



1 Einleitung

Der Einsatz von Analgetika in der tierärztlichen Praxis hat heute einen deutlich höheren Stellenwert als noch vor einigen Jahrzehnten (DOHOO u. DOHOO 1996; CAPNER et al. 1999). Im Vergleich zur Humanmedizin ist der Einsatz jedoch noch immer als gering zu beurteilen, was vor allem auf die mangelnde Fähigkeit, Schmerz beim Tier zu erkennen und zu beurteilen, zurückzuführen ist (FLECKNELL 2008). Auch wenn der Standard der Schmerztherapie in der Pferdepraxis noch nicht an den in der Kleintiermedizin heranreicht, ist die Notwendigkeit eines guten Schmerzmanagements beim Pferd dennoch anerkannt (TAYLOR et al. 2002).

Die Schmerzbeurteilung beim Tier erfolgt in den meisten Fällen durch eine Beurteilung des Verhaltens (MOLONY u. KENT 1997; LE BARS et al. 2001; ASHLEY et al. 2005; VINUELA-FERNANDEZ et al. 2007). Die Erkennung von schmerzassoziiertem Verhalten setzt somit Kenntnisse des Normalverhaltens einer Tierspezies voraus (TAYLOR et al. 2002). Durch die Annahme, dass Tiere Leiden und Schmerzen empfinden können (MORTON u. GRIFFITHS 1985; FLECKNELL 1994; HAWKINS 2002), wurden die meisten Anwendungsgebiete für Analgetika in der Veterinärmedizin vom Menschen auf das Tier übertragen. Wissenschaftliche Studien und Beobachtungen über die Schmerzempfindung und Schmerzentstehung bei unseren Haustieren sind für eine fundierte Schmerztherapie unerlässlich (HAWKINS 2002; TAYLOR et al. 2002; VINUELA-FERNANDEZ et al. 2007; FLECKNELL 2008). Trotz des Verständnisses, dass Tiere Schmerzen empfinden, wird die Anwendung einer analgetischen Therapie beim Pferd kontrovers diskutiert. Als Gründe für einen restriktiven Umgang werden die Maskierung möglicher Krankheitszustände, mögliche Überbelastungen erkrankter Gliedmaßen und die Sorge vor unerwünschten Nebenwirkungen genannt (TAYLOR et al. 2002). Jedoch ist eine analgetische Therapie nicht nur notwendig für die Therapie von akutem Schmerz, sondern dient auch der Vorbeugung der Entwicklung von pathologischen Hyperalgesien (WHAY et al. 1998).



Bei invasiven Eingriffen am Kopf beim stehenden Pferd ist eine gute Analgesie und Sedation erforderlich, um Abwehrbewegungen und daraus folgende Verletzungen von Tier und Mensch zu vermeiden. Studien zur Verwendung von Opioiden beim Pferd demonstrieren unerwünschte Nebenwirkungen wie erhöhte lokomotorische Aktivität, Drangwandern und vor allem unkontrolliertes Kopfnicken/Kopfzucken (MAMA et al. 1993; NOLAN et al. 1994; CARREGARO et al. 2007), was zum Teil einen Eingriff am Kopf unmöglich machen kann. Um diesen unerwünschten Nebenwirkungen aus dem Weg zu gehen, ist die Suche nach geeigneten analgetisch wirksamen Arzneimitteln, die in Kombination mit einem sedativ wirksamen Alpha-2-Agonisten eingesetzt werden können, speziell für die Verwendung bei Eingriffen am Kopf des Pferdes, wünschenswert und sinnvoll. Eine klinische Studie aus der Pferdeambulanz der Tierärztlichen Hochschule Hannover (HOPSTER et al. 2013) konnte zeigen, dass sich die Kombination von Alpha-2-Agonisten mit Ketamin oder Midazolam vorteilhaft auf die Sedierungsqualität der Pferde bei Zahnextraktionen auswirkte und so die Durchführbarkeit der Eingriffe erleichterte.

