehen, dass die Thrombozyten der maximalen Plasmakonzentration des jeweiligen Wirkstoffes ausgesetzt sind. Eine mögliche Beeinflussung der Thrombozytenfunktion ist daher zu diesem Zeitpunkt am ehesten festzustellen.

Welche Plasmakonzentrationen bei den in dieser Studie untersuchten Hunden tatsächlich erreicht wurden, wurde nicht überprüft. Dies ist prinzipiell z.B. mittels Flüssigchromatographie möglich (Ascalone und Dal Bo 1983, McKellar et al. 1990, Clark et al. 2003). Eine Bestimmung der genauen Wirkstoffkonzentrationen im Plasma ist teuer (etwa 100 Euro pro Bestimmung) und hätte den finanziellen Rahmen dieser Untersuchung gesprengt. Außerdem sollte in dieser Studie die Wirksamkeit unter klinischen Bedingungen und folglich mit den vom Hersteller empfohlenen Dosierungen unabhängig von den erreichten Plasmakonzentrationen untersucht werden.

Es gab keine Hinweise darauf, dass einer der teilnehmenden Hunde an Durchfall, Erbrechen oder Malabsorption/Maldigestion gelitten hat, was die Aufnahme der peroral verabreichten Wirkstoffe hätte beeinträchtigen können. Auch Veränderungen der Plasmaproteinkonzentration können Ursache für die veränderte Wirksamkeit von NSAIDs sein, die wie in den Kapiteln 2.5.3 bzw. 2.5.4 erwähnt eine hohe Plasmaproteinbindung besitzen. Das Vorliegen einer Hypo- bzw. Hyperproteinämie

wurde deshalb vor Beginn der Messungen labordiagnostisch ausgeschlossen. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die erreichten Wirkstoffkonzentrationen mit denen der oben genannten Studien vergleichbar sind und ausreichend hohe Wirkstoffkonzentrationen erreicht wurden.

Die Thrombozyten des Hundes haben eine Lebensdauer von etwa fünf bis sieben Tagen (Heilman et al. 1993, Hickford et al. 2001). Man kann daher davon ausgehen, dass nach drei Tagen etwa die Hälfte der Thrombozyten dem physiologischen Turnover unterlegen sind. Ungefähr 50% der zirkulierenden Thrombozyten sind dann also seit ihrer Bildung kontinuierlich dem jeweiligen NSAID ausgesetzt gewesen. Der letzte Messzeitpunkt wurde deshalb auf 72 Stunden nach der erstmaligen Verabreichung von Carprofen bzw. Meloxicam festgelegt. Dies entspricht außerdem in etwa der durchschnittlichen Aufenthaltsdauer bei stationären orthopädischen Patienten post operationem, so dass viele Hunde bereits kurz nach der letzten Messung entlassen wurden.

#### **4.1.2 Einfluss von Anästhesie, Antibiose und perioperativem Stress**

Präoperativer Stress beim Handling der Tiere und der intraoperative chirurgische Stimulus können zur Aktivierung des sympathoadrenalen Systems mit Ausschüttung adrenerger Substanzen führen. Diese Aktivierung kann *in vitro* zu einer verminderten oder erhöhten Thrombozytenfunktion führen, wohingegen Untersuchungen *in vivo* eher für eine Thrombozytenaktivierung durch Stress sprechen (O'Brien et al. 1971, Naesh et al. 1985, Hjelmdahl et al. 1991). Das Ausmaß von Stress ist äußerst schwer zu quantifizieren (Väisänen et al. 2005). Daher sind Unterschiede zwischen den Gruppen dieser Studie kaum darzustellen. Die Gruppen unterscheiden sich nicht in den durchgeführten Operationen. Mit allen Tieren wurde möglichst ruhig und ohne unnötige Zwangsmaßnahmen umgegangen, um den präoperativen Stress weitestgehend zu vermeiden. Keiner der Hunde zeigte während der Untersuchung außergewöhnliche Angst- oder Streßreaktionen.

Wie in Kapitel 2.7.1 erläutert können Anästhetika wie die hier verwendeten Benzodiazepine und Phenzyklidine Auswirkungen auf die Hämostase haben. Bei allen Gruppen wurde standardisiert dasselbe Narkoseprotokoll mit denselben Dosierungen pro Kilogramm Körpermasse durchgeführt. Dies gilt ebenso für die



Antibiose und Infusionstherapie bei den verschiedenen Gruppen. Insoweit unterscheiden sich die Gruppen nur in der verabreichten Schmerzmedikation.

#### **4.1.3 Einschätzung der Blutungsneigung**

Das visuelle Schätzen von Blutverlusten intra operationem ist schwierig (Wagner und Dunlop 1993, Meiser et al. 2001). In der Humanmedizin ist die visuelle Schätzung von Blutverlusten trotzdem das Standardverfahren, da Messungen (OP-Sauger, Auswiegen der Tücher) nur teilweise möglich sind. Untersuchungen über die Richtigkeit und Genauigkeit dieser Schätzungen von OP-Personal ergaben starke Schwankungen der Schätzwerte mit erheblichen Abweichungen der zuvor abgemessenen Blutvolumina (Meiser et al. 2001). Insgesamt wird der Blutverlust häufiger unterschätzt. Auch veterinärmedizinische Untersuchungen nutzen die intraoperative visuelle Einschätzung des Blutverlustes mittels eines Score-Systems (Grisneaux et al. 1999, Kazakos et al. 2005).

Andere Verfahren um den Blutverlust intra operationem zu quantifizieren, sind das Wiegen von vollgesogenen Kompressen und Tüchern und das Benutzen von OP-Saugern (Wagner und Dunlop 1993). Bei beiden Verfahren muss beachtet werden, ob sich das Blut mit eventuell benutzter Spülflüssigkeit vermischt hat. Dies kann einen höheren Blutverlust vortäuschen als tatsächlich stattgefunden hat.

Trotz der Einschränkung auf orthopädische Eingriffe unterscheiden sich die im Rahmen dieser Studie vorgenommenen Operationen teilweise stark. So ist unabhängig von der individuellen Blutungsneigung z.B. bei der Osteosynthese mittels Marknagelung ein größerer Blutverlust zu erwarten als bei der Gelenkpunktion. Außerdem spielen die starken Größenunterschiede in der Veterinärmedizin (in der vorliegenden Studie z.B. Körpermassen von 3 bis 56 kg) eine größere Rolle als in der Humanmedizin. Bei den hier vorgestellten Eingriffen muss weiterhin bedacht werden, dass es bei chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparates zu entzündlichen Veränderungen im Operationsgebiet kommen kann. Es muss daher unterschieden werden, ob eine erhöhte Blutungsneigung tatsächlich durch die Beeinträchtigung der Hämostase zustande kommt oder durch eine entzündlich bedingte vermehrte Vaskularisierung in dem Gebiet (Barroso-Aranda et al. 1995).

Ein einfaches Auswiegen der Kompressen und Tücher trägt diesen Unterschieden nicht Rechnung und ist daher zur Einschätzung der individuellen Blutungsneigung der Tiere ungeeignet. Deshalb wurden erfahrene Chirurgen nach ihrer subjektiven Einschätzung der Blutungsneigung intra operationem befragt. Diese Befragung erfolgte geblendet, d.h. den Chirurgen war nicht bekannt, welches Schmerzmittel der jeweilige Patient erhalten hatte. So wurde die Beobachter-Bias so gering wie möglich gehalten. Die Befragung wurde außerdem mehrmals während der Operation durchgeführt. So wird sichergestellt, dass die Blutungsneigung über die gesamte Operation hinweg überwacht wird. Bei einer Befragung z.B. nur am Anfang der Operation wäre das Schmerzmittel noch gar nicht angeflutet, die Befragung wäre nicht repräsentativ für die gesamte Operation.

#### **4.1.4 Kapilläre Blutungszeit**

Die kapilläre Blutungszeit an der Wangenschleimhaut ist ein geeigneter klinischer Parameter, um Störungen der primären Hämostase festzustellen (Mielke 1984, Forsythe und Willis 1989, Brooks und Catalfamo 1993). Bei quantitativen und qualitativen Thrombozytenstörungen ist die kapilläre Blutungszeit verlängert (Brooks und Catalfamo 1993, Mischke 2003).

In der Humanmedizin kam in den letzten Jahren Kritik am unkritischen Einsatz der kapillären Blutungszeit als präoperatives Screening-Instrument auf. Häufig ist bei Patienten mit verlängerter Blutungszeit labordiagnostisch keine Gerinnungsstörung nachzuweisen (Rodgers und Levin 1990, Lind 1991, Peterson et al. 1998, Dempfle 2005), während bei nur geringgradigen Gerinnungsstörungen die Blutungszeit nicht sensitiv genug ist. Dies führt zu falsch-negativen Ergebnissen (Brassard und Meyers 1991). Danach ist die Blutungszeit für den routinemäßigen Einsatz zur präoperativen Diagnostik von Gerinnungsstörungen bei Patienten ohne anamnestische Blutungsneigung nicht geeignet. Sie besitzt keinen prädiktiven Wert für intra- bzw. postoperative Blutungskomplikationen.

#### **4.1.5 ADVIA 120**

Die Durchflusszytometrie mittels ADVIA 120 ist eine geeignete Methode, die Thrombozytenfunktion in Vollblut zu untersuchen (Michelson et al. 2000). Durch die Doppelwinkel-Streulichtmessung kann man zwischen Thrombozyten und Partikeln

mit gleichem Volumen unterscheiden (Kunicka et al. 2000). Dadurch können falsch hohe Thrombozytenzahlen verhindert werden. Der mit dem ADVIA 120 ermittelte MPC erkennt aktivierte Thrombozyten, d.h. eine Erniedrigung des MPC ist ein Zeichen der Thrombozytenaktivierung (Macey et al. 1999, Brummit und Barker 2000, Moritz et al. 2003, Moritz et al. 2004, Moritz et al. 2005).

Ein wichtiger Faktor bei der Bestimmung von Laborparametern ist der Zeitraum von der Probengewinnung bis zur Analyse. Untersuchungen über den Einfluss der Lagerungsdauer auf Parameter der Thrombozytenfunktion wurden mit dem Antikoagulans Ethylendiamintetraacetat (EDTA) durchgeführt (Macey et al. 1999, Macey et al. 2002). Um größere Unterschiede in den Messungen durch unterschiedliche Lagerungsdauer zu vermeiden, wurden alle labordiagnostischen Untersuchungen innerhalb von maximal zwei Stunden nach Blutentnahme durchgeführt.

#### **4.1.6 Verschlusszeit im PFA-100**

Die Streuung der Messergebnisse bei mehrfachen Bestimmungen im PFA-100 ist relativ groß (Lutze und Kropf 2004). Gründe dafür können Chargenunterschiede sein, Varianzen zwischen den Einzelmesszellen innerhalb derselben Charge oder auch eine Variabilität der individuellen Verschlussvorgänge an der Messzellenöffnung. Änderungen zwischen zwei Messungen können aufgrund der großen Standardabweichung erst dann als deutlich betrachtet werden, wenn die Verschlusszeiten um mindestens 50 Sekunden differieren. Somit kann eine Beurteilung der Verschlusszeiten nur grob in „Normalbereich“, „Grenzbereich“ und „pathologischer Bereich“ vorgenommen werden. Eine Verlängerung der Verschlusszeiten lässt keine sichere Rückschlüsse auf die klinische Bedeutung zu (Lutze und Kropf 2005).

Epinephrin ist im Vergleich zu ADP der sensitivere Induktor, um eine Beeinflussung der Verschlusszeit durch NSAIDs festzustellen. Epinephrin kann im Gegensatz zum Menschen beim Hund jedoch keine signifikante Thrombozytenaggregation hervorrufen (Mischke und Keidel 2003).

Der Hämatokrit beeinflusst die Verschlusszeiten signifikant. Ein erniedrigter Hämatokrit vermindert die Blutviskosität und erhöht damit den Blutfluss. Außerdem führt ein erniedrigter Hämatokrit zu Änderungen der Zellverteilung in den Gefäßen

und wahrscheinlich auch in der Kapillare des PFA-100, so dass die Thrombozyten eher zentral fließen (Mischke und Keidel 2003). Die Gruppen unterscheiden sich nicht hinsichtlich des Hämatokrits zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

#### **4.1.7 Aggregometrie nach Born**

Die Aggregometrie ist das Standardverfahren *in vitro* bei der Einschätzung der Aggregationsfähigkeit von Thrombozyten (Hjelmdahl et al. 1991, Schrör 1997, Gum et al. 2001, Berrouschot et al. 2006). Es handelt sich um eine zuverlässige Methode, die gut geeignet für klinische Studien ist (Breddin 2005). Allerdings sind zur Durchführung dieser Methode große Blutvolumina nötig (10-20 ml). Daher sind nur größere Hunde für diese Untersuchung geeignet. Außerdem wurde in der hier durchgeführten Studie auf die Messung vier Stunden nach erster Schmerzmittelgabe verzichtet, um den Blutverlust im unmittelbaren postoperativen Zeitraum zu begrenzen.

## **4.2 Eigene Ergebnisse im Vergleich zu den bisherigen Studien beim Hund**

### **4.2.1 In vitro-Studien**

Einige *in vitro*-Studien wiesen die Hemmung von Thromboxan B<sub>2</sub> bzw. Prostaglandin E<sub>2</sub> durch Carprofen und Meloxicam in Zellkulturen nach. In der Untersuchung von Brideau und Mitarbeitern (2001) kam es durch Konzentrationen von 10 µM zu einer Hemmung von 20%, bei einer Konzentration von 100µM Carprofen zu einer Hemmung von 60%. Zu ähnlichen Ergebnissen kam Kay-Mugford und Mitarbeiter (2000). In ihren Zellkulturen kam es bei einer Dosierung von 0.01 µg/ml Carprofen zu einer Hemmung von etwa 20% und bei einer Dosierung von 10µg/ml Carprofen zu einer Hemmung von 60%. Mit Meloxicam kommt es in einer Dosierung von 0.01 µg/ml zu einer Hemmung von etwa 20%, bei 100 µg/ml zu einer Hemmung von 60%. Bei einer Übertragung dieser Ergebnisse auf die Verhältnisse *in vivo* muss beachtet werden, dass im Falle von Meloxicam bei intravenöser Gabe Plasmakonzentrationen von unter 0.9 µg/ml erreicht werden, bei subkutaner Applikation Plasmakonzentrationen von etwa 0.2 µg/ml, und etwa 0.1 µg/ml bei peroraler Applikation (Boehringer Ingelheim 2005). Eine perorale Applikation von Carprofen führt zu Plasmakonzentrationen von etwa 35.30 µg/ml (McKellar et

al. 1990). Die in den in vitro-Studien verwendeten Konzentrationen liegen also weit über denjenigen, die bei der Anwendung in vivo mit therapeutischen Dosierungen erreicht werden können. Jones und Mitarbeiter (2002), die sechs Hunden mit induziertes Osteoarthritis für 21 Tage 0.2 mg/kg Körpermasse Meloxicam peroral verabreichten, konnten keine signifikante Beeinflussung der Synthese von Thromboxan B<sub>2</sub> und PGE<sub>2</sub> mittels ELISA feststellen (p>0.05).

