

Die Verwendung von Opioiden als Schmerzmittel beim Pferd unter besonderer Berücksichtigung der Rückenmarksanästhesie

Olivier Louis Levionnois, Claudia Spadavecchia, Alessandra Bergadano und Urs Schatzmann

Abteilung Anästhesiologie, Departement für klinische Veterinärmedizin, Vetsuisse Fakultät der Universität Bern, Schweiz

Zusammenfassung

Opiode werden, hauptsächlich aufgrund ihres stark erregenden Effektes, bei Pferden nur sehr selten angewendet obwohl sie, besonders in Kombination mit gering dosierten Sedativa, bemerkenswerte Analgesien bewirken, die weitaus effektiver sind als andere, gebräuchliche Schmerzmittel. Vor allem die Tatsache, dass unliebsame Nebenwirkungen bei Patienten mit hochgradigen Schmerzen kaum auftreten, rechtfertigt ihren Gebrauch in der Pferdemedizin. In diesem Artikel wird die pharmakologische Basis der Effekte von Opioiden (Methadon, Fentanyl, Butorphanol, Buprenorphin, Pethidin, Tramadol und Pentazocin) bei Pferden dargelegt und die Vorteile und die Grenzen ihres Einsatzes beschrieben. Dabei werden die verschiedenen Applikationswege, systemisch, lokale Infiltration, intraartikuläre, transdermale Anwendung und im besonderen die epidurale Verabreichung aufgezeigt.

Schlüsselwörter: Pferd, Opiode, Schmerzmittel, Epidural

Use of opioids for horse analgesia with particular interest on epidural administration

Opioids are seldom used in horses mainly because of their well-known strong excitatory effects. Their correct use, however, particularly in combination with low doses of sedatives, provokes remarkable analgesia in a much more potent way than other commonly used analgesics. Particularly the fact that unwanted side-effects may be reduced when administering adequate dose to painful rather than non-painful individuals allows the routine use of opioids in equines. In this article the pharmacological basis of opioids to highlight their advantages and limits is described. Different opioids like methadone, morphine, fentanyl, butorphanol, buprenorphine, pethidine, tramadol and pentazocin are discussed. Non-systemic use (local infiltration, intra-articular administration, transdermal application and particularly the epidural route) are described

Keywords: horse, opioid, analgesic, epidural

Einleitung

Morphin und seine synthetischen Derivate sind bereits seit hundert Jahren die wirksamsten Analgetika in der Humanmedizin. Sie wurden auch beim Pferd seit Jahrzehnten erprobt (Frick 1921). Im Gegensatz zum Hund, der durch eine hochdosierte subkutane Injektion von Morphin hydrochloricum in einen tiefen Schlaf versetzt werden kann, in welchem auch Operationen durchführbar sind (analgetischer Dämmer Schlaf genannt), wird von Pferden seit jeher über eine erregende Wirkung berichtet, die oft noch lange Zeit nach bereits beendeter Operation anhält und als kontraindiziert galt (Branson und Gross 2001). Amadon und Craig (1937) kamen aber zum Schluss, dass mit kleineren Dosen eine analgetische Wirkung ohne Sedation oder Exzitation erreicht werden kann. Auch andere Autoren berichten, dass unter Wirkung von Morphin eine Sedation und eine Verminderung der Schmerzempfindlichkeit erreichbar ist, was die Durchführung von Untersuchungen, Behandlungen und Vornahme kleiner Eingriffe gestattet. Auch Methadon (in Form von Polamivet®) provoziert bei adäquater Dosierung beim Pferd eine Beruhigung und Herabsetzung der Schmerzemp-

findlichkeit (Westhues und Fritsch 1961). Allerdings beschreibt bereits Noeggerath (1953) Exzitationen, die bei mehr als 0.25 mg/Kg L-Methadone (Polamivet®) ein sehr starkes Ausmaß annehmen. Durch das Fehlen einer linearen Dosis vs. Wirkungsbeziehung und den damit verbundenen unliebsamen Aufregungszuständen, werden Morphin und seine Derivate beim Pferd heute nicht mehr als alleinige Mittel zur Schmerzstillung eingesetzt. Die bessere Kenntnis der verschiedenen Moleküle und ihrer Wirkung, sowie die verschiedenen Applikationswege (z.B. epidural, intraartikulär, transdermal) machen heute aber den Weg zur Verwendung dieser Stoffe als wirksame Schmerzmittel in der Klinik frei. Die entsprechenden physiologischen und pharmakologischen Grundlagen sollen nachstehend zusammengefasst, präsentiert und erläutert werden.

Wie wirken die Opiode?

Natürlich vorkommende (Opiate) und synthetische Moleküle (Opiode) sind hergeleitet von Morphin, Codein oder The-

bain, ursprünglich enthalten im Opium. Sie benutzen die gleichen Rezeptoren, wie die endogen vorkommenden Opiode (Endorphine). Diese zirkulieren ständig in unterschiedlicher Menge im Körper. Sie werden hauptsächlich im Zentralnervensystem synthetisiert und lassen sich in drei Hauptgruppen einteilen, die mit spezifischen Rezeptoren reagieren: μ , δ und κ . Die Rezeptoren finden sich in verschiedenen Geweben, wo sie hauptsächlich die nervöse Übertragung hemmen. Durch die verschiedenen Rezeptoren lässt sich der starke analgetische Effekt dieser Moleküle und durch die weite Verbreitung von Opioidrezeptoren im Körper, auch im Darm, die zum Teil unerwünschten Nebenwirkungen