Deshalb war es das Ziel dieser Studie, die Medikamente Romifidin, Ketamin und Lidocain allein und in Kombination miteinander hinsichtlich ihrer antinozizeptiven Wirkung, ihrer Wirkungsdauer und ihrer Wechselwirkungen sowie möglicher unerwünschter Nebenwirkungen standardisiert zu untersuchen.



2 Literaturübersicht

2.1 Schmerz

2.1.1 Funktion des Schmerzes

Der Begriff „Schmerz“ wird von der International Association for the Study of Pain (IASP) als „ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit tatsächlichen oder möglichen Gewebeschäden verbunden ist oder in solchen Kategorien beschrieben wird“ definiert. Erst 1986 formulierte Zimmermann einen Zusatz für das Tier, in welchem er Schmerz als eine „aversive Empfindungserfahrung, verursacht durch aktuelle oder potentielle Verletzung (Schädigung), die ihrerseits schützende motorische und vegetative Reaktionen auslöst, sowie erlerntes Meideverhalten bewirkt und das spezifische Artverhalten – einschließlich des Sozialverhaltens – modifizieren kann“ beschreibt (ZIMMERMANN 1986).

Wie aus der Definition hervorgeht, handelt es sich um eine für das Individuum negative Erfahrung. Dennoch wird Schmerz als notwendig angesehen, um Schäden und Verletzungen in allen Bereichen des Lebens zu erkennen, zu vermeiden und ihnen vorzubeugen (BATESON 1991; LE BARS et al. 2001).

So ermöglicht Schmerz im Zuge einer unvermeidbaren Verletzung eine beschleunigte und ungestörte Heilung, da Kontakt und Berührungen, beziehungsweise zu starke Belastung vermieden werden, bis eine vollständige Heilung eingetreten ist (WOOLF u. MANNION 1999). Akuter Schmerz stellt ein Alarmsignal für externe und interne Stimuli dar und dauert nur solange an, wie der noxische Stimulus andauert (COSTIGAN et al. 2009).

Erbliche Erkrankungen, die sich in einer angeborenen Unempfindlichkeit gegenüber schmerzhaften Reizen äußern, führen zu schweren Verletzungen und Selbstzerstörung, was die Notwendigkeit einer ungestörten Schmerz Wahrnehmung verdeutlicht (COSTIGAN et al. 2009).



2.1.2 Physiologie des Schmerzes

Wie bereits erläutert, stellt Schmerz eine neurophysiologische Schutzfunktion dar, die vor Trauma und Gewebeschäden schützen soll (MUIR u. WOOLF 2001). Die Wahrnehmung von Schmerz und noxischen Reizen, die Nozizeption, läuft bei allen Säugetieren nahezu identisch ab (VINUELA-FERNANDEZ et al. 2007). Man unterteilt sie in folgende Phasen: Transduktion, Transmission, Modulation, Projektion und Perzeption (MUIR 2010b).

2.1.2.1 Transduktion

Die Schmerzwahrnehmung beginnt in der Peripherie durch die Aktivierung von speziellen Schmerzrezeptoren, den Nozizeptoren, welche sich in drei Gruppen kategorisieren lassen: „high threshold“ Mechanorezeptoren, welche durch Druck aktiviert werden, „low-threshold“ Mechano-Hitzerezeptoren, die auf Druck und Hitze reagieren und polymodale Rezeptoren, welche auf Druck, Hitze oder chemische Substanzen ansprechen (GREER u. HOYT 1990).