#### **4.2.2 Von Willebrand Faktor-Mangel**

Von Willebrand Faktor ist ein Glykoprotein, das bei Gefäßwanddefekten als Bindeglied zwischen aktivierten Thrombozyten und Subendothel dient. Ein Mangel an von Willebrand Faktor kann zu erhöhter Blutungsneigung aufgrund beeinträchtigter primärer Hämostase führen. Es handelt sich um die häufigste Erkrankung des Blutgerinnungssystems beim Menschen (Ruggeri und Zimmerman 1987, Holmberg und Nilsson 1992) und beim Hund (Dodds 1984, Johnson et al. 1988). Beim Dobermann ist ein autosomal dominanter Erbgang beschrieben (Riehl et al. 2000), bei Deutsch Drahthaar, Scottish Terrier und Chesapeake Bay Retriever ein autosomal rezessiver Erbgang (Brooks et al. 1992, Brooks et al. 1996a).

Von Willebrand Faktor-Mangel wird unterteilt in drei Typen (Ruggeri und Zimmerman 1987). Typ I ist am häufigsten und äußert sich in erniedrigten Konzentrationen von strukturell normalem von Willebrand Faktor. Bei Typ II ist das Glykoprotein strukturell verändert und daher in seiner Funktion beeinträchtigt. Bei Typ III liegt die Konzentration des von Willebrand Faktors praktisch unterhalb der Nachweisgrenze.

Die Bestimmung der vWF-Antigen-Konzentration im Plasma ist ein geeigneter Test zum Nachweis eines von Willebrand Faktor-Mangels (Brooks et al. 1996b). In dieser Studie wurden damit drei Hunde als Träger des von Willebrand Faktor-Mangels identifiziert und von der statistischen Auswertung ausgeschlossen. Es handelte sich um zwei Dobermänner und einen Airedale Terrier. Einer der betroffenen Dobermänner zeigte zwei Tage post operationem mittelgradige Nachblutungen im Wundbereich. Es handelte sich um ein Tier, das mit Carprofen behandelt wurde und nicht vorbehandelt war. Eine epidemiologische Studie in den Vereinigten Staaten von

---

Amerika ergab, dass dort 73% der 5554 untersuchten Dobermänner Träger des von Willebrand Faktor-Mangels sind (Brooks et al. 1992).

Die geringe Anzahl von Tieren mit von Willebrand Faktor-Mangel in dieser Studie lässt es nicht zu, Rückschlüsse darauf zu ziehen, ob die Anwendung nichtsteroidaler Antiphlogistika bei solchen Tieren generell vermieden werden sollte. Zur Sicherheit sollte jedoch eine strenge Indikationsstellung beachtet werden und wenn möglich auf andere Analgetika zurückgegriffen werden.

#### **4.2.3 Einfluss der perioperativen Hypothermie**

Bei allen Gruppen war vier Stunden nach ein signifikanter Abfall der Körpertemperatur zu verzeichnen. Dies ist auf die verminderte Thermoregulationsfähigkeit intra und direkt post operationem zurückzuführen. Zwischen den Gruppen bestehen keine signifikanten Unterschiede im Abfall der Körpertemperatur, so dass eine unterschiedliche Beeinflussung der Blutungsneigung durch signifikant differierende Körpertemperaturen ausgeschlossen werden kann.

#### **4.2.4 Kapilläre Blutungszeit**

Die zum ersten Messzeitpunkt signifikant unterschiedliche kapilläre Blutungszeit zwischen vorbehandelten und nicht vorbehandelten Tieren weist auf eine Hemmung der primären Hämostase durch die verabreichten nichtsteroidalen Antiphlogistika hin. Dies wird durch die Tatsache bekräftigt, dass die nicht vorbehandelten Tiere nach Verabreichung von Carprofen bzw. Meloxicam ebenfalls eine signifikante Verlängerung der kapillären Blutungszeit aufweisen. Die Tiere der Negativkontrollgruppe zeigten zu allen Messzeitpunkten im Durchschnitt die kürzesten Blutungszeiten. Zwischen Carprofen und Meloxicam besteht kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Ausmaßes der Hämostasehemmung.

Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zu den Untersuchungen von Caulkett und Mitarbeitern (2003), die keinen signifikanten Einfluss von Meloxicam auf die postoperativen Blutungszeiten nachweisen können. Das Signifikanzniveau ist in dieser Studie auf  $p=0.025$  gesetzt worden, also niedriger als in der hier vorliegenden Untersuchung.

Auch Mathews und Mitarbeiter (2001) und Deneuche und Mitarbeiter (2004) weisen in ihrer Untersuchung keine Beeinflussung der kapillären Blutungszeit nach. Sie verabreichten im Gegensatz zu der hier durchgeführten Untersuchung jedoch nur eine einzige Dosis Meloxicam in der Dosierung 0.2 mg/kg Körpermasse.

Kasakos und Mitarbeiter (1999) verabreichten 38 Hunden eine einzelne Dosis Meloxicam (0.2 mg/kg Körpermasse) präoperativ, 18 Hunde davon waren über 5 Tage vorbehandelt worden. Auch hier konnte keine statistisch signifikanten Unterschiede zur Negativkontrollgruppe festgestellt werden. Die Negativkontrollgruppe unterscheidet sich mit einer Anzahl von sechs Tieren allerdings stark von der Verumgruppe. Auch in der Untersuchung von Hickford und Mitarbeitern (2001), in der nur zwei Hunde als Negativkontrollgruppe dienten, konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden. Bergmann und Mitarbeiter (2005) konnten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen präemptiver und postoperativer Carprofengabe feststellen, schlossen in ihre Untersuchung jedoch gar keine Negativkontrollgruppe ein.

Grisneaux und Mitarbeiter (1999) ebenso wie Forsyth und Mitarbeiter (2000) untersuchten den Einfluss der präemptiven Carprofengabe auf die kapilläre Blutungszeit und konnte nach 45-60 Minuten kein signifikanter Unterschied ( $p > 0.01$ ) feststellen. In der ersten Studie wurde Carprofen jedoch subkutan verabreicht. Möglicherweise wird der Wirkstoff durch die Blutdrucksenkung und Zentralisierung des Kreislaufs nach Narkoseeinleitung nicht genauso schnell resorbiert wie bei intravenöser Verabreichung.

#### **4.2.5 Befragung der Chirurgen intra operationem**

Zu Beginn der Operation konnte noch kein signifikanter Effekt von Carprofen bzw. Meloxicam auf die Blutungsneigung festgestellt werden. Bei den Tieren, die nicht vorbehandelt sind, ist zu diesem frühen Zeitpunkt noch kein ausreichender Wirkstoffspiegel im Plasma erreicht. Jedoch zeigten auch die vorbehandelten Tiere keine signifikant erhöhte Blutungsneigung zu Beginn der Operation. Dies könnte damit zusammenhängen, dass zur Narkoseeinleitung durch Stress, die resultierende Blutdruckerhöhung und den gesteigerten intravasalen Blutfluss Unterschiede in den Interaktionen von Thrombozyten untereinander und mit der Gefäßwand nicht so auffällig sind, dass sie klinisch auffällige Unterschiede hervorrufen.

Während und am Ende der Operation zeigten vorbehandelte Tiere eine signifikant vermehrte Blutungsneigung. Die Etablierung einer konstanten Narkosetiefe und die durch die Narkose hervorgerufene Blutdrucksenkung können eine eventuell vorher maskierte Reduktion der Hämostasefähigkeit nun auffällig machen.

Zwei der bisher erwähnten Studien konnten keine Beeinflussung der intraoperativen Blutungsneigung durch Carprofen bzw. Meloxicam feststellen. Auch hier muss auf den zahlenmäßigen Unterschied zwischen Verum- und Negativkontrollgruppe hingewiesen werden (Kasakos et al. 1999). Grisneaux und Mitarbeiter (1999) verabreichten Carprofen präemptiv in einer Dosierung von 4 mg/kg, allerdings subkutan im Gegensatz zur intravenösen Verabreichung in dieser Studie. Möglicherweise wird der Wirkstoff durch die Blutdrucksenkung und Zentralisierung des Kreislaufs nach Narkoseeinleitung nicht genauso schnell resorbiert wie bei intravenöser Verabreichung.

#### **4.2.6 Adspektion der Wunde postoperativ**

Keine der Gruppen zeigt signifikante Unterschiede in der Entwicklung postoperativer Hämatome oder Nachblutungen. Eine Beeinflussung der primären Hämostase durch Carprofen bzw. Meloxicam scheint daher keine klinisch relevanten Folgen im postoperativen Zeitraum zu haben. Zu dem gleichen Ergebnis kommen Grisneaux und Mitarbeiter (1999).

#### **4.2.7 Hämatokrit**

Zwischen den Gruppen kann kein signifikanter Unterschied bezüglich des Hämatokrits zu den verschiedenen Messzeitpunkten festgestellt werden. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen McKellar und Mitarbeiter (1990), Hickford und Mitarbeiter (2001) und Bergmann und Mitarbeiter (2005).

Warum der Hämatokrit bei vorbehandelten Tieren um 0.05 l/l geringgradig erhöht ist, kann nicht eindeutig beantwortet werden. Möglicherweise kann eine verminderte Nierendurchblutung und damit Flüssigkeitsausscheidung dafür verantwortlich sein. Prostaglandine fördern die glomeruläre Filtrationsrate und damit die Flüssigkeitsausscheidung. Sie werden im Rahmen der Vorbehandlung mit nichtsteroidalen Antiphlogistika gehemmt.



#### **4.2.8 Thrombozytenzahl und –funktionsparameter**

Nichtsteroidale Antiphlogistika haben keinen signifikanten Einfluss auf die Thrombozytenzahl. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen Poulsen Nautrup und Mitarbeiter (1999) und Bergmann und Mitarbeiter (2005).

Ebenso zeigen die Thrombozytenfunktionsparameter des ADVIA 120 keine signifikanten Unterschiede bezüglich einer Behandlung mit nichtsteroidalen Antiphlogistika. Insbesondere das Mean platelet volume, die Platelet volume distribution width und die Zahl der Großen Thrombozyten lassen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Verumgruppen und der Negativkontrollgruppe erkennen.

Es fällt auf, dass die MPC direkt nach einer einmaligen Gabe von Carprofen erniedrigt ist. Obwohl diese Veränderungen nicht signifikant sind, kann hierdurch eine Thrombozytenaktivierung gezeigt werden. Die unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit auftretende signifikante Erhöhung der PCDW postoperativ weist allerdings daraufhin, dass bei den Tieren sowohl aktivierte, als auch nicht-aktivierte Thrombozyten vorlagen (Moritz et al. 2005). In wieweit die Erhöhung des MPV als Ausdruck einer gesteigerten Regeneration bzw. eines erhöhten Thrombozyten turnovers interpretiert werden kann, wird in der Literatur kontrovers diskutiert (Pankraz et al. 2008).

Die unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit auftretende signifikante Erhöhung der PCDW postoperativ und die Erhöhung der MPV kann Ausdruck einer Regeneration zu. Es kommt in der Operation zu einem mehr oder weniger deutlichen Blutverlust und zu Gefäßverletzungen, die einen Verbrauch von Thrombozyten nach sich ziehen. Ausdruck hiervon ist das Absinken des Hämatokrits im unmittelbaren postoperativen Zeitraum.

#### **4.2.9 Verschlusszeit**

Weder mit der Kollagen/ADP- noch mit der Kollagen/Epinephrin-Messzelle kann eine Beeinflussung der primären Hämostase durch Carprofen bzw. Meloxicam nachgewiesen werden.

#### **4.2.10 Aggregometrie**

Die Aggregometrie ist die Standardmethode zur Beurteilung der Thrombozytenfunktion und gehört zu den sensitivsten Labormethoden. Bei den

Gruppen Carp\_neu, Carp\_vor und Mel\_neu kommt es postoperativ zu einer signifikanten Verringerung der Aggregation, wohingegen die Werte in den Gruppen Mel\_vor und Control annähernd stabil bleiben. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen Hickford und Mitarbeiter (2001) und Bergmann und Mitarbeiter (2005). Allerdings sollte man beachten, die statistische Beurteilung aufgrund der geringen Untersuchungszahl von n=17 nicht überzubewerten.

#### **4.2.11 Partielle und aktivierte partielle Thrombinzeit**

Die Verabreichung von Carprofen bzw. Meloxicam führte zu keiner Beeinflussung der sekundären Hämostase bei den hier untersuchten Tieren. Alle gemessenen Werte lagen im Referenzbereich, so dass eine vermehrte Blutungsneigung bzw. postoperative Hämatome nicht durch Defekte der sekundären Hämostase zu erklären sind. Zu diesem Ergebnis kommen auch Poulsen Nautrup und Mitarbeiter (1999), McKellar und Mitarbeiter (1990) und Bergmann und Mitarbeiter (2005).

#### **4.2.12 Korrelation von Blutungszeit und intraoperativer Befragung**

In der vorliegenden Studie können keine Korrelationen zwischen kapillärer Blutungszeit und intraoperativer Befragung bzw. Nachblutungen/Hämatombildung nachgewiesen werden. Zu dem gleichen Ergebnis kamen auch Grisneaux und Mitarbeiter (1999). Hunde mit einer längeren kapillären Blutungszeit neigen damit nicht zwangsläufig zu einer vermehrten intraoperativen Blutungsneigung oder postoperativen Wundheilungsstörungen. Die kapilläre Blutungszeit ist damit ungeeignet, präoperativ die Blutungsneigung von Hunden einzuschätzen, die mit Carprofen bzw. Meloxicam vorbehandelt wurden.

#### **4.2.13 Hämostase und Entzündung**

Entzündungsreaktionen beeinflussen die Thrombenbildung, ebenso wie die Thrombenbildung ein proinflammatorisches Ereignis darstellt. Thrombozyten können sowohl chemoattraktive Zytokine freisetzen als auch auf diese reagieren (Libby und Simon 2001).

Diese enge Verknüpfung geschieht unter anderem durch P-Selektin (Moritz et al. 2005). P-Selektin kommt sowohl in den  $\alpha$ -Granula der Thrombozyten als auch in den Weibel-Palade-Körperchen der Endothelzellen vor (Wagner und Burger 2003).

Nach Aktivierung der Thrombozyten wird P-Selektin auf der Zelloberfläche exprimiert und rasch als lösliche Form freigesetzt. Der Hauptligand für P-Selektin, PSGL-1, wird in fast allen Leukozyten exprimiert. Aktivierte Thrombozyten binden über P-Selektin an monozytäres PSGL-1 und initiieren so die monozytäre Sekretion von Chemokinen, Zytokinen und Tissue Factor (TF). Sie induzieren so die Differenzierung von Monozyten zu Makrophagen. Aktivierte Thrombozyten koaggregieren außerdem mit zirkulierenden Leukozyten und rekrutieren so Leukozyten, um diese an die Gefäßwand zu binden (Gawaz et al. 2005). Die Exprimierung von P-Selektin auf der Thrombusoberfläche ist also essentiell für die Rekrutierung von Leukozyten, welche ihrerseits den Thrombus stabilisieren. Membranassoziiertes P-Selektin bildet den zentralen Rezeptor für die Thrombozyten-Leukozyten-Adhäsion und spielt eine wichtige Rolle in der thrombozytenabhängigen Leukozytenaktivierung (André 2004).

