



Julia Echelmeyer (Autor)

Einfluss von Fentanyl auf den thermischen und mechanischen nozizeptiven Schwellenwert beim Pferd sowie Bestimmung von analgetisch wirksamen Plasmaspiegeln

**Wissenschaftliche Reihe
der Klinik für Pferde**

Herausgegeben von
Karsten Feige, Peter Stadler,
Harald Sieme, Bernhard Ohnesorge



Julia Echelmeyer

**Einfluss von Fentanyl auf den thermischen und
mechanischen nozizeptiven Schwellenwert beim
Pferd sowie Bestimmung von analgetisch wirksamen
Plasmaspiegeln**



STIFTUNG TIERÄRZTLICHE HOCHSCHULE HANNOVER

32



Cuvillier Verlag Göttingen
Internationaler wissenschaftlicher Fachverlag

<https://cuvillier.de/de/shop/publications/7660>

Copyright:

Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen, Germany
Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: info@cuvillier.de, Website: <https://cuvillier.de>



1 Einleitung

Eines der wichtigsten therapeutischen Ziele im Rahmen der medizinischen Betreuung von Tieren ist laut dem American College of Veterinary Anesthesiologists die Prävention und Linderung von Schmerzen und Leiden der Tiere. Der akute Schmerz kann aufgrund seines Verhalten-modifizierenden Charakters im positiven Sinne eine Schutzfunktion für den Organismus darstellen und damit einer biologischen Funktion dienen (ZIMMERMANN 1984; LOVE 2009). Dahingegen hat vor allem der länger anhaltende, chronische Schmerz keinerlei protektiven Nutzen oder andere positive Effekte für das Tier (MUIR u. WOOLF 2001). Laut CLARK u. CLARK (1999) sinkt durch eine analgetische Behandlung die Morbidität und Mortalität, wodurch die Wahrscheinlichkeit auf einen positiven Krankheitsverlauf erhöht wird.

Einhergehend mit einem Zuwachs an wissenschaftlichen Erkenntnissen auf dem Gebiet der Schmerztherapie, ist der Einsatz von Analgetika in der Veterinärmedizin in den letzten Jahren bzw. Jahrzehnten deutlich gestiegen (DOHOO u. DOHOO 1996; CAPNER et al. 1999; RAEKALLIO et al. 2003).

Die Gruppe der Opiode gehört im Bereich der Schmerzmittel zu den effizientesten und am stärksten wirksamen Analgetika (CARREGARO et al. 2007), wobei Opiode ihren Einsatz häufig im Rahmen eines prä-, peri- und postoperativen Schmerzmanagements und im Sinne einer multimodalen Schmerztherapie finden (BENNETT u. STEFFEY 2002). Obwohl das Verständnis der Opioid-Analgesie in der Veterinärmedizin in den letzten Jahren deutlich gestiegen ist, gibt es für das Pferd im Vergleich zum Kleintier verhältnismäßig wenig neue Erkenntnisse (CLUTTON 2010). Der teilweise noch sehr zurückhaltende Einsatz von Opioiden beim Pferd steht zudem häufig mit der Angst vor unerwünschten Nebenwirkungen, in Form einer erregenden Komponente, einer motorischen Stimulation oder eines hemmenden Effektes auf die gastrointestinale Motilität, in Zusammenhang (TOBIN et al. 1979b; PASCOE et al. 1991; MAMA et al. 1993; BENNETT u. STEFFEY 2002; CARREGARO et al. 2007).

Aufgrund der beschriebenen Gesichtspunkte erscheint es sinnvoll, weiter an der Ausarbeitung effektiver Analgesieprotokolle für das Pferd zu arbeiten, um die Schmerztherapie für das Pferd zu verbessern, wissenschaftlich fundierte



Dosisangaben zu evaluieren und mögliche adverse Effekte sowie unerwünschte Nebenwirkungen aufzuzeigen.

Ziel dieser Studie ist die Evaluierung von analgetisch wirksamen Fentanyl dosierungen mittels thermischer und mechanischer Stimulation sowie die Erhebung möglicher unerwünschter Nebenwirkungen beim Pferd. Des Weiteren sollen mittels Plasmakonzentrationsmessungen analgetisch wirksame Plasmaspiegel von Fentanyl bestimmt werden.