Weiter lassen sich Nozizeptoren auch in Bezug auf ihre Ansprechbarkeit für Capsaicin, den aktiven Inhaltsstoff der Chillischote, charakterisieren (CATERINA et al. 1997). Wird ein Nozizeptor durch Capsaicin aktiviert, resultiert dies in einem brennenden Schmerz, ausgelöst durch die Öffnung hitzesteuerter Ionenkanäle und der Freisetzung entzündlicher Mediatoren (CATERINA et al. 1997). Ein Rezeptor, der auf Neuronen mit geringem Durchmesser beschränkt ist und ebenfalls durch Capsaicin aktiviert werden kann, ist der Vanilloid-1 Rezeptor, ein nicht-selektiver Kationenkanal (TOMINAGA et al. 1998) und ein Signalgeber für noxische thermische Stimuli (CATERINA et al. 1997; TOMINAGA et al. 1998). Der Vanilloid-1 Rezeptor wird neben Capsaicin und Vanilloid-Komponenten durch Hitze und Protonen aktiviert (TOMINAGA et al. 1998), was zu einer Depolarisation der Nervenfasern und einer erhöhten Ionenleitfähigkeit führt (MARSH et al. 1987; OH et al. 1996).

Die Aktivierung der Nozizeptoren durch noxische Stimuli führt somit zur Bildung von Aktionspotentialen (MUIR u. WOOLF 2001).



2.1.2.2 Transmission

Nervenfasern in der Peripherie, sogenannte Neuronen erster Ordnung (CLARK u. CLARK 1999), leiten die Schmerzinformation weiter und lassen sich in schnelle, myelinisierte A δ -Fasern mit einem Durchmesser von 1-5 μm und langsame, unmyelinisierte C-Fasern mit einem Durchmesser von 0,25-1,5 μm unterteilen (BRITTON et al. 1996). Durch die schnelle Weiterleitung der Aktionspotentiale über A δ -Fasern werden diese für den ersten, „scharfen“ Schmerz verantwortlich gemacht, wohingegen sich die Aktivierung von C-Fasern in dem sogenannten zweiten, „dumpfen“ Schmerz äußert (CLARK u. CLARK 1999; MUIR 2010b). Die Leitungsgeschwindigkeiten der Nervenfasern werden in der Literatur mit 6-30 Metern pro Sekunde für A δ -Fasern und mit 0,25-1,25 Metern pro Sekunde für C-Fasern angegeben (BRITTON et al. 1996).

Zusätzlich existieren A β -Fasern mit einem Durchmesser von 5-15 μm (BRITTON et al. 1996), welche für die Fortleitung von nicht-schmerzhaften Reizen wie Berührungen, Druck und Vibrationen verantwortlich sind und so bereits durch Stimuli niedriger Intensität aktiviert werden. Diese weisen eine Leitungsgeschwindigkeit von 30-70 Meter pro Sekunde auf (MUIR u. WOOLF 2001).

Die peripheren Nervenfasern leiten den Reiz an das Rückenmark weiter (KITCHELL 1987).

2.1.2.3 Modulation und Projektion

Die afferenten Nervenfasern treten über die Dorsalwurzeln der Spinalnerven in das Rückenmark ein und vereinigen sich im Dorsalhorn mit Neuronen zweiter Ordnung (KIDD u. URBAN 2001; MUIR u. WOOLF 2001; MUIR 2010b). Man unterscheidet nozizeptor-spezifische Neuronen, die ausschließlich schmerzhaft stimuli an das Gehirn projizieren und sogenannte „wide dynamic range“-Neuronen, die gleichermaßen auch nicht-schmerzhaft stimuli weiterleiten (CLARK u. CLARK 1999). Schmerzhaft stimuli führen zu einer Freisetzung verschiedener Neuropeptide aus den afferenten Nervenfasern (KIDD u. URBAN 2001). Dazu zählen insbesondere Substanz P, welche aus den zentralen Endungen der C-Fasern



freigesetzt wird (DUGGAN et al. 1988) und Glutamat, der vorherrschende erregende Neurotransmitter an allen Nozizeptoren (JULIUS u. BASBAUM 2001).