Während der Aggregation werden eine Vielzahl von Entzündungsmediatoren wie Adhäsionsmoleküle (Thrombospondin, P-Selektin, CD40), Wachstumsfaktoren (PDGF), Chemotaxine ( $\beta$ -Thromboglobulin, Interleukin-1 $\beta$ , Plättchenfaktor 4), Proteasen und vasoaktive Substanzen (ADP, Serotonin, Histamin) freigesetzt (Pogátsa-Murray und Gawaz 1999). Dies führt zu einer verstärkten Entzündungsreaktion und Stimulierung der Migration von Leukozyten durch das Endothel (Libby und Simon 2001, Blanco et al. 2005, Gawaz et al. 2005). Entzündungsmediatoren führen zur Produktion von Tissue Factor, der die Gerinnungskaskade initialisiert, und können die Thrombozytenzahl und -reaktivität erhöhen. Sie hemmen außerdem antikoagulatorische Mechanismen wie den Antithrombin-Heparin-Mechanismus, den Tissue Factor Inhibitor-Mechanismus und den Protein C-Weg (Esmon 2005).

Der Entzündungsmediator Tumor-Nekrose-Faktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) stimuliert die Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO). Durch TNF-Rezeptoren in der Gefäßwand wird eine induzierbare NO-Synthase in den Endothelzellen exprimiert. NO seinerseits ist ein potenter Hemmstoff der Thrombozytenaktivierung (Wagner und Burger 2003).

An der hier vorliegenden Studie nahmen sowohl Hunde mit chronisch degenerativen Erkrankungen teil als auch Hunde mit traumatisch bedingten Frakturen (Abbildung 14). Sowohl bei Patienten mit chronisch degenerativen Erkrankungen des Bewegungsapparates als auch bei Traumatopatienten mit Frakturen kommt es zu

---

Entzündungsreaktionen des Körpers. Es fiel auf, dass die Patienten klinisch eine erhöhte Blutungsneigung zeigten, obwohl die labordiagnostischen Parameter der Thrombozytenaggregation nicht verändert waren. Diese Beobachtung kann auch nicht durch eine vermehrte Prostazyklinsynthese erklärt werden, da sowohl Carprofen als auch Meloxicam präferenziell COX-2-Hemmer sind und dadurch die Prostazyklinsynthese eher vermindern. Möglicherweise kommt es durch Entzündungsreaktionen zu Interaktionen zwischen Thrombozyten, Leukozyten und des vaskulären Endothels, die zu einem antiaggregatorischen Verhältnis in vivo führen.

## 5 Schlussfolgerungen

Zielsetzung dieser Arbeit war eine mögliche Beeinflussung der perioperativen Blutungsneigung durch Carprofen oder Meloxicam bei Hunden ohne schwere Allgemeinerkrankung nachzuweisen. Es konnte gezeigt werden, dass mit Carprofen oder Meloxicam vorbehandelte Hunde eine verlängerte kapilläre Blutungszeit aufweisen. Nicht vorbehandelte Hunde zeigen nach präemptiver Gabe von Carprofen oder Meloxicam ebenfalls eine Verlängerung der kapillären Blutungszeit im postoperativen Zeitraum. Klinisch zeigen die Hunde damit eine COX-1-Wirkung sowohl von Carprofen als auch von Meloxicam. Die Tiere der Negativkontrollgruppe zeigten zu allen Messzeitpunkten signifikant kürzere kapilläre Blutungszeiten.

Während der Operation kommt es zu einer vermehrten Blutungsneigung bei vorbehandelten Tieren. Eine einmalige präemptive Gabe von Carprofen bzw. Meloxicam führt zu keiner vermehrten Blutungsneigung. Unabhängig davon, ob die Tiere subjektiv eine vermehrte Blutungsneigung zeigten oder nicht, kam es bei keinem der Tiere in dieser Studie zu Komplikationen, die ein therapeutisches Eingreifen notwendig gemacht hätten. Ebenso kam es in der postoperativen Phase zu keinem signifikanten Unterschied in der Entwicklung von Hämatomen oder Nachblutungen im Wundbereich bei Tieren, denen Carprofen oder Meloxicam verabreicht wurde. Auch vorbehandelte Tiere waren nicht häufiger auffällig bei der Wundbeurteilung als nicht vorbehandelte Tiere. Keines der Tiere, die Nachblutungen bzw. Hämatome postoperativ entwickelten, zeigten Anzeichen ernster Wundheilungsstörungen, Nahtdehiszenzen oder einer Infektion. Bei keinem der Tiere war ein erneutes chirurgisches Vorgehen im Wundbereich nötig.

Labordiagnostische Messungen der Thrombozytenfunktion ergaben mit Ausnahme der Aggregation keine signifikante Beeinflussung der Thrombozytenfunktion. Die Messung der Aggregation nach der Bornschen Methode ergab eine signifikante Hemmung der Aggregationsfähigkeit nach Verabreichung von Carprofen bzw. Meloxicam. Allerdings muss dieses Ergebnis aufgrund der nur geringen Fallzahl von insgesamt n=17 vorsichtig bewertet werden.

---

Es besteht keine Korrelation zwischen kapillärer Blutungszeit und der intraoperativen Blutungsneigung bzw. dem postoperativen Auftreten von Nachblutungen oder Hämatomen. Die kapilläre Blutungszeit ist daher als präoperatives Screening-Verfahren zur Einschätzung einer verminderten Aggregationsfähigkeit durch NSAIDs ungeeignet.

Trotz der in der vorliegenden Studie nachgewiesenen Beeinflussung der primären Hämostase durch Carprofen und Meloxicam kam es weder intra- noch perioperativ zu bedeutsamen negativen Folgen für die behandelten Hunde. Dies gilt sowohl für die unmittelbar präemptive Schmerzmittelgabe als auch für eine Dauertherapie mit Carprofen bzw. Meloxicam prä operationem. Die verminderte thrombozytäre Aggregationsfähigkeit besitzt daher wahrscheinlich keine klinische Relevanz. Eine perioperative Schmerztherapie mit nichtsteroidalen Antiphlogistika kann bei Hunden ohne schwere Allgemeinerkrankung sicher durchgeführt werden.

## 6 Zusammenfassung

In der vorliegenden prospektiven teilrandomisierten klinischen Studie sollte untersucht werden, ob durch die nichtsteroidalen Antiphlogistika Carprofen und Meloxicam die perioperative Blutungsneigung bei Hunden beeinflusst wird. Im Rahmen der Studie wurden 76 Hunde, die sich einem orthopädischen Eingriff unterziehen mussten, untersucht.

Mit Carprofen bzw. Meloxicam vorbehandelte Hunde wurden mit dem jeweiligen Medikament weiterbehandelt. Nicht vorbehandelte Hunde wurden randomisiert entweder mit Carprofen, Meloxicam oder mit Metamizol therapiert. Die Dosierung von Carprofen betrug 4 mg/kg Körpermasse einmal täglich, von Meloxicam präemptiv einmalig 0.2 mg/kg Körpermasse und danach jeden weiteren Tag 0.1 mg/kg Körpermasse einmal täglich. Die Dosierung von Metamizol betrug 50 mg/kg Körpermasse dreimal täglich.

Es wurden klinische Parameter der Hämostase (kapilläre Blutungszeit, intraoperative Blutungsneigung, Wundbeurteilung) und labordiagnostische Parameter (Hämatokrit, Thrombozytenfunktionsparameter, Verschlusszeit, Aggregometrie, partielle und aktivierte partielle Thrombinzeit) erhoben. Die Erhebung der Daten erfolgte präoperativ vor der ersten Schmerzmittelgabe, vier und 72 Stunden nach der ersten Schmerzmittelgabe.

Die kapilläre Blutungszeit ist unabhängig vom verabreichten Medikament bei vorbehandelten Tieren statistisch signifikant verlängert. Bei den Tieren, die nicht vorbehandelt waren, verlängert sich die kapilläre Blutungszeit postoperativ ebenfalls statistisch signifikant. Allerdings lagen alle gemessenen Blutungszeiten im vom Hersteller angegebenen Referenzbereich. Mit Carprofen bzw. Meloxicam vorbehandelte Tiere zeigen eine signifikant vermehrte intraoperative Blutungsneigung. Diese erforderte jedoch in keinem der Fälle eine therapeutische Intervention. Mit Ausnahme der Aggregometrie nach Born konnte labordiagnostisch keine signifikante Hemmung der thrombozytären Aggregationsfähigkeit durch Carprofen bzw. Meloxicam nachgewiesen werden. Eine Behandlung mit Carprofen bzw. Meloxicam führte nicht zu einem vermehrten Auftreten von Hämatomen oder

---

Nachblutungen im postoperativen Zeitraum. Durch Metamizol kam es zu keiner Beeinflussung der primären Hämostase.

Die vorliegende Studie zeigt, dass sowohl bei Carprofen als auch bei Meloxicam klinisch eine Hemmung der primären Hämostase nachgewiesen werden kann. Diese machte jedoch in keinem der Fälle weder intra- noch postoperativ ein therapeutisches Eingreifen notwendig. Sie ist somit klinisch ohne Relevanz. Eine Schmerztherapie mit nichtsteroidalen Antiphlogistika kann im perioperativen Zeitraum bei Hunden ohne schwere Allgemeinerkrankung sicher durchgeführt werden. Dies gilt sowohl für die unmittelbar präemptive Schmerzmittelgabe als auch für eine Dauertherapie mit Carprofen bzw. Meloxicam prä operationem. Bei Hunden mit klinischen oder anamnestischen Hinweisen auf eine Hämostasestörung muss eine strenge Indikationsstellung für NSAIDs beachtet und sowohl Nutzen als auch Risiken einer Behandlung mit dieser Wirkstoffgruppe gegeneinander abgewägt werden.



---

## 7 Summary

The aim of this randomised clinical study was to evaluate the effects of the non-steroidal antiinflammatory drugs Carprofen and Meloxicam on the perioperative bleeding tendency in dogs. A total of 76 dogs were included in the study.

Dogs that were pretreated either with Carprofen or with Meloxicam by the referring veterinarian received a preparation according to their pretreatment. Dogs that were not pretreated were randomized and received either Carprofen, Meloxicam, or Metamizol. The Carprofen dosage was 4 mg/kg bodyweight once daily, the Meloxicam dosage was 0.2 mg/kg bodyweight once preemptive, and on the following days 0.1 mg/kg bodyweight once daily. Metamizol was administered 50 mg/kg bodyweight three times a day.

Both clinical parameters (buccal mucosal bleeding time, intraoperative bleeding tendency, wound assessment) and laboratory parameters (hematocrit, platelet function parameters, closing time, aggregometry, prothrombine time, activated partial thrombine time) of primary hemostasis were evaluated. The parameters were evaluated preoperatively before the first administration of the analgesic, four and 72 hours after the first administration of the analgesic.

There was a statistically significant prolongation of the buccal mucosal bleeding time in pretreated dogs. Dogs that were not pretreated showed a significantly prolonged bleeding time after administration of Carprofen or Meloxicam respectively. However, all bleeding times were within reference range of the manufacturer. There was a significantly increased intraoperative bleeding tendency in pretreated dogs. Nevertheless, none of these dogs had to be specially treated because of this increased blood loss. Laboratory parameters failed to show a significantly decreased ability of platelet aggregation except for the Born aggregometry. Treatment with Carprofen or Meloxicam has no effect on the occurrence of postoperative hematoma or bleeding. Metamizol has no effect on primary hemostasis in dogs.

This study demonstrates that clinically both Carprofen and Meloxicam impede primary hemostasis. Nevertheless, there has never been the necessity to therapeutically intervene because of increased blood loss, and there was no effect on

---

postoperative hematoma or bleeding. The impediment of primary hemostasis seems to have no clinical relevance. Hence it follows that it is safe to use non-steroidal anti-inflammatory drugs as analgetics in the perioperative period. This is valid both for preemptive application and for long-term treatment with NSAIDs. In dogs where the anamnesis or clinical exam indicate to an impairment of hemostasis, a strict indication has to be taken into account. Both the risks and benefits of using this substance group therefore have to be considered.

## 8 Literaturverzeichnis

Abbate R, Gori AM, Pinto S, Attanasio M, Paniccia R, Coppo M, Castellani S, Giusti B, Boddi M, Neri Serneri GG (1990):  
Cyclooxygenase and lipoxygenase metabolite synthesis by polymorphonuclear neutrophils: in vitro effect of dipyrrone.  
Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 41: 89-93

Abbott FV, Hellemans KG (2000):  
Phenacetin, acetaminophen and dipyrrone: analgesic and rewarding effects.  
Behav Brain Res 112: 177-86

Aguirre-Banuelos P, Granados-Soto V (1999):  
Evidence for a peripheral mechanism of action for the potentiation of the antinociceptive effect of morphine by dipyrrone.  
J Pharmacol Toxicol Methods 42: 79-85

Akman H, Aksu F, Gultekin I, Ozbek H, Oral U, Doran F, Baysal F (1996):  
A possible central antinociceptive effect of dipyrrone in mice.  
Pharmacology 53: 71-8

Aley KO, Messing RO, Mochly-Rosen D, Levine JD (2000):  
Chronic hypersensitivity for inflammatory nociceptor sensitization mediated by the epsilon isoenzyme of protein kinase C.  
J Neurosci 20: 4680-5

Allen DG, Johnstone IB, Crane S (1985):  
Effects of aspirin and propranolol alone and in combination on hemostatic determinants in the healthy cat.  
Am J Vet Res 46: 660-3

---

Alshameeri RS, Mammen EF (1995):

Clinical experience with the Thrombostat 4000.

Semin Thromb Hemost 21: 1-10

Alves D, Duarte I (2002):

Involvement of ATP-sensitive K(+) channels in the peripheral antinociceptive effect induced by dipyrene.

Eur J Pharmacol 444: 47-52

Amezcuca JL, Parsons M, Moncada S (1978):

Unstable metabolites of arachidonic acid, aspirin and the formation of the hemostatic plug.

Thromb Res 13: 477-88

Amrein PC, Ellman L, Harris WH (1981):

Aspirin-induced prolongation of bleeding time and perioperative blood loss.

J Am Med Assoc 245: 1825-8

Armstrong SR, Roberts BK, Aronsohn M (2005):

Perioperative hypothermia.

J Vet Emerg Crit Care 15: 32-7

Ascalone V, Dal Bo L (1983):

Rapid and simple determination of carprofen in plasma by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection.