2 Literaturübersicht

2.1 Schmerz

Der Terminus „Schmerz“ ist ein nur schwer zu definierender Begriff, da er sowohl eine subjektive emotionale als auch eine sensorische Erfahrung beinhaltet (LOVE 2009), wodurch eine objektive Bestimmung dieses Zustandes nur schwer möglich ist (TAYLOR et al. 2002).

Von der „International Association for the Study of Pain“ (IASP) wird Schmerz als ein „unangenehmes sensorisches Gefühl und eine emotionale Erfahrung, welche mit tatsächlichen oder potentiellen Gewebeschäden verbunden ist“ definiert, wobei „die Unfähigkeit zu kommunizieren in keiner Weise die Möglichkeit negiert, dass ein Individuum Schmerz empfindet und es eine schmerzlindernde Behandlung benötigt“. ZIMMERMANN (1984) beschreibt tierischen Schmerz als eine „aversive sensorische Erfahrung, in deren Folge protektive motorische Aktionen oder vegetative Reaktionen hervorgerufen werden, die zu erlernten Vermeidungsstrategien führt und die speziespezifisches Verhalten, inklusive soziales Verhalten, modifiziert“. Zimmermanns Definition verdeutlicht, dass Schmerz nicht nur eine negative subjektive Wahrnehmung ist, sondern auch eine Schutzfunktion darstellt, die den Organismus vor schädlichen Einflüssen schützen soll und sein Verhalten dahingehend modifizieren soll, dass zukünftigen potenziellen Gewebeschäden so weit wie möglich vorgebeugt wird. Akuter Schmerz dient einer biologischen Funktion (LOVE 2009) und hat durch die Ermöglichung von Heilung und Gewebereparatur eine schützende Rolle, dagegen hat unnachlässiger chronischer Schmerz nur wenig oder gar keinen protektiven Nutzen (MUIR u. WOOLF 2001).

Schmerz ist ein komplexes Phänomen, welches pathophysiologische und psychische Komponenten beinhaltet, welches vor allem bei Tieren unter Umständen schwierig zu erkennen und zu bewerten ist und das einzigartig für jedes Individuum ist (ACVA 1998). Die Prävention und Linderung von Schmerzen und Leiden von Tieren ist laut dem American College of Veterinary Anesthesiologists, ACVA (1998) eines der wichtigsten therapeutischen Ziele, da ungelinderte Schmerzen keinerlei Nutzen oder positive Effekte für das Tier haben. Neben der ethischen Verpflichtung Schmerzen zu lindern, steigt durch eine schmerzlindernde Behandlung die Wahrscheinlichkeit für einen positiven Krankheitsverlauf, da es zu einer Reduktion der schädlichen



physiologischen Effekte von Schmerzen kommt, Verhaltensänderungen wie Depressionen vorgebeugt wird und somit schlussendlich die Morbidität und die Mortalität gesenkt wird (CLARK u. CLARK 1999).

Schmerz kann anhand verschiedener Merkmale in unterschiedliche Kategorien eingeteilt werden. Man kann die Einteilung aufgrund der Krankheitsursache (Krebsschmerzen, Kolikschmerzen, etc.), der anatomischen Schmerzlokalisierung (Rücken, Magen, Gliedmaßen, etc.), der allgemeinen Lokalisation (oberflächlicher, viszeraler, tiefer Schmerz), der Schmerzdauer (akut, chronisch), der Intensität (milde, moderate, schwere Schmerzen) und der Antwort auf Manipulationen (Palpation, Algesiometrie) vornehmen (MUIR 2005b). Diese Kategorisierungen sind rein deskriptiver Natur und lassen eine Identifizierung der ursächlichen Mechanismen nicht zwingend zu. Teilt man Schmerzen anhand ihrer Schmerzentstehungsmechanismen ein, kann man zwischen physiologischen und pathologischen Schmerzen differenzieren.