2.1.2.4 Perzeption

Nachdem die sensorische Information im Rückenmark moduliert wurde, wird sie anschließend für die endgültige Verarbeitung in das Gehirn projiziert, wo sie dann spezifische Antworten nach sich zieht (MUIR u. WOOLF 2001). Die Informationen werden an den Thalamus geleitet, von wo sie weiter im somatosensorischen Kortex und limbischen System verarbeitet werden (CLARK u. CLARK 1999; PRICE 2000). Zusätzlich kommt es zu einem hemmenden oder erregenden Einfluss über absteigende Bahnen vom Gehirn, besonders im Bereich des periaquäduktalen Grau weiter über die rostroventrale Medulla (HEINRICHER et al. 2009), auf die spinalen Zellen (ZHUO u. GEBHART 1990; BRITTON et al. 1996; GJERSTAD et al. 1999; GJERSTAD et al. 2001; HEINRICHER et al. 2009). Wann es zu Verschiebungen des Gleichgewichts zwischen Erregung und Hemmung kommt, kann von verschiedenen Reizen und Zuständen unterschiedlicher Intensität abhängen (ZHUO u. GEBHART 1990; HEINRICHER et al. 2009). So kann eine immense Stressreaktion zu einem vermehrt hemmenden Einfluss führen und sich in einer verringerten Schmerzwahrnehmung äußern, wohingegen Entzündung und Schmerzen zu einer Erregung und so zu pathologischen Zuständen wie zentraler Sensibilisierung und Hyperalgesie führen können (HEINRICHER et al. 2009).



2.1.3 Pathologischer Schmerz

Wie bereits beschrieben erfüllt akuter Schmerz oft protektive Funktionen, welche die Heilung von geschädigtem Gewebe ermöglichen sollen. Im Gegensatz dazu gibt es Schmerzformen, denen keine protektiven Funktionen zugeschrieben werden können (MUIR u. WOOLF 2001).

Neuropathischer Schmerz entsteht als Antwort des Körpers auf eine primäre neuronale Schädigung im peripheren oder zentralen Nervensystem und führt zu einer gesteigerten sensorischen Wahrnehmung (COSTIGAN et al. 2009). Entzündlicher Schmerz resultiert aus einer Gewebeschädigung und der entzündlichen Antwort auf diese und hält normalerweise nur solange an, bis die primäre Gewebeschädigung abgeheilt ist (COSTIGAN et al. 2009). Geht der Schmerz jedoch über die akute entzündliche Phase hinaus, kann sich ein pathologisch chronischer Schmerz entwickeln (COSTIGAN et al. 2009). Beide dieser pathologischen Schmerzarten können in Allodynie, primärer und sekundärer Hyperalgesie und peripherer sowie zentraler Sensibilisierung resultieren (MUIR 2005).

2.1.3.1 Periphere Sensibilisierung

Geschädigtes und verletztes Gewebe setzt chemische Substanzen wie Prostaglandine, Bradykinine, Zytokine und diverse Ionen frei, welche für die Entstehung von peripherer Sensibilisierung, primärer Hyperalgesie und Allodynie verantwortlich sind (JULIUS u. BASBAUM 2001; KIDD u. URBAN 2001; MUIR 2010b). Hyperalgesie beschreibt eine übersteigerte und lang andauernde Antwort auf einen noxischen Reiz, wohingegen unter Allodynie ein Schmerzempfinden auf einen unter normalen Umständen nicht-schmerzhaften Reiz verstanden wird (MUIR 2010b). Durch aktivierte Immunzellen findet eine gesteigerte Produktion von Zytokinen (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α) und Wachstumsfaktoren (NGF) (DRAY 1995) statt, welche zu einer Erniedrigung des Schwellenwertes des Nozizeptors führt. Die Folgen sind eine Erhöhung der Aktivierungsbereitschaft und eine daraus resultierende übersteigerte Schmerzantwort (MUIR u. WOOLF 2001; COSTIGAN et al. 2009). Die periphere Sensibilisierung erklärt somit die Aktivierung von peripheren



Nozizeptoren durch Stimuli geringer Intensität (WOOLF u. MAX 2001) und stellt den Hauptgrund der gesteigerten Empfindlichkeit gegenüber schmerzhaften Reizen im Bereich einer Verletzung oder Entzündung dar (WOOLF 2004).