J Chromatogr 276: 230-6

Ayoub SS, Botting RM, Goorha S, Colville-Nash PR, Willoughby DA, Ballou LR (2004):  
Acetaminophen-induced hypothermia in mice is mediated by prostaglandin endoperoxide synthase 1 gene-derived protein.

Proc Natl Acad Sci 101: 11165-9

Babson SR, Babson MS, Babson AL (1978):

Development and evaluation of a disposable device for performing simultaneous duplicate bleeding time determinations.

Am J Clin Pathol 70: 406-8

Baddeley DT, Saunders FM, Ollerenshaw L, Edwards CM (1996):

Clot formation and gelatin-based plasma substitutes.

Lancet 347: 1763

Ballou LR, Botting RM, Goorha S, Zhang J, Vane JR (2000):

Nociception in cyclooxygenase isoenzyme-deficient mice.

Proc Natl Acad Sci 97: 10272-6

Bang NU, Tessler SS, Heidenreich RO (1982):

Effects of moxalactam on blood coagulation and platelet function.

Rev Infect Dis 4: S546-54

Barroso-Aranda J, Zweifach BW, Mathison JC, Schmid-Schönbein GW (1995):

Neutrophil activation, tumor necrosis factor, and survival after endotoxic and hemorrhagic shock.

J Cardiovasc Pharmacol 25 Suppl 2: S23-9

---

Baxter GM, Moore JN (1987):

Effect of aspirin on ex vivo generation of thromboxane in healthy horses.

Am J Vet Res 48: 13-6

Bergmann HM, Nolte I, Kramer S (2005):

Effects of preoperative administration of carprofen on renal function and hemostasis in dogs undergoing surgery for fracture repair.

Am J Vet Res 66: 1356-63

Berrouschot J, Schwetlick B, von Twickel G, Fischer C, Uhlemann H, Siegemund T, Siegemund A, Roessler A (2006):

Aspirin resistance in secondary stroke prevention.

Acta Neurol Scand 113: 31-5

Bhattacharyya DK, Lecomte M, Rieke CJ, Garavito RM, Smith WL (1996):

Involvement of Arginine 120, Glutamate 524, and Tyrosine 355 in the binding of arachidonate and 2-Phenylpropionic acid inhibitors to the cyclooxygenase active site of ovine prostaglandin endoperoxide H synthase-1.

J Biol Chem 271: 2179-84

Blaicher AM, Landsteiner HT, Zwerina J, Leitgeb U, Volf I, Hoerauf K (2004):

Effect of non-selective, non-steroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 selective inhibitors on the PFA-100 closure time.

Anaesthesia 59: 1100-3

Blanco M, Rodríguez-Yáñez MR, Sobrino T, Leira R, Castillo J (2005):

Platelets, inflammation, and atherothrombotic neurovascular disease: The role of endothelial dysfunction.

Cerebrovasc Dis 20: 32-9

Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH (2005):

Metacam<sup>®</sup> Dossier. Wissenschaftliche Basisinformation.

Ingelheim am Rhein

Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, Day R, Ferraz MB, Hawkey CJ, Hochberg MC, Kvien TK, Schnitzer TJ, Weaver A (2005):

Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis.

N Engl J Med 343: 1520-8

Booth NH, McDonald LE (Hrsg.) (1988):

Veterinary pharmacology and therapeutics. 6th ed. ed. Iowa: Iowa State Press

A Blackwell Publishing Co 1988

Born GV (1962):

Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal.

Nature 194: 927-9

Bozzo J, Escolar G, Hernández MR, Galán AM, Ordinas A (2001):

Prohemorrhagic potential of dipyron, ibuprofen, Ketorolac, and aspirin:

Mechanisms associated with blood flow and erythrocyte deformability.

J Cardiovasc Pharmacol 38: 183-90

Brack A, Rittner HL, Schäfer M (2004):

Nichtopioidanalgetika zur perioperativen Schmerztherapie.

Anaesthesist 53: 263-80

---

Brainard BM, Meredith CP, Callan MB, Budsberg SC, Shofer FS, Driessen B, Otto CM (2007):  
Changes in platelet function, hemostasis, and prostaglandin expression after treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs with various cyclooxygenase selectivities in dogs.  
Am J Vet Res 68: 251-7

Brassard JA, Meyers KM (1991):  
Evaluation of the buccal bleeding time and platelet glass bead retention as assays of hemostasis in the dog: The effects of acetylsalicylic acid, warfarin and von Willebrand factor deficiency.  
Thromb Haemost 65: 191-5

Breddin HK (2005):  
Can platelet aggregometry be standardized?  
Platelets 16: 151-8

Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, Lines C, Riddell R, Morton D, Lanas A, Konstam MA, Baron JA (2005):  
Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial.  
N Engl J Med 352: 1092-102

Brideau C, van Staden C, Chan CC (2001):  
In vitro effects of cyclooxygenase inhibitors in whole blood of horses, dogs, and cats.  
Am J Vet Res 62: 1755-60



Brooks M, Dodds WJ, Raymond SL (1992):

Epidemiologic features of von Willebrand's disease in Doberman Pinschers, Scottish Terriers, and Shetland Sheepdogs: 260 cases (1984-1988).

J Am Vet Med Assoc 200: 1123-7

Brooks M, Catalfamo J (1993):

Buccal mucosal bleeding time is prolonged in canine models of primary hemostatic disorders.

Thromb Haemost 70: 777-80

Brooks M, Raymond S, Catalfamo J (1996a):

Severe, recessive von Willebrand's disease in German Wirehaired Pointers.

J Am Vet Med Assoc 209: 926-9

Brooks M, Raymond S, Catalfamo J (1996b):

Plasma von Willebrand factor antigen concentration as a predictor of von Willebrand's disease status in German Wirehaired Pointers.

J Am Vet Med Assoc 209: 930-3

Brown CH, Natelson EA, Bradshaw MW, Williams TW, Alfrey CP (1974):

The hemostatic defect produced by carbenicillin.

New Engl J Med 291: 265-70

Brummitt DR, Barker HF (2000):

The determination of a reference range for new platelet parameters produced by the Bayer ADVIA<sup>TM</sup>120 full blood count analyser.

Clin Lab Haem 22: 103-7

---

Brune K (1988):

The pharmacological profile of non-opioid (OTC) analgesics: aspirin, paracetamol (acetaminophen), ibuprofen, and phenazones.

Agents Actions Suppl 25: 9-19

Brune K, Beck WS, Geisslinger G, Menzel-Soglowek S, Peskar BM,

Peskar BA (1991):

Aspirin-like drugs may block pain independently of prostaglandin synthesis inhibition.

Experientia 47: 257-61

Brune K, Peskar BA (1985):

Modulation by drugs of leukotriene and prostaglandin production from mouse peritoneal macrophages.

Int J Tissue React 7: 97-103

Brüx A, Girbes AR, Polderman KH (2005):

Kontrollierte milde und moderate Hypothermie.

Anaesthesist 54: 225-44

Bunker JP, Goldstein R (1958):

Coagulation during hypothermia in man.

Proc Soc Exp Biol Med 97: 199-202

Burroughs SF, Johnson GJ (1993):

Beta-lactam antibiotica inhibit agonist-stimulated platelet calcium influx.

Thromb Haemost 69: 503-8

- Busch U, Schmid J, Heinzel G, Schmaus H, Baierl J, Huber C, Roth W (1998):  
Pharmacokinetics of meloxicam in animals and the relevance to humans.  
*Am Soc Pharmacol Exp Ther* 26: 576-84
- Cambridge H, Lees P, Hooke RE, Russell CS (1991):  
Antithrombotic actions of aspirin in the horse.  
*Equine Vet J* 23: 123-7
- Campos C, de Gregorio R, Garcia-Nieto R, Gago F, Ortiz P, Alemany S (1999):  
Regulation of cyclooxygenase activity by metamizol.  
*Eur J Pharmacol* 378: 339-47
- Carlsson KH, Helmreich J, Jurna I (1986):  
Activation of inhibition from the periaqueductal grey matter mediates central  
analgesic effect of metamizol (dipyrone).  
*Pain* 27: 373-90
- Carroll GL, Howe LB, Peterson KD (2005):  
Analgesic efficacy of preoperative administration of meloxicam or butorphanol in  
onychectomized cats.  
*J Am Vet Med Assoc* 226: 913-9
- Catella-Lawson F, McAdam B, Morrison BW, Kapoor S, Kujubu D, Antes L, Lasseter  
KC, Quan H, Gertz BJ, Fitzgerald GA (1999):  
Effects of specific inhibition of cyclooxygenase-2 on sodium balance,  
hemodynamics, and vasoactive eicosanoids.  
*J Pharm Exp Ther* 289: 735-41

- 
- Cattaneo M, Lecchi A, Agati B, Lombardi R, Zighetti ML (1999):  
Evaluation of platelet function with the PFA-100 system in patients with congenital defects of platelet secretion.  
Thromb Res 96: 213-7
- Caulkett N, Read M, Fowler D, Waldner C (2003):  
A comparison of the analgesic effects of butorphanol with those of meloxicam after elective ovariohysterectomy in dogs.  
Can Vet J 44: 565-70
- Chambers JP, Waterman AE, Livingston A (1995):  
The effects of opioid and alpha 2 adrenergic blockade on non-steroidal anti-inflammatory drug analgesia in sheep.  
J Vet Pharmacol Ther 18: 161-6
- Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KLT, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, Simmons DL (2002):  
COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/ antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression.  
Proc Natl Acad Sci 99: 13926-31
- Chang Y, Chen TL, Wu GJ, Hsiao G, Shen MY, Lin KH, Chou DS, Lin CH, Sheu JR (2004):  
Mechanisms involved in the antiplatelet activity of ketamine in human platelets.  
J Biomed Sci 11: 764-72
- Chapman ES, Sorette M, Hetherington E, Zelmanovic D, Kling G, Dugailliez J, Pujol-Moix N, Okrongly D (2003):  
A rapid, automated flow cytometric method to measure activated degranulated platelets by density determination.  
Thromb Haemost 89: 1004-15

Chen X, Tanner K, Levine JD (1999):

Mechanical sensitization of cutaneous C-fiber nociceptors by prostaglandin E2 in the rat.

Neurosci Let 267: 105-8

Clark TP, Chieffo C, Huhn JC, Nimz EL, Wang C, Boy MG (2003):

The steady-state pharmacokinetics and bioequivalence of carprofen administered orally and subcutaneously in dogs.

J Vet Pharm Ther 26: 187-92

Copeland RA, Williams JM, Giannaras J, Nurnberg S, Covington M, Pinto D, Pick S, Trzaskos JM (1994):

Mechanism of selective inhibition of the inducible isoform of prostaglandin G/H synthase.

Proc Natl Acad Sci 91: 11202-6

Cronberg S, Wallmark E, Söderberg I (1984):

Effect on platelet aggregation of oral administration of 10 non-steroidal analgesics to humans.

Scand J Haematol 33: 155-9

Cross AR, Budsberg SC, Keefe TJ (1997):

Kinetic gait analysis assessment of meloxicam efficacy in a sodium urate-induced synovitis model in dogs.

Am J Vet Res 58: 626-31

De Jonge E, Levi M, Berends F, van der Ende AE, ten Cate JW, Stoutenbeek CP (1998):

Impaired haemostasis by intravenous administration of a gelatin-based plasma expander in human subjects.

Thromb Haemost 79: 286-90

---

De Meijer A, Vollaard H, De Metz M, Verbruggen B, Thomas C, Novakowa I (1999):  
Meloxicam, 15 mg/day, spares platelet function in healthy volunteers.  
Clin Pharm Ther 66: 425-30

Dempfle C-E (2005):  
Perioperative Gerinnungsdiagnostik.  
Anaesthesist 54: 167-77

Deneuche AJ, Dufayet C, Goby L, Fayolle P, Desbois C (2004):  
Analgesic comparison of meloxicam or ketoprofen for orthopedic surgery in  
dogs.  
Vet Surg 33: 650-60

De Rossi LW, Horn NA, Hecker KE, Robitzsch T, Hutschenreuter G,  
Rossaint R (2002):  
Effect of halothane and isoflurane on binding of ADP- and TRAP-6-activated  
platelets to leucocytes in whole blood.  
Anesthesiology 96: 117-24

Detwiler TC, Charo IF, Feinman RD (1978):  
Evidence that calcium regulates platelet function.  
Thromb Haemost 40: 207-11

DeWitt DL, Smith WL (1988):  
Primary structure of prostaglandin G/H synthase from sheep vesicular gland  
determined from the complementary DNA sequence.  
Proc Natl Acad Sci 85: 1412-6

Di Rosa M, Papadimitriou JM, Willoughby D (1971):

A histopathological and pharmacological analysis of the mode of action of non-steroidal anti-inflammatory drugs.

J Pathol 105: 239-56

Djaldetti M, Gilgal R, Creter D, Zahavi I (1988):

The in vitro effect of pirprofen on the surface ultrastructure and function of human platelets.

Blut 56: 165-9

Dodds WJ (1984):

Von Willebrand's disease in dogs.

Mod Vet Pract 65:681-6

Dogan IV, Ovali E, Eti Z, Yayci A, Gögüs FY (1999):

The in vitro effects of isoflurane, sevoflurane, and propofol on platelet aggregation.

Anesth Analg 88: 432-6

Duke WW (1910):

The relation of blood platelets to hemorrhagic disease: Description of a method for determining the bleeding time and coagulation time and report of three cases of hemorrhagic disease relieved by transfusion.

J Am Med Assoc 55: 1185-92

Egli G, Zollinger A, Seifert B, Popovic D, Pasch T, Spahn DR (1997):

Effect of progressive haemodilution with hydroxyethyl starch, gelatin and albumin on blood coagulation.

Br J Anaesth 78: 684-9

---

Elhakim M, Fathy A, Amine E, Saeed A, Mekawy M (2000):

Effect of i.v. tenoxicam during caesarean delivery on platelet activity.

Acta Anaesth Scand 44: 555-9

EMEA (2005):

Anhang II: Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung der EMEA für die Änderung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Celecoxib.

[www.emea.eu.int/pdfs/human/referral/celecoxibnew/Celecoxib-H-A-31-632-Annexes-de.pdf](http://www.emea.eu.int/pdfs/human/referral/celecoxibnew/Celecoxib-H-A-31-632-Annexes-de.pdf)

letzter Zugriff: 14. Oktober 2007

Engel C, Lund B, Kristensen SS, Axel C, Nielsen JB (1989):

Indomethacin as an analgesic after hysterectomy.

Acta Anaesth Scand 33: 498-501

Erhardt W, Henke J, Lendl C (2002):

Narkosenotfälle.

1. Auflage, Enke, Stuttgart

Erhardt W, Henke J, Kroker R (2004):

Allgemeinanästhetika.

In: Erhardt W, Henke J, Haberstroh J (Hrsg.): Anästhesie & Analgesie beim Klein- und Heimtier sowie bei Vögeln, Reptilien, Amphibien und Fischen.

1. Auflage, Schattauer Verlag, Stuttgart: 16-87

Esmon CT (2005):

Coagulation inhibitors in inflammation.