2.1.1 Physiologischer Schmerz und Nozizeption

Die Schmerzwahrnehmung beginnt in der Peripherie durch die Aktivierung von Schmerzrezeptoren, den sogenannten Nozizeptoren (CLARK u. CLARK 1999). Diese liegen als freie Nervenendigungen unter anderem in der Haut, in der Mukosa, im Periost, in Gelenken, Muskeln, Sehnen und der Viszera (ALMEIDA et al. 2004) und kodieren mechanische, chemische und thermische Energie in elektrische Impulse (POSNER 2013).

Als Nozizeption wird der Vorgang bezeichnet, bei dem die Nozizeptoren spezifisch auf noxische Reize reagieren (POSNER 2013) und es zu einer Weiterleitung der Signale über das Rückenmark bis in das Gehirn kommt (MUIR u. WOOLF 2001). Dort werden sie nach der „Weiterverarbeitung“ als Schmerz wahrgenommen (LOVE 2009).

MUIR u. WOOLF (2001) beschreiben Schmerzen als die Empfindung, die aufgrund einer sensorischen Erfahrung, welche durch einen noxischen Stimulus verursacht wurde, entsteht. Der nozizeptive Schmerz wird auch als physiologischer oder adaptiver Schmerz bezeichnet (MUIR 2005b) und zeichnet sich dadurch aus, dass er gut lokalisiert und vergänglich ist und eine wichtige Rolle bei den normalen körperlichen Abwehrmechanismen einnimmt, indem er den Körper vor potenzieller Gefahr und Gewebeschäden warnt (MUIR u. WOOLF 2001).



Die Schmerzwahrnehmung und –weiterleitung wird in verschiedene Phasen unterteilt: Transduktion, Transmission, Modulation, Projektion und Perzeption (MUIR u. WOOLF 2001).

2.1.1.1 Transduktion

Als Transduktion wird der Vorgang beschrieben, bei dem ein Reiz auf eine Sinneszelle wirkt und durch Öffnen oder Schließen von Ionenkanälen in eine Potenzialänderung und somit in ein elektrisches Signal, ein Aktionspotenzial, umgewandelt wird (MUIR u. WOOLF 2001; POSNER 2013).

Die Schmerzrezeptoren können in verschiedene Gruppen eingeteilt werden, wobei es sowohl polymodale afferente Neurone gibt, welche verschiedene Signale aufnehmen können, als auch modalitätssensitive afferente Neurone, welche nur auf eine Art von Reize reagieren (CLARK u. CLARK 1999). Eine besondere Gruppe stellen die sogenannten „schlafenden Nozizeptoren“ dar, welche durch physiologisch auftretende noxische Reize normalerweise nicht erregt werden. Dies kann sich allerdings bei pathologischen Zuständen durch eine Sensibilisierung dieser Schmerzrezeptoren oder aufgrund einer Entzündungsreaktion ändern (KAMERLING 1993; DRAY 1995; JULIUS u. BASBAUM 2001).

2.1.1.2 Transmission

Unter Transmission versteht man die Weiterleitung der noxischen Reize über primäre afferente nozizeptive Neurone an das Rückenmark (RICE u. JUSTINS 1999; MUIR u. WOOLF 2001). Die Gesamtheit dieser peripheren Neurone wird als das „primäre sensorische Neuron“ bezeichnet (JULIUS u. BASBAUM 2001).

Man unterscheidet verschiedene Arten von Nervenfasern:

- dünn myelinisierte, schnell leitende (2,5 - 30 m/s) **A δ -Fasern**, die die „high-threshold“ Mechanorezeptoren und die „low-threshold“ Mechanothermorezeptoren innervieren und den kurzen, scharfen, stechenden und gut lokalisierten Schmerz („first pain“ oder „fast pain“) verursachen (CLARK u. CLARK 1999; RICE u. JUSTINS 1999; JULIUS u. BASBAUM 2001; LE BARS et al. 2001),
- unmyelinisierte, langsam leitende (<2,5 m/s) **C-Fasern**, die die polymodalen „high-threshold“ Rezeptoren innervieren und die für den längeren brennenden Schmerz („second pain“ oder „slow pain“) verantwortlich sind