2.1.3.2 Zentrale Sensibilisierung

Obwohl eine Hypersensibilität nach entzündlichen Stimuli und Prozessen meist auf einer peripheren Sensibilisierung beruht, können anhaltende und wiederholte Stimuli zu einer Veränderung der Funktion und Aktivität von zentralen neuronalen Mechanismen führen und sich so in einer zentralen Sensibilisierung manifestieren (COSTIGAN u. WOOLF 2000; KIDD u. URBAN 2001), die zeitlich über die Dauer der Stimuli hinaus geht (COSTIGAN u. WOOLF 2000). Anhaltende Ausschüttung von Neuropeptiden aus afferenten Nervenfasern führt zu einer Aktivitätskaskade verschiedener Systeme und einem vermehrten Kalziumionen-Einstrom (KIDD u. URBAN 2001). Periphere Verletzungen führen so zu einer gesteigerten zentralen Aktivität im Rückenmark (WOOLF 1983). Das Ergebnis ist eine gesteigerte Antwort von Neuronen im Rückenmark auf bereits bestehende Stimuli und auf Stimuli, welche normalerweise unterhalb der erregbaren Schwelle liegen (KIDD u. URBAN 2001). Zusätzlich können A β -Fasern unter diesen Umständen die Funktionen von C-Fasern übernehmen und zentrale Sensibilisierung mit Allodynie und sekundärer Hyperalgesie auslösen (COSTIGAN u. WOOLF 2000).

Eine akute Steigerung des Schmerzempfindens, das „wind-up“ Phänomen, wird durch zeitlich nah beieinander liegende, sich wiederholende noxische Stimuli hervorgerufen (WOOLF 2004).

2.1.3.3 Der NMDA-Rezeptor

Beim NMDA-Rezeptor (N-Methyl-D-Aspartat) handelt es sich um einen ionotropen Glutamatrezeptor, der durch die erregenden Transmitter Glutamat und Glycin aktiviert wird (MUIR 2010a) und daraufhin seinen Ionenkanal für Kalzium, Natrium und Kalium öffnet (KOHRS u. DURIEUX 1998). Unter normalen Umständen besteht ein spannungsabhängiger Block des Ionenkanals durch Magnesiumionen (FELSBY et al. 1996; COSTIGAN u. WOOLF 2000).



NMDA-Rezeptoren spielen eine wichtige Rolle in der Übertragung sensorischer Informationen und vermitteln die Erregung von Neuronen im zentralen Nervensystem (HAAS u. HARPER 1992).

Zusätzlich haben sie Bedeutung bei der Entstehung von pathologischen Schmerzzuständen und der Ausprägung von zentraler Sensibilisierung (DICKENSON 1990; WOOLF u. THOMPSON 1991; KRISTENSEN et al. 1992; MA u. WOOLF 1995; ULTENIUS et al. 2006). Eine Reihe intensiver Stimuli der C-Fasern führt zu einem Aufheben des spannungsabhängigen Magnesiumblocks des NMDA-Rezeptors (DICKENSON 1990; MA u. WOOLF 1995; BRITTON et al. 1996; COSTIGAN u. WOOLF 2000). Folge der Aufhebung des Magnesiumblocks ist ein Kalziumeinstrom (MACDERMOTT et al. 1986), der unter anderem zur Aktivierung von Proteinkinase C führt. Die Proteinkinase C erhöht die Ansprechbarkeit des NMDA-Rezeptors auf Glutamat, reduziert weiter den Magnesiumblock des Ionenkanals und führt so zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit von dessen Öffnung (CHEN u. HUANG 1992). Hält die gesteigerte Erregbarkeit nur während der Stimuli an, resultiert dies im sogenannten „wind-up“-Phänomen. Die temporale Summation, eine Erhöhung des Schmerzempfindens durch wiederholte Stimuli der gleichen Intensität (KNOBLOCH et al. 2006), stellt eine Form von „wind-up“ dar (PRICE et al. 1994).