Biochem Soc Trans 33: 401-5



- Evans PA, Heptinstall S, Crowhurst EC, Davies T, Glenn JR, Madira W, Davidson SJ, Burman JF, Hoskinson J, Stray CM (2003):  
Prospective double-blind randomised study of the effects of four intravenous fluids on platelet function and hemostasis in elective hip surgery.  
J Thromb Haemost 1: 2140-8
- Ferraris VA, Swanson E (1983):  
Aspirin usage and perioperative blood loss in patients undergoing unexpected operations.  
Surg Gyn Obst 156: 439-42
- Ferraris VA, Ferraris SP, Joseph O, Wehner P, Mentzer RM (2002):  
Aspirin and postoperative bleeding after coronary artery bypass grafting.  
Ann Surg 235: 820-7
- Ferreira SH, Moncada S, Vane JR (1973):  
Prostaglandins and the mechanism of analgesia produced by aspirin-like drugs.  
Br J Pharm 49: 86-97
- FitzGerald GA, Oates JA, Hawiger J, Maas RL, Roberts LJ II, Lawson JA, Brash AR (1983):  
Endogenous biosynthesis of prostacyclin and thromboxane and platelet function during chronic administration of aspirin in man.  
J Clin Invest 71: 676-88
- Fletcher C, Pearson C, Choi SC, Duma RJ, Evans HJ, Qureshi GD (1986):  
In vitro comparison of antiplatelet effects of  $\beta$ -lactam penicillins.  
J Lab Clin Med 108: 217-23

---

Fletcher BS, Kujubu DA, Perrin DM, Herschman HR (1992):

Structure of the mitogen-inducible TIS10 gene and demonstration that the TIS10-encoded protein is a functional prostaglandin G/H synthase.

J Biol Chem 267: 4338-44

Fornells J, Grau E, Montserrat S, Munoz R, Lopez M, Fontcuberta J, Felez J (1990):

Bleeding diathesis associated with beta-lactam antibiotics.

Eur J Haematol 45: 272-3

Forrest JB, Camu F, Greer IA, Kehlet H, Abdalla M, Bonnet F, Ebrahim S, Escolar G,

Jage J, Pocock S, Velo G, Langman MJ, Bianchi Porro G, Samama MM,

Heitlinger E (2002):

Ketorolac, diclofenac, and ketoprofen are equally safe for pain relief after major surgery.

Br J Anaesth 88: 227-33

Forsythe LT, Willis SE (1989):

Evaluating oral mucosal bleeding times in healthy dogs using a spring-loaded device.

Can Vet J 30: 344-5

Forsyth SF, Guilford WG, Pfeiffer DU (2000):

Effect of NSAID administration on creatinine clearance in healthy dogs undergoing anesthesia and surgery.

J Small Anim Pract 41: 547-50

Fox SM, Johnston SA (1997):

Use of carprofen for the treatment of pain and inflammation in dogs.

J Am Vet Med Assoc 210: 1493-8

- Frelinger III AL, Furman MI, Barnard MR, Krueger LA, Dae MW, Michelson AD (2003):  
Combined effects of mild hypothermia and glycoprotein IIb/IIIa antagonists on platelet-platelet and leukocyte-platelet aggregation.  
Am J Cardiol 92: 1099-101
- Fressinaud EA, Veyradier A, Sigaud M, Boyer-Neumann C, Le Boterff C, Meyer D (1999):  
Therapeutic monitoring of von Willebrand disease: interest and limits of a platelet function analyzer at high shear rates.  
Br J Haematol 106: 777-783
- Frölich JC, Rupp WA, Zapf RM, Badian MJ (1986):  
The effects of metamizol on prostaglandin synthesis in man.  
Agents Actions Suppl 19: 155-66
- Fröhlich JC, Stichtenoth DO (1996):  
NSAID: can renal side effects be avoided?  
In: Vane JR, Botting JH, Botting RM (Hrsg.): Improved non-steroid anti-inflammatory drugs- COX-2 enzyme inhibitors. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht: 203-28
- Frölich JC (1997):  
A classification of NSAIDs according to the relative inhibition of cyclooxygenase isoenzymes.  
TiPS 18: 30-4
- Fu J-Y, Masferrer JL, Seibert K, Raz A, Needleman P (1990):  
The induction and suppression of prostaglandin H<sub>2</sub> synthase (cyclooxygenase) in human monocytes.  
J Biol Chem 265: 16737-40

---

Funk CD (2001):

Prostaglandins and leukotrienes: Advances in eicosanoid biology.

Science 294: 1871-4

Funk CD, FitzGerald GA (1991):

Eicosanoid forming enzyme mRNA in human tissues.

J Biol Chem 266: 12508-13

Furst DE (1999):

Pharmacology and efficacy of cyclooxygenase (COX) inhibitors.

Am J Med 107: 18S-26S

Fyman PN, Triner L, Schranz H, Hartung J, Casthely PA, Abrams LM, Keaney AE,

Cottrell JE (1984):

Effect of volatile anaesthetics and nitrous oxide-fentanyl anaesthesia on bleeding time.

Br J Anaesth 56: 1197-1200

Galbraith EA, McKellar QA (1991):

Pharmacokinetics and pharmacodynamics of piroxicam in dogs.

Vet Rec 128: 561-5

Gawaz MP (1999):

Thrombozyten und primäre Hämostase.

In: Gawaz MP (Hrsg.): Das Blutplättchen. Verlag Thieme, Stuttgart: 4-24

Gawaz M, Langer H, May AE (2005):

Platelets in inflammation and atherogenesis.

J Clin Invest 115: 3378-84

Gaynor BJ, Constantine JW (1979):

The effect of piroxicam on platelet aggregation.

Experientia 35: 797-8

Genua MI, Giraldez J, Rocha E, Monge A (1980):

Effects of antibiotics on platelet functions in human plasma in vitro and dog plasma in vivo.

J Pharm Sci 69: 1282-4

Germany A, Gonzalez P, Contreras E (1996):

Possible role of nitric oxide in the antinociceptive action of intraventricular bradykinin in mice.

Eur J Pharmacol 310: 123-7

Gibbs NM (1991):

The effect of anaesthetic agents on platelet function.

Anaesth Intens Care 19: 495-520

Gierse JK, McDonald JJ, Hauser SD, Rangwala SH, Koboldt CM, Seibert K (1996):

A single amino acid difference between cyclooxygenase-1 (COX-1) and -2 (COX-2) reverses the selectivity of COX-2 specific inhibitors.

J Biol Chem 271: 15810-4

Glusa E, Markwardt F (1981):

Influence of clonidin-like hypotensive drugs on adrenergic platelet reactions.

Biochem Pharmacol 30: 1359-60

---

Grauer GF, Rose BJ, Toolan L, Thrall MA, Colgan SP (1992):

Effects of low-dose aspirin and specific thromboxane synthase inhibition on whole blood platelet aggregation and adenosine triphosphate secretion in healthy dogs.

Am J Vet Res 53: 1631-5

Grisneaux E, Pibarot P, Dupuis J, Blais D (1999):

Comparison of ketoprofen and carprofen administered prior to orthopedic surgery for control of postoperative pain in dogs.

J Am Vet Med Assoc 215: 1105-10

Gum PA, Kottke-Marchand K, Poggio ED, Gum H, Welsh PA, Brooks L, Sapp SK, Topol EJ (2001):

Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease.

Am J Cardiol 88: 230-5

Hagedorn H-W, Böck M, Schulz R (1992):

Azetylsalizylsäure und Blutgerinnung beim Pferd.

Dtsch Tierärztl Wochenschr 99: 410-2

Hamberg M, Svensson J, Samuelsson B (1975):

Thromboxanes: A new group of biologically active compounds derived from prostaglandin endoperoxides.

Proc Natl Acad Sci 72: 2994-8

Harker LA, Slichter SJ (1972):

The bleeding time as a screening test for the evaluation of platelet function.

New Engl J Med 287: 155-9

Hart S, Deniz A, Sommer B, Kietzmann M, Nolte I (1995):

Wirkung von Acetylsalicylsäure auf Thrombozytenaggregation und kapilläre Blutungszeit bei gesunden Katzen.

Dtsch Tierärztl Wochenschr 102: 476-80

Haskins SC (1992):

Die Überwachung des anästhesierten Patienten.

In: Paddleford RR, Erhardt W (Hrsg.): Anästhesie bei Kleintieren.

1. Auflage, Schattauer Verlag, Stuttgart: 155-88

Heath ML (1996):

Clot formation and gelatin-based plasma substitutes.

Lancet 347: 1336

Heath MF, Evans RJ, Poole AW, Hayes LJ, McEvoy RJ, Littler RM (1994):

The effects of aspirin and paracetamol on the aggregation of equine blood platelets.

J Vet Pharm Ther 17: 374-8

Hegi TR, Bombeli T, Seifert B, Baumann PC, Haller U, Zalunardo MP, Pasch T, Spahn DR (2004):

Effect of rofecoxib on platelet aggregation and blood loss in gynaecological and breast surgery compared with diclofenac.

Br J Anaesth 92: 523-31

Heilman E, Friese P, Anderson S (1993):

Biotinylated platelets: a new approach to the measurement of platelet lifespan.

Br J Haematol 85: 729-35

- 
- Heilman EJ, Kundu SK, Sio R, Garcia C, Gomez R, Christie DJ (1997):  
Comparison of four commercial citrate blood collection systems for platelet  
function analysis by the PFA-100™ system.  
Thromb Res 87: 159-64
- Hellebrekers LJ (2001):  
Schmerz bei Tieren.  
In: Hellebrekers LJ (Hrsg.): Schmerz und Schmerztherapie beim Tier. Verlag  
Schlütersche GmbH & Co. KG, Hannover: 11-4
- Henderson AJ, Hackett IJ, Ganz H, Justus C (1994):  
Klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit von Metacam®.  
Prakt Tierarzt 3: 179-89
- Henke J, Erhardt W (2001):  
Schmerzmanagement bei Klein- und Heimtieren.  
Enke Verlag, Stuttgart: 1-6
- Hennan JK, Huang J, Barrett TD, Driscoll EM, Willens DE, Park AM, Crofford LJ,  
Lucchesi BR (2001):  
Effects of selective cyclooxygenase-2 inhibition on vascular responses and  
thrombosis in canine coronary arteries.  
Circulation 104: 820-5
- Hernandez N, Vanegas H (2001):  
Antinociception induced by PAG-microinjected dipyron (metamizol) in rats:  
involvement of spinal endogenous opioids.  
Brain Res 896: 175-8



Hickford FH, Barr SC, Erb HN (2001):

Effect of carprofen on hemostatic variables in dogs.

Am J Vet Res 62: 1642-6

Hines R, Barash PG (1989):

Infusion of sodium nitroprusside induces platelet dysfunction in vitro.

Anesthesiology 70: 611-5

Hinz B, Brune K (2002):

Pharmakologie: Analgetika.

In: Beck H, Martin E, Motsch J, Schulte am Esch J (Hrsg.): Schmerztherapie.

Thieme Verlag, Stuttgart, New York: 103-21

Hirakata H, Ushikubi F, Narumiya S, Hatano Y, Nakamura K, Mori K (1995):

The effect of inhaled anesthetics on the platelet aggregation and the ligand-binding affinity of the platelet thromboxane A<sub>2</sub> receptor.

Anesth Analg 81: 114-8

Hirakata H, Ushikubi F, Toda H, Nakamura K, Sai S, Urabe N, Hatano Y,

Narumiya S, Mori K (1996):

Sevoflurane inhibits human platelet aggregation and thromboxan A sub 2 formation, possibly by suppression of cyclooxygenase activity.

Anesthesiology 85: 1447-53

Hjelmdahl P, Larsson PT, Wallen NH (1991):

Effects of stress and beta-blockade on platelet function.

Circulation 84: VI44-61

- 
- Hofer CK, Worn M, Tavakoli R, Sander L, Maloigne M, Klaghofer R, Zollinger A (2005):  
Influence of body core temperature on blood loss and transfusion requirements during off-pump coronary artery bypass grafting: A comparison of 3 warming systems.  
J Thorac Cardiovasc Surg 129: 838-34
- Holmberg L, Nilsson IM (1992):  
Von Willebrand´s disease.  
Eur J Haematol 48: 127-41
- Hong TT, Huang J, Barrett TD, Lucchesi BR (2008):  
Effects of cyclooxygenase inhibition on canine coronary artery blood flow and thrombosis.  
Am J Physiol Heart Circ Physiol 294: H145-55
- Horn NA, Hecker KE, Bongers B, Baumert HJ, Reyle-Hahn SM, Rossaint R (2001):  
Coagulation assessment in healthy pigs undergoing single xenon anaesthesia and combinations with isoflurane and sevoflurane.  
Acta Anaesth Scand 45:634-8
- Horn NA, de Rossi L, Robitzsch T, Hecker KE, Hutschenreuter G, Rossaint R (2003):  
The effects of sevoflurane and desflurane in vitro on platelet-leucocyte adhesion in whole blood.  
Anaesthesia 58: 312-9
- Illes P, Allgaier C (2001):  
Schmerztherapie.  
In: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.  
Urban & Fischer Verlag, München: 241-252

Innerhofer P, Fries D, Margreiter J, Klingler A, Kühbacher G, Wachter B, Oswald E, Salner E, Frischhut B, Schobersberger W (2002):

The effects of perioperatively administered colloids and Crystalloids on primary platelet-mediated hemostasis and clot formation.

Anesth Analg 95: 858-65

Ivy AC, Nelson D, Bucher G (1941):

The standardization of certain factors in the cutaneous „venostasis“ bleeding time technique.

J Lab Clin Med 26: 1812-22

Jackson ML, Searcy GP, Olexson DW (1985):

The effect of oral phenylbutazone on whole blood platelet aggregation in the dog.

Can J Comp Med 49: 271-7

Jamnicky M, Zollinger A, Seifert B, Popovic D, Pasch T, Spahn DR (1998):

Compromised blood coagulation: an in vitro comparison of hydroxyethyl starch 130/0.4 and hydroxyethyl starch 200/0.5 using thrombelastography.

Anesth Analg 87: 989-93

Janvrin SB, Davies G, Greenhalgh RM (1980):

Postoperative deep vein thrombosis caused by intravenous fluids during surgery.

Br J Surg 67: 690-3

Jergens AE, Turrentine MA, Kraus KH, Johnson GS (1987):

Buccal mucosa bleeding times of healthy dogs and of dogs in various pathologic states, including thrombocytopenia, uremia, and von Willebrand's disease.

Am J Vet Res 48: 1337-42

---

Johnston SA, Fox SM (1997):

Mechanisms of action of anti-inflammatory medications used for the treatment of osteoarthritis.

J Am Vet Med Assoc 210: 1486-92

Jones DA, Carlton DP, McIntyre TM, Zimmerman GA, Prescott SM (1993):

Molecular cloning of human prostaglandin endoperoxide synthase typ II and demonstration of expression in response to cytokines.

J Biol Chem 268: 9049-54

Jones CJ, Budsberg SC (2000):

Physiologic characteristics and clinical importance of the cyclooxygenase isoforms in dogs and cats.

J Am Vet Med Assoc 217: 721-9

Jones CJ, Streppa HK, Harmon BG, Budsberg SC (2002):

In vivo effects of meloxicam and aspirin on blood, gastric mucosal, and synovial fluid prostanoid synthesis in dogs.

Am J Vet Res 63: 1527-31

Judson DG, Barton M (1981):

Effect of aspirin on hemostasis in the horse.

Res Vet Sci 30: 241-2

Julius D, Basbaum AI (2001):

Molecular mechanisms of nociception.

Nature 413: 203-10

Jurna I, Helmreich J (1986):

The effect of metamizol on the activity in the motor and sensory part of the nociceptive system in the rat spinal cord.

Agents Actions Suppl 19: 119-24

Kaplan H, Edelson H, Korchak H, Given W, Abramson S, Weissman G (1984):

Effects of non-steroidal anti-inflammatory agents on human neutrophil functions in vitro and in vivo.

Biochem Pharmacol 33: 371-8

Kay-Mugford T (1999):

Effects of some veterinary NSAIDs on canine monocyte cell lines.

In: Recent advances in non-steroidal anti-inflammatory therapy in small animals, Paris. 23-4

Kay-Mugford P, Benn SJ, LaMarre J, Conlon P (2000):

In vitro effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on cyclooxygenase activity in dogs.

Am J Vet Res 61: 802-10

Kazakos GM, Papazoglou LG, Rallis T, Tsimopoulos G, Adamama-Moraitou K, Tea A. (2005):

Effects of meloxicam on the haemostatic profile of dogs undergoing orthopaedic surgery.

Vet Rec 157: 444-6

Keidel AH (2001):

Methodische und klinische Untersuchungen mit dem Plättchenfunktionsanalysengerät PFA-100 beim Hund.

Inaugural-Dissertation, Tierärztliche Hochschule Hannover.

---

Kis B, Snipes JA, Busija BW (2005):

Acetaminophen and the COX-3 puzzle: Sorting out facts, fictions and uncertainties.

J Pharm Exp Ther 315:1-7

Knijff-Dutmer EA, Kalsbeek-Batenburg EM, Koerts J, van de Laar MA (2002):

Platelet function is inhibited by non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs but not by cyclooxygenase-2-selective inhibitors in patients with rheumatoid arthritis.

Rheumatology 41: 458-61

Köhler M, Rathgeber J (1999):

Die Hämostase: Physiologie und Diagnostik.

Anästhesiologie & Intensivmedizin 11: 766-770

Kopp KJ, Moore JN, Byars TD, Brooks P (1985):

Template bleeding time and thromboxane generation in the horse: Effects of three non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Equine Vet J 17: 322-4

Korbut R, Moncada S (1978):

Prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) and thromboxane A<sub>2</sub> interaction in vivo. Regulation by aspirin and relationship with anti-thrombotic therapy.

Thromb Res 13: 489-500

Kornecki E, Ehrlich YH, Lenox RH (1984):

Platelet-activating factor-induced aggregation of human platelets specifically inhibited by triazolobenzodiazepines.

Science 226: 1454-6

Kretschmer V, Weippert-Kretschmer M (1999):

Desmopressin bei Thrombozytenfunktionsstörung: Nachweis des Therapieeffektes mit dem Platelet Function Analyser PFA-100.  
Anästhesiologie & Intensivmedizin 7/8: 555-62

Kroll MH, Harris TS, Moake JL, Handin RI, Schafer AI (1991):

Von Willebrand factor binding to platelet GpIb initiates signals for platelet activation.  
J Clin Invest 88: 1568-73

Kujubu DA, Fletcher BS, Varnum BC, Lim RW, Herschman HR (1991):

TIS10, a phorbol ester tumor promoter-inducible mRNA from swiss 3T3 cells, encodes a novel prostaglandin synthase/cyclooxygenase homologue.  
J Biol Chem 266: 12866-72

Kundu SK, Heilmann EJ, Sio R, Garcia C, Davidson RM, Ostgaard RS (1995):

Description of an in vitro platelet function analyser-PFA-100.  
Semin Thromb Hemost 21: 106-12

Kunicka JE, Fischer G, Murphy J, Zelmanovic D (2000):

Improved platelet counting using two-dimensional laser light scatter.  
Am J Clin Pathol 114: 283-9

Kurumbail RG, Stevens AM, Gierse JK, McDonald JJ, Stegeman RA, Pak JY,

Gildehaus D, Miyashiro JM, Penning TD, Seibert K, Isakson PC, Stallings WC (1996):

Structural basis for selective inhibition of cyclooxygenase-2 by anti-inflammatory agents.  
Nature 384: 644-8

---

Lanz R, Peskar BA, Brune K (1986):

The effects of acidic and nonacidic pyrazoles on arachidonic acid metabolism in mouse peritoneal macrophages.

Agents Actions Suppl 19: 125-35

Lascelles BD, Cripps P, Mirchandani S, Waterman AE (1995):

Carprofen as an analgesic for postoperative pain in cats: Dose titration and assessment of efficacy in comparison to pethidine hydrochloride.

J Small Anim Pract 36: 535-41

Leece EA, Brearley JC, Harding EF (2005):

Comparison of carprofen and meloxicam for 72 hours following ovariohysterectomy in dogs.

Vet Anaesth Analg 32: 184-92

Lees P, Ewins CP, Taylor JB, Sedgwick AD (1987):

Serum thromboxane in the horse and its inhibition by aspirin, phenylbutazone and flunixin.

Br Vet J 143: 462-76

Leese PT, Hubbart RC, Karim A, Isakson PC, Yu SS, Geis GS (2000):

Effects of celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor, on platelet function in healthy adults: A randomized, controlled trial.

J Clin Pharmacol 40: 124-32

Lemke KA, Runyon CL, Horney BS (2002):

Effects of preoperative administration of ketoprofen on whole blood platelet aggregation, buccal mucosal bleeding time, and hematologic indices in dogs undergoing elective ovariohysterectomy.

J Am Vet Med Assoc 220: 1818-22



Libby P, Simon DI (2001):

Inflammation and thrombosis: The clot thickens.

Circulation 103:1718-20

Lind SE (1991):

The bleeding time does not predict surgical bleeding.

Blood 77: 2547-52

Littlewood JD (1999):

Diseases of blood and blood-forming organs.

In: Dunn J (Hrsg.): Textbook of Small Animal Medicine. W.B. Saunders Verlag,

London, 1. Auflage: 765-819

Löffler G (1997):

Stoffwechsel der Lipide.

In: Löffler G, Petrides PE (1997): Biochemie und Pathobiochemie. 6. Auflage,

Springer Verlag, Berlin: 425-81

Löscher W (1999):

Schwache Analgetika.

In: Löscher W, Ungemach FR, Kroker R (1999): Pharmakotherapie bei Haus-

und Nutztieren. 4. Auflage, Parey Verlag, Berlin: 104-8

Luna SP, Basilio AC, Steagall PV, Machado LP, Moutinho FQ, Takahira RK,

Brandao CV (2007):

Evaluation of adverse effects of long-term oral administration of carprofen, etodolac, flunixin meglumine, ketoprofen, and meloxicam in dogs.

Am J Vet Res 68: 258-64

---

Lutze G, Kropf S (2004):

In-vitro-Blutungszeit am PFA-100®.

J Lab Med 28: 463-9

Macey MG, Carty E, Webb L, Chapman ES, Zelmanovic D, Okrongly D,

Rampton DS, Newland AC (1999):

Use of mean platelet component to measure platelet activation on the ADVIA 120 Haematology System.

Cytometry 38: 250-5

Macey MG, Urooj A, McCarthy D, Webb L, Chapman ES, Okrongly D, Zelmanovic D,

Newland A (2002):

Evaluation of the anticoagulants EDTA and citrate, theophylline, adenosine, and dipyridamole (CTAD) for assessing platelet activation on the ADVIA 120

Hematology System.

Clin Chem 48: 891-9

MacMillan DC (1968):

Effect of salicylates on human platelets.

Lancet 1: 1151

Maier C (1997):

Medikamentöse Schmerztherapie.

In: Diener HC, Maier C (Hrsg.): Das Schmerztherapie-Buch. Urban und Schwarzenberg Verlag, Baltimore, 307-52

Malmberg AB, Yaksh TL (1992a):

Antinociceptive actions of spinal nonsteroidal anti-inflammatory agents on the formalin test in the rat.

J Pharm Exp Ther 263: 136-46

Malmberg AB, Yaksh TL (1992b):

Hyperalgesia mediated by spinal glutamate or substance P receptor blocked by spinal cyclooxygenase inhibition.

Science 257: 1276-8

Mancini JA, Riendeau D, Falgoutret J-P, Vickers PJ, O'Neill GP (1995):

Arginine 120 of prostaglandin G/H synthase-1 is required for the inhibition by nonsteroidal anti-inflammatory drugs containing a carboxylic acid moiety.

J Biol Chem 270: 29372-7

Marcus AJ, Weksler BB, Jaffe EA, Broekman MMJ (1980):

Synthesis of prostacyclin from platelet-derived endoperoxides by cultured human endothelial cells.

J Clin Invest 66:979-86

Marshall PW, Williams AJ, Dixon RM, Growcott JW, Warburton S, Armstrong J, Moores J (1997):

A comparison of the effects of aspirin on bleeding time measured using the simplate™ method and closure time measured using the PFA-100™, in healthy volunteers.

Br J Clin Pharmacol 44: 151-5

Mathews KA, Pettifer G, Foster R, McDonnell W (2001):

Safety and efficacy of preoperative administration of meloxicam, compared with that of ketoprofen and butorphanol in dogs undergoing abdominal surgery.

Am J Vet Res 62: 882-8

- 
- McAdam BF, Catella-Lawson F, Mardini IA, Kapoor S, Lawson JA, FitzGerald GA (1999):  
Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: The human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2.  
Proc Natl Acad Sci 96: 272-7
- McCormack K, Brune K (1991):  
Dissociation between the antinociceptive and anti-inflammatory effects of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs.  
Drugs 41: 533-47
- McKellar QA, Galbraith EA, Bogan JA, Russell CS, Hooke RE, Lees P (1989):  
Flunixin pharmacokinetics and serum thromboxane inhibition in the dog.  
Vet Rec 124: 651-4
- McKellar QA, Pearson T, Bogan JA, Galbraith EA, Lees P, Ludwig B, Tiberghien MP (1990):  
Pharmacokinetics, tolerance and serum thromboxane inhibition of carprofen in the dog.  
J Small Anim Pract 31: 443-8
- McKellar QA, Galbraith EA, Simmons RD (1991):  
Pharmacokinetics and serum thromboxane inhibition of two NSAIDs when administered to dogs by the intravenous or subcutaneous route.  
J Small Anim Pract 32: 335-40
- McLoughlin TM, Fontana JL, Alving B, Mongan PD, Bünger R (1996):  
Profound normovolemic hemodilution: Hemostatic effects in patients and in a porcine model.  
Anesth Analg 83: 459-65

McMichael M (2005):

Primary Hemostasis.

J Vet Emerg Crit Care 15: 1-8

Meiser A, Casagrande O, Skipka G, Laubenthal H (2001):

Quantifizierung von Blutverlusten.

Anaesthesist 50: 13-20

Meyers KM, Katz JB, Clemmons RM, Smith JB, Holmsen H (1980):

An evaluation of the arachidonate pathway of platelets from companion and food-producing animals, mink, and man.

Thromb Res 20: 13-24

Mie G (1908):

Beiträge zur Optik trüber Medien, speziell kolloidaler Metallösungen.

Annalen der Physik, 4. Folge, 25: 377-452

Michelson EL, Morganroth J, Torosian M, MacVaugh III H (1978):

Relation of preoperative use of aspirin to increased mediastinal blood loss after coronary artery bypass graft surgery.

J Thorac Cardiovasc Surg 76: 694-7

Michelson AD, Barnard MR, Krueger LA, Frelinger AL, Furman MI (2000):

Evaluation of platelet function by flow cytometry.

Methods 21: 259-70

Mielke CH, Kaneshiro MM, Maher IA, Weiner JM, Rapaport SI (1969):

The standardized normal Ivy bleeding time and its prolongation by aspirin.

Blood 34: 204-15

---

Mielke CH (1984):

Measurement of the Bleeding Time.

Thromb Haemost 52: 210-1

Mihara S, Kakushi H, Shike T, Uchida K, Maruyama T, Okabayashi T, Inoue T,  
Shirai D, Takeda Y, Hara H (1988):

Effects of latamoxef on in vitro and ex vivo thromboxan A<sub>2</sub> generation in human platelets.

Thromb Res 49: 215-24

Mills DG, Lane IJ, Otton JD, Cook MA, Philp RB (1979):

Changes in platelet function and gastrointestinal bleeding following repeated administration of acetylsalicylic acid in the rat and the dog.

Can J Physiol Pharmacol 57: 298-301

Mischke R (2003):

Blutgerinnungsdiagnostik.

In: Praktische Hämatologie bei Hund und Katze. 1. Auflage, Verlag

Schlütersche GmbH & Co. KG, Hannover: 49-55

Mischke R, Keidel A (2003):

Influence of platelet count, acetylsalicylic acid, von Willebrand's disease, Coagulopathies, and haematokrit on results obtained using a platelet function analyzer in dogs.

Vet J 165: 43-52

Monkhouse FC (1959):

Relationship between antithrombin and thrombin levels in plasma and serum.

Am J Physiol 197: 984-8

Moritz A (2000):

Der Einsatz lasergestützter Multiparameter-Hämatologiesysteme in der Veterinärmedizin [Habilitation].

Büchse der Pandora Verlag, Wetzlar

Moritz A, Walcheck BK, Weiss DJ (2003):

Flow cytometric detection of activated platelets in the dog.

Vet Clin Pathol 32: 6-12

Moritz A, Fickenscher Y, Meyer K, Failing K, Weiss DJ (2004):

Canine and feline hematology reference values for the ADVIA 120 hematology system.

Vet Clin Pathol 33: 32-8

Moritz A, Walcheck BK, Weiss DJ (2005):

Evaluation of flow cytometric and automated methods for detection of activated platelets in dogs with inflammatory disease.

Am J Vet Res 66: 325-9

Mortier E, Ongenaes M, De Baerdemaeker L, Herregods L, Den Blauwen N, Van Aken J, Rolly G (1997):

In vitro evaluation of the effect of profound haemodilution with hydroxyethyl starch 6%, modified fluid gelatin 4% and dextran 40 10% on coagulation profile measured by thromboelastography.

Anaesthesia 52: 1061-4

Munsterhjelm E, Niemi TT, Syrjälä MT, Ylikorkala O, Rosenberg PH (2003):

Propacetamol augments inhibition of platelet function by diclofenac in volunteers.

Br J Anaesth 91: 357-62

---

Naesh O, Friis JT, Hindberg I, Winther K (1985):

Platelet function in surgical stress.