Kommt es zu Veränderungen der Erregbarkeit, die über die Dauer des Stimulus hinausgehen, resultiert dies in zentraler Sensibilisierung (COSTIGAN u. WOOLF 2000).

NMDA-Rezeptor Antagonisten können somit die Entwicklung von zentraler Sensibilisierung verhindern (WOOLF u. THOMPSON 1991; KRISTENSEN et al. 1992) und der Entstehung von Allodynie vorbeugen (FELSBY et al. 1996).

2.1.4 Schmerzerkennung und Schmerzmanagement beim Pferd

Pferde äußern Schmerz oftmals nur durch unspezifische Verhaltensänderungen, welche jedoch nicht direkt Aufschluss über den Ursprung oder den Schweregrad geben (ASHLEY et al. 2005). Zusätzlich haben Pferde aufgrund ihrer evolutiven Stellung als Beute- und Fluchttier ihre Schmerzäußerungen in der Regel auf ein Minimum reduziert (TAYLOR et al. 2002; ASHLEY et al. 2005).



Da die meisten Untersuchungen und Studien bezüglich Schmerzen und Schmerzmanagement beim Pferd an gesunden Tieren mit experimentell induziertem Schmerz und noxischen Stimuli vollzogen wurden (CHAMBERS et al. 1990; SPADAVECCHIA et al. 2002; SPADAVECCHIA et al. 2005; LOVE et al. 2011b; POLLER et al. 2013a, b), ist die Aussagekraft für Pferde mit bestehenden schmerzhaften Erkrankungen schwer einzuschätzen (MUIR 2010b).

Zur Beurteilung von Schmerz beim Pferd können Verhalten, Interaktion mit der Umgebung, Futteraufnahme und physiologische Parameter wie die Herz- oder Atemfrequenz herangezogen werden (MORTON u. GRIFFITHS 1985; PRICE et al. 2003; RIETMANN et al. 2004; GRAUBNER et al. 2011). So kann beispielsweise eine veränderte Herzfrequenz einen Hinweis auf einen schmerzhaften Zustand geben, eine unveränderte Schlagfrequenz kann diesen jedoch nicht ausschließen. Es zeigte sich zum Beispiel in einer Studie von RAEKALLIO et al. (1997a, b) kein Unterschied in der Herzfrequenz bei Pferden, die nach einem arthroskopischen Eingriff entweder Phenylbutazon oder kein Analgetikum erhielten. Auch in anderen Untersuchungen konnte nur ein moderater beziehungsweise schwacher Zusammenhang zwischen physiologischen Parametern wie Herz- und Atemfrequenz und Schmerz beim Pferd beobachtet werden (GRAUBNER et al. 2011). Auch die Bestimmung von Katecholaminen und Kortikosteroiden lieferte keinen sicheren und verlässlichen Aufschluss über das tatsächliche Vorhandensein von Schmerz, so dass diese Parameter als unspezifisch gelten, da sie durch andere Faktoren beeinflussbar sind (RAEKALLIO et al. 1997a; RAEKALLIO et al. 1997b). In weiteren Studien wurden verschiedene Aktivitätsmuster und Verhaltensscores genutzt, um Schmerzen beim Pferd aufzudecken. Beispielsweise zeigten Pferde nach Arthroskopie vermehrt abnorme Standpositionen, vermehrte Unruhe und verbrachten weniger Zeit mit der Futteraufnahme als Kontrollpferde ohne operativen Eingriff (PRICE et al. 2003). Bei Pferden mit Hufrehe zeigte sich die häufige Gewichtsumverteilung zwischen kontralateralen Gliedmaßen als ein Anzeichen für Schmerz (RIETMANN et al. 2004). GRAUBNER et al. (2011) beschrieben unter anderem die Haltung des Kopfes unterhalb der Höhe des Widerrists, ein Anlegen der Ohren, einen aufgekrümmten