Thromb Haemost 54: 849-52

Nakagawa T, Hirakata H, Sato M, Nakamura K, Hatano Y, Nakamura T,  
Fukuda K (2002):

Ketamine suppresses platelet aggregation possibly by suppressed inositol triphosphate formation and subsequent suppression of cytosolic calcium increase.

Anesthesiology 96: 1147-52

Nakano T, Terawaki A, Arita H (1987):

Influence of  $\beta$ -lactam antibiotics on platelets.

J Pharmacobio Dyn 10: 408-20

Narita T, Tomizawa N, Sato R, Goryo M, Hara S (2005):

Effects of long-term oral administration of ketoprofen in clinically healthy Beagle dogs.

J Vet Med Sci 67: 847-53

Niemi TT, Kuitunen AH (1998):

Hydroxyethyl starch impairs in vitro coagulation.

Acta Anaesthesiol Scand 42: 1104-9

Nolte I, Niemann C, Failing K, Müller-Berghaus G (1988):

Untersuchung zur Wirksamkeit der kombinierten Behandlung thrombozytärer hämorrhagischer Diathesen des Hundes mit Prednisolon und Bluttransfusion am Beispiel einer durch Aspirin hervorgerufenen Thrombozytopathie.

Tierärztl Praxis 16: 417-22



- Nolte I, Niemann C, Bowry SK, Failing K, Müller-Berghaus G (1997):  
A method for measuring capillary bleeding time in non-anaesthetized dogs:  
Prolongation of the bleeding time by acetylsalicylic acid.  
J Vet Med A44: 625-8
- Nozuchi S, Mizobe T, Aoki H, Hiramatsu N, Kageyama K, Amaya F, Uemura K,  
Fujimiya T (2000):  
Sevoflurane does not inhibit human platelet aggregation induced by thrombin.  
Anesthesiology 92: 164-70
- Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, Langford RM, Hoeft A, Parlow JL,  
Boyce SW, Verburg KM (2005):  
Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac  
surgery.  
N Engl J Med 352: 1081-91
- O'Beirne GB, Williams DC (1984):  
Binding of benzodiazepines to blood platelets from various species.  
Biochem Pharmacol 33: 1568-71
- O'Brien JR (1968):  
Effect of anti-inflammatory agents on platelets.  
Lancet 1: 894-5
- O'Brien JR, Etherington M, Jamieson S (1971):  
Refractory state of platelet aggregation with major operations.  
Lancet 2: 741-3

---

O'Neill GP, Ford-Hutchinson AW (1993):

Expression of mRNA for cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 in human tissues.

FEBS Letters 330: 156-60

Pairat M, van Ryn J (1998):

Experimental models used to investigate the differential inhibition of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 by non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Inflamm Res 47: S93-S101

Pankraz A, Bauer N, Moritz A (2008):

Detection of canine immature platelets by flow cytometry and with an automated hematology analyzer.

Vet Clin Pathol, in press

Pastakia KB, Terle D, Prodouz KN (1993):

Penicillin-induced dysfunction of platelet membrane glycoproteins.

J Lab Clin Med 121: 546-54

Patrignani P, Filabozzi P, Patrono C (1982):

Selective cumulative inhibition of platelet thromboxane production by low-dose aspirin in healthy subjects.

J Clin Invest 69: 1366-72

Patrono C, Ciabattoni G, Patrignani P, Pugliese F, Filabozzi P, Catella F, Davì G, Forni L (1985):

Clinical pharmacology of platelet cyclooxygenase inhibition.

Circulation 72: 1177-84

Patt A, McCroskey BL, Moore EE (1988):

Hypothermia-induced coagulopathies in trauma.

Surg Clin North Am 68: 775-84

Paul J, Cornillon B, Baguet J (1981):

In vivo release of a heparin-like factor in dogs during profound hypothermia.

J Thorac Cardiovasc Surg 82: 45-8

Perttunen K, Nilsson E, Kalso E (1999):

I.v. diclofenac and ketorolac for pain after thoracoscopic surgery.

Br J Anaesth 82: 221-7

Peterson P, Hayes TE, Arkin CF, Bovill EG, Fairweather RB, Rock WA, Triplett DA,  
Brandt JT (1998):

The preoperative bleeding time test lacks clinical benefit.

Arch Surg 133: 134-9

Petroianu GA, Liu J, Maleck WH, Mattinger C, Bergler WF (2000):

The effect of in vitro hemodilution with gelatin, dextran, hydroxyethyl starch, or Ringer's solution on Thrombelastograph®.

Anesth Analg 90: 795-800

Pibarot P, Dupuis J, Grisneaux E, Cuvelliez S, Planté J, Beauregard G, Bonneau N,  
Bouffard J, Blais D (1997):

Comparison of ketoprofen, oxymorphone hydrochloride, and butorphanol in the treatment of postoperative pain in dogs.

J Am Vet Med Assoc 211: 438-44

---

Picot D, Loll PJ, Garavito RM (1994):

The X-ray crystal structure of the membrane protein prostaglandin H<sub>2</sub> synthase-1.

Nature 367: 243-9

Poulsen Nautrup B, Hörstermann D (1999):

Aspekte der Pharmakodynamik und Pharmakokinetik des nicht-steroidalen Antiphlogistikums Meloxicam beim Hund.

Dtsch Tierärztl Wochenschr 106: 94-100

Poulsen Nautrup B, Justus C, Philipp H, Kleemann R (1999):

Untersuchungen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit einer parenteralen und anschließenden oralen Meloxicam-Behandlung bei Hunden.

Tierarztl Umsch 54: 199-206

Rajtar G, Zolkowska D, Kleinrok Z (2002):

Effect of diazepam and clonazepam on the function of isolated rat platelet and neutrophil.

Med Sci Monit 8: PI37-44

Raptopoulos D, Weaver BM, Papanastassopoulou M, Staddon GE, Parkinson TJ (1995):

The effect of xylazine on plasma thromboxan B<sub>2</sub> concentration in sheep.

J Vet Pharmacol Ther 18: 438-41

Reasbeck PG, Reasbeck JC, Rice ML (1982):

Double-blind controlled trial of indomethacin as an adjunct to narcotic analgesia after major abdominal surgery.

Lancet July 17: 115-7

Reilly IA, FitzGerald GA (1987):

Inhibition of thromboxane formation in vivo and ex vivo: Implications for therapy with platelet inhibitory drugs.

Blood 69: 180-6

Ricketts AP, Lundy KM, Seibel SB (1998):

Evaluation of selective inhibition of canine cyclooxygenase 1 and 2 by carprofen and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Am J Vet Res 59: 1441-6

Riehl J, Okura M, Mignot E, Nishino S (2000):

Inheritance of von Willebrand's disease in a colony of Doberman Pinschers.

Am J Vet Res 61: 115-20

Rinder HM, Tracey JB, Souhrada M, Wang C, Gagnier P, Wood CC (2002):

Effects of meloxicam on platelet function in healthy adults: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial.

J Clin Pharmacol 42: 881-6

Rodgers RP, Levin J (1990):

A critical reappraisal of the bleeding time.

Sem Thromb Hemost 16: 1-20

Roelvink ME, Goossens L, Kalsbeek HC, Wensing T (1991):

Analgesic and spasmolytic effects of dipyron, hyoscine-N-butylbromide and a combination of the two in ponies.

Vet Rec 129: 378-80

---

Rohrer MJ, Natale AM (1992):

Effect of hypothermia on the coagulation cascade.

Crit Care Med 20:1402-5

Rollin BE (2001):

Ethische Aspekte der Schmerzkontrolle bei Haustieren.

In: Hellebrekers LJ (Hrsg.): Schmerz und Schmerztherapie beim Tier. Verlag

Schlütersche GmbH & Co. KG, Hannover: 11-4

Romstedt K, Huzoor A (1985):

Benzodiazepines inhibit human platelet activation: Comparison of the mechanism of anti-platelet actions of flurazepam and diazepam.

Thromb Res 38:361-74

Roth GJ, Majerus PW (1975):

The mechanism of the effect of aspirin on human platelets.

J Clin Invest 56: 624-32

Roth GJ, Stanford N, Majerus PW (1975):

Acetylation of prostaglandin synthase by aspirin.

Proc Natl Acad Sci 72: 3072-6

Roussi J, André P, Samama M, Pignaud G, Bonneau M, Laporte B, Drouet L (1996):

Platelet functions and haemostasis parameters in pigs : Absence of side effects of a procedure of general anaesthesia.

Thromb Res 81: 297-305

Ruggeri ZM, Zimmerman TS (1987):

Von Willebrand factor and von Willebrand disease.

Blood 70:895-904

Ruttmann TG, James MF, Viljoen JF (1996):

Haemodilution induces a hypercoagulable state.

Br J Anaesth 76: 412-4

Sachs D, Cunha FQ, Ferreira SH (2004):

Peripheral analgesic blockade of hypernociception: Activation of arginine/ NO/ cGMP/ protein kinase G/ ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel pathway.

Proc Natl Acad Sci 101: 3680-5

Sager M (1993):

Schmerzprophylaxe und Schmerztherapie bei kleinen und großen Haustieren.

Tierärztl Praxis 21: 87-94

Samad TA, Moore KA, Sapirstein A, Billet S, Allchorne A, Poole S, Bonventre JV, Woolf CJ (2001):

Interleukin-1 $\beta$ -mediated induction of Cox-2 in the CNS contributes to inflammatory pain hypersensitivity.

Nature 410: 471-5

Samad TA, Sapirstein A, Woolf CJ (2002):

Prostanoids and pain: unravelling mechanisms and revealing therapeutic targets.

Trends Molec Med 8: 390-6

Sattler FR, Weitekamp MR, Ballard JO (1986):

Potential for bleeding with the new beta-lactam antibiotics.

Ann Intern Med 105: 924-31

- 
- Scheu JR, Hsiao G, Luk HN, Chen YW, Chen TL, Lee LW, Lin CH, Chou DS (2002):  
Mechanisms involved in the antiplatelet activity of midazolam in human platelets.  
Anesthesiology 96: 651-8
- Schmied H, Kurz A, Sessler DI, Kozek S, Reiter A (1996):  
Mild hypothermia increases blood loss and transfusion requirements during total hip arthroplasty.  
Lancet 347: 289-92
- Schrör K (1997):  
Aspirin and platelets: The antiplatelet action of aspirin and its role in thrombosis treatment and prophylaxis.  
Sem Thromb Hemost 23: 349-56
- Schwieger IM, Szlam F, Hug CC Jr. (1991):  
The pharmacokinetics and pharmacodynamics of ketamine in dogs anesthetized with enflurane.  
J Pharmacokinet Biopharm 19:145-56
- Seibert K, Zhang Y, Leahy K, Hauser S, Masferrer J, Perkins W, Lee L, Isakson P (1994):  
Pharmacological and biochemical demonstration of the role of cyclooxygenase 2 in inflammation and pain.  
Proc Natl Acad Sci 91: 12013-7
- Semrad SD, Hardee GE, Hardee MM, Moore JN (1985):  
Flunixin meglumine given in small doses: Pharmacokinetics and prostaglandin inhibition in healthy horses.  
Am J Vet Res 46: 2474-9



Semrad SD, Sams RA, Harris ON, Ashcraft SM (1993a):

Effects of concurrent administration of phenylbutazone and flunixin meglumine on pharmacokinetic variables and in vitro generation of thromboxane B<sub>2</sub> in mares.

Am J Vet Res 54: 1901-5

Semrad SD, Sams RA, Ashcraft SM (1993b):

Pharmacokinetics of and serum thromboxane suppression by flunixin meglumine in healthy foals during the first month of life.

Am J Vet Res 54: 2083-7

Shattil SJ, Bennett JS, McDonough M, Turnbull J (1980):

Carbenicillin and penicillin G inhibit platelet function in vitro by impairing the interaction of agonists with the platelet surface.

J Clin Invest 65: 329-37

Shimada SG, Otterness IG, Stitt JT (1994):

A study of the mechanism of action of the mild analgesic dipyrone.

Agents Actions 41: 188-92

Siebel JS, Beirith A, Calixto JB (2004):

Evidence for the involvement of metabotropic glutamatergic, neurokinin 1 receptor pathways and protein kinase C in the antinociceptive effect of dipyrone in mice.

Brain Res 1003: 61-7

Sircar P (1954):

Plasma volume, bleeding and clotting time on hypothermic dogs.

Proc Soc Exp Biol Med 87: 194-5

---

Slingsby LS, Waterman-Pearson AE (2002):

Comparison between meloxicam and carprofen for postoperative analgesia after feline ovariohysterectomy.

J Small Anim Pract 43: 286-9

Smith JB, Willis AL (1971):

Aspirin selectively inhibits prostaglandin production in human platelets.

Nature New Biol 231: 235-7

Smith CJ, Zhang Y, Koboldt CM, Muhammad J, Zweifel BS, Shaffer A, Talley JJ, Masferrer JL, Seibert K, Isakson PC (1998):

Pharmacological analysis of cyclooxygenase-1 in inflammation.

Proc Natl Acad Sci 95: 13313-8

Snipes JA, Kis B, Shelness GS, Hewett JA, Busija DW (2005):

Cloning and characterization of cCyclooxygenase-1b (putative cyclooxygenase 3) in rat.

J Pharm Exp Ther 313: 668-76

Sobek A, Traeder W (2003):

Perioperatives Schmerzmanagement mit Carprofen (Rimadyl®) beim Hund.

Kleintier konkret 2: 4-7

Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P, Anderson WF, Zuber A, Hawk E, Bertagnoli M (2005):

Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention.

N Engl J Med 352: 1071-80

Stichtenoth DO, Tsikas D, Gutzki F-M, Frölich JC (1996):

Effects of ketoprofen and ibuprofen on platelet aggregation and prostanoid formation in man.

Eur J Clin Pharmacol 51: 231-4

Stöger Müller B, Stark J, Willschke H, Felfernig M, Hoerauf K, Kozek-

Langenecker SA (2000) :

The effect of hydroxyethyl starch 200 kD on platelet function.

Anesth Analg 91: 823-7

Streppa HK, Jones CJ, Budsberg SC (2002):

Cyclooxygenase selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in canine blood.

Am J Vet Res 63: 91-4

Strom BL, Berlin JA, Kinman JL, Spitz PW, Hennessy S, Feldman H, Kimmel S, Carson JL (1996):

Parenteral ketorolac and risk of gastrointestinal and operative site bleeding. A postmarketing surveillance study.

J Am Med Assoc 275: 376-82

Tacke S (2003):

Möglichkeiten und Grenzen der klinischen Algesimetrie unter besonderer Berücksichtigung der präemptiven und postoperativen Schmerztherapie beim Hund [Habilitation].

VVW Laufersweiler Verlag, Gießen

---

Taivanen T, Hiller A, Rosenberg PH, Neuvonen P (1989):

The effect of continuous intravenous indomethacin infusion on bleeding time and postoperative pain in patients undergoing emergency surgery of the lower extremities.

Acta Anaesth Scand 33: 58-60

Tartaglione TA, Duma RJ, Qureshi GD (1986):

In vitro and in vivo studies of the effect of aztreonam on platelet function and coagulation in normal volunteers.

Antimicrob Agents Chemother 30: 73-7

Tatari H, Schmidt H, Healy A, Philipp H, Brunnberg L (2001):

Wirksamkeit und Sicherheit von Meloxicam (Metacam®) in der perioperativen Schmerzbekämpfung bei Hunden während orthopädisch-chirurgischer Eingriffe. Kleintierpraxis 46: 333-42

Tegeder I, Lötsch J, Krebs S, Muth-Selbach U, Brune K, Geisslinger G (1999):

Comparison of inhibitory effects of meloxicam and diclofenac on human thromboxane biosynthesis after single doses and at steady state.

Clin Pharm Ther 65: 533-44

Thiel H, Roewer N (Hrsg.) (2005)

Anästhesiologische Pharmakotherapie. Allgemeine und spezielle Pharmakologie in Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie. Thieme Verlag, Stuttgart

Tocantins LM, Carroll RT, Holburn RH (1959):

The clot accelerating effect of dilution of blood and plasma. Relation to the mechanism of coagulation of normal and hemophilic blood.

Blood 6: 720-39

Togna GI, Togna AR, Caprino L (2001):

$\beta$ -Lactam antibiotic-mediated changes in platelet reactivity and vascular endothelial functions.

Pharm Toxicol 88: 277-81

Tortorici V, Nogueira L, Aponte Y, Vanegas H (2004):

Involvement of cholecystokinin in the opioid tolerance induced by dipyron (metamizol) microinjections into the periaqueductal gray matter of rats.

Pain 112: 113-20

Trujillo O, Rios A, Maldonado R, Rudolph W (1981):

Effect of oral administration of acetylsalicylic acid on haemostasis in the horse.

Equine Vet J 13: 205-6

Tuleja E, Mejza F, Cmiel A, Szczeklik A (2003):

Effects of cyclooxygenases inhibitors on vasoactive prostanoids and thrombin generation at the site of microvascular injury in healthy men.

Arterioscler Thromb Vasc Biol 23: 1111-5

Tuman KJ, Spiess BD, McCarthy RJ, Ivankovich AD (1987):

Effects of progressive blood loss on coagulation as measured by thrombelastography.

Anesth Analg 66: 856-63

Türck D, Roth W, Busch U (1996):

A review of the clinical pharmacokinetics of meloxicam.

Br J Rheumatol 35: 13-6

---

Twomey B, Dale M (1992):

Cyclooxygenase-independent effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the neutrophil respiratory burst.

Biochem Pharmacol 43: 413-8

Ündar A, Eichstädt HC, Clubb FJ, Lu M, Bigley JE, Deady BA, Porter A, Vaughn WK, Fung M (2004):

Anesthetic induction with ketamine inhibits platelet activation before, during, and after cardiopulmonary bypass in baboons.

Artificial Organs 28: 959-62

Ungemach FR (1999):

Nicht-steroidale Antiphlogistika.

In: Löscher W, Ungemach FR, Kroker R: Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren. 4. Auflage, Parey Verlag, Berlin: 319-29

Väisänen MA, Valros AE, Hakaoja E, Raekallio MR, Vainio OM (2005):

Pre-operative stress in dogs- a preliminary investigation of behaviour and heart rate variability in healthy hospitalized dogs.

Vet Anaesth Analg 32: 158-67

Vane JR (1971):

Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs.

Nature New Biol 231: 232-5

Vane JR (1994):

Towards a better aspirin.

Nature 367: 215-6

Vane JR, Botting RM (1995):

New insights into the mode of action of anti-inflammatory drugs.

Inflamm Res 44: 1-10

Vanegas H, Tortorici V (2002):

Opioidergic effects of nonopioid analgesics on the central nervous system.

Cell Mol Neurobiol 22: 655-61

Wagner AE, Dunlop CI (1993):

Anesthetic and medical management of acute hemorrhage during surgery.

J Am Vet Med Assoc 203: 40-5

Wagner DD, Burger PC (2003):

Platelets in inflammation and thrombosis.

Arterioscl Thromb Vasc Biol 23: 2131-7

Waldvogel HH (Hrsg.) (2001):

Analgetika, Antinozizeptive, Adjuvanzien: Handbuch für die Schmerzpraxis.

2. Ausgabe, Springer Verlag, Berlin

Wallace JL (1999):

Distribution and expression of cyclooxygenase (COX) isoenzymes, their physiological roles, and the categorization of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).

Am J Med 107: 11S-17S

- 
- Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, Bukasa A, Mitchel JA, Vane JR (1999):  
Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-  
oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full *in vitro*  
analysis.  
Proc Natl Acad Sci 96: 7563-8
- Warner TD, Vojnovic I, Giuliano F, Jiménez R, Bishop-Bailey D, Mitchell JA (2004):  
Cyclooxygenases 1, 2, and 3 and the production of prostaglandin I<sub>2</sub>:  
Investigating the activities of acetaminophen and cyclooxygenase-2-selective  
inhibitors in rat tissues.  
J Pharm Exp Ther 310: 642-7
- Warso MA, Lands WE (1983):  
Lipid peroxidation in relation to prostacyclin and thromboxane physiology and  
pathophysiology.  
Br Med Bull 39:277-80
- Weitekamp MR, Aber RC (1983):  
Prolonged bleeding times and bleeding diathesis associated with moxalactam  
administration.  
J Am Med Assoc 249: 69-71
- Weithmann KU, Alpermann HG (1985):  
Biochemical and pharmacological effects of dipyron and its metabolites in  
model systems related to arachidonic acid cascade.  
Drug Res 35: 947-52
- Weselcouch EO, Humphrey WR, Aiken JW (1987):  
Effects of low doses of aspirin and dipyridamole on platelet aggregation in the  
dog coronary artery.  
J Pharm Exp Ther 240: 37-43



Whittle BJ, Higgs GA, Eakins KE, Moncada S, Vane JR (1980):

Selective inhibition of prostaglandin production in inflammatory exsudates and gastric mucosa.

Nature 284: 271-3

Wilson JE, Chandrasekharan NV, Westover KD, Eager KB, Simmons DL (2004):

Determination of expression of cyclooxygenase-1 and -2 isoenzymes in canine tissues and their differential sensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Am J Vet Res 65: 810-8

Wolberg AS, Meng ZH, Monroe III DM, Hoffman M (2004):

A systematic evaluation of the effect of temperature on coagulation enzyme activity and platelet function.

J Trauma 56: 1221-8

Wong E, Bayly C, Waterman HL, Riendeau D, Mancini JA (1997):

Conversion of prostaglandin synthase G/H-1 into an enzyme sensitive to PGHS-2-selective inhibitors by a double His<sup>513</sup>-Arg and Ile<sup>523</sup>-Val mutation.

J Biol Chem 272: 9280-6

Xie W, Chipman JG, Robertson DL, Erikson RL, Simmons DL (1991):

Expression of a mitogen-responsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by mRNA splicing.

Proc Natl Acad Sci 88: 2692-6

Yaksh TL, Dirig DM, Conway CM, Svensson C, Luo ZD, Isakson PC (2001):

The acute antihyperalgesic action of nonsteroidal, anti-inflammatory drugs and release of spinal prostaglandin E<sub>2</sub> is mediated by the inhibition of constitutive spinal cyclooxygenase-2 (COX-2) but not COX-1.

J Neurosci 21: 5847-53

Yoshihara H, Yamamoto T, Mihara H (1985):

Changes in coagulation and fibrinolysis occurring in dogs during hypothermia.

Thromb Res 37: 503-12

Zhang Y, Shaffer A, Portanova J, Seibert K, Isakson PC (1997):

Inhibition of cyclooxygenase-2 rapidly reverses inflammatory hyperalgesia and prostaglandin E<sub>2</sub> production.

J Pharm Exp Ther 283: 1069-75

## 9 Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1: Selektivität von Carprofen für COX-1 bzw. COX-2 beim Hund .....	14
Tabelle 2: Selektivität von Meloxicam für COX-1 bzw. COX-2 beim Hund .....	16
Tabelle 3: Mittlere Blutungszeit an der Wangenschleimhaut des Hundes .....	24
Tabelle 4: Thrombozytenfunktionsparameter des ADVIA 120 .....	27
Tabelle 5: Referenzwerte der Thrombozytenfunktionsparameter des ADVIA 120 beim Hund (nach Moritz 2000) .....	28
Tabelle 6: Übersicht über Studien zum Einfluss einiger NSAIDs auf Parameter der Hämostase beim Menschen .....	38
Tabelle 7: Übersicht über Studien zum Einfluss ausgewählter NSAIDs auf Parameter der Hämostase beim Hund .....	43
Tabelle 8: Übersicht über Studien zum Einfluss verschiedener NSAIDs auf Parameter der Hämostase bei der Katze .....	45
Tabelle 9: Übersicht über Studien zum Einfluss verschiedener NSAIDs auf Parameter der Hämostase beim Pferd .....	47
Tabelle 10: Zusammensetzung der Gruppen .....	53
Tabelle 11: Messparameter und -zeitpunkte (exklusive der intraoperativen Befragung des Chirurgen und der täglichen Adspektion der Operationswunde) .....	55
Tabelle 12: Körperinnentemperatur [°C] .....	63
Tabelle 13: Kapilläre Blutungszeit an der Wangenschleimhaut [Sekunden] .....	65
Tabelle 14: Intraoperative Befragung der Chirurgen .....	66
Tabelle 15: Auftreten postoperativer Nachblutungen/Hämatome .....	68
Tabelle 16: Hämatokrit [l/l] .....	70
Tabelle 17: Thrombozytenzahl .....	70
Tabelle 18: Thrombozytenfunktionsparameter .....	73
Tabelle 19: Verschlusszeit im Vollblut .....	75

---

Tabelle 20: Thromboplastin- und aktivierte partielle Thromboplastinzeit .....	77
Tabelle 21: Aggregation .....	79

## 10 Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1: Arachidonsäurestoffwechsel (exklusive Lipoxygenaseweg) .....	4
Abbildung 2: Hämostase (schematisch, nach Köhler und Rathgeber 1999).....	8
Abbildung 3: Nicht-aktivierter und aktivierte Thrombozyten mit Pseudopodien .....	9
Abbildung 4: Thrombozytenaktivierung (schematisch) .....	10
Abbildung 5: Strukturformel von Carprofen.....	14
Abbildung 6: Strukturformel von Meloxicam .....	15
Abbildung 7: Strukturformel von Metamizol .....	17
Abbildung 8: Streulichtmethode.....	25
Abbildung 9: Physiologisches Thrombozytenhistogramm und Datentabelle der Ergebnisausgabe des ADVIA 120.....	26
Abbildung 10: Messzelle des PFA-100 (schematisch).....	29
Abbildung 11: Physiologische Aggregationskurve .....	30
Abbildung 12: Relative Häufigkeitsverteilung der Rassen (n=76).....	49
Abbildung 13: Relative Häufigkeitsverteilung der durchgeführten Operationen (n=76) .....	50
Abbildung 14: Relative Häufigkeitsverteilung des Geschlechts der untersuchten Hunde (n=76).....	50
Abbildung 15: Relative Häufigkeitsverteilung des Alters der untersuchten Hunde (n=76).....	51
Abbildung 16: Relative Häufigkeitsverteilung des Gewichts der untersuchten Hunde (n=76).....	51
Abbildung 17: Kapilläre Blutungszeit an der Wangenschleimhaut.....	59
Abbildung 18: Körperinnentemperatur [°C] im zeitlichen Vergleich (n=76) .....	63
Abbildung 19: Kapilläre Blutungszeit vor der präoperativen Schmerzmittelgabe.....	64
Abbildung 20: Kapilläre Blutungszeit der Gruppen Carp_neu und Mel_neu im zeitlichen Vergleich .....	65

---

Abbildung 21: Intraoperative Befragung der Chirurgen zur Blutungsneigung zum Zeitpunkt der Operation .....	67
Abbildung 22: Relative Häufigkeit des Auftretens von Hämatomen etc. im Operationsbereich post operationem.....	68
Abbildung 23: Hämatokrit [l/l] im zeitlichen Vergleich (n=76).....	69
Abbildung 24: PCDW im zeitlichen Vergleich .....	72
Abbildung 25: Aggregation .....	78
Abbildung 26: Korrelation von kapillärer Blutungszeit und intraoperativer Blutungsneigung.....	80
Abbildung 27: Korrelation von kapillärer Blutungszeit und postoperativen Hämatomen/Nachblutungen .....	81

## **Danksagung**

Ich möchte mich ganz herzlich bei allen Personen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Herrn Prof. Dr. Martin Kramer möchte ich für die freundliche Aufnahme in die Klinik für Kleintiere, Chirurgie, der Justus-Liebig-Universität Gießen danken, ebenso für die Möglichkeit, die notwendigen Untersuchungen an Patienten der Klinik durchzuführen.

Frau Privatdozentin Dr. Sabine Tacke danke ich ganz besonders für die vertrauensvolle Überlassung des Themas, für die Betreuung dieser Dissertation und für die vielen Stunden an Arbeit und Mühe, die auch sie in diese Arbeit gesteckt hat. Unter ihrer Anleitung konnte ich eine interessante und lehrreiche Ausbildung in der Durchführung von Anästhesie und Schmerztherapie beim Kleintier genießen.

Herrn Prof. Dr. Andreas Moritz sei für die hilfreichen Anregungen und die Unterstützung bei den labordiagnostischen Untersuchungen ebenfalls herzlich gedankt.

Frau Dr. Christine Simon und Herrn Alexander Pankraz danke ich für die Einführungen in die Aggregometrie bzw. die Benutzung des PFA-100 und für die Geduld, alle meine Fragen zu beantworten.

Herrn Dr. Dipl.-Math. Klaus Failing von der Arbeitsgruppe Biomathematik und Datenverarbeitung des Fachbereichs Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen danke ich ganz herzlich für die geduldige Unterstützung bei der statistischen Auswertung meiner Ergebnisse.

Allen Mitarbeitern, sowohl Tierärzten als auch Pflegern, der Abteilungen Chirurgie und Innere Medizin der Klinik für Kleintiere gilt mein Dank für die Hilfsbereitschaft und die Unterstützung nicht nur bei Anfertigung dieser Arbeit, sondern auch bei Erledigung des täglichen Arbeitspensums in der Klinik. Ohne sie wäre vieles nicht möglich gewesen.

Und schließlich möchte ich meiner Familie und meinen Freunden danken, die mich mit Liebe und Verständnis ebenfalls tatkräftig unterstützten und die wenige Zeit, die manchmal neben der Tiermedizin für sie übrig blieb, so wertvoll für mich machten.

*édition scientifique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

VVB LAUFERSWEILER VERLAG  
STAUFENBERGRING 15  
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890  
redaktion@doktorverlag.de  
www.doktorverlag.de

ISBN 3-8359-5297-8



9 783835 195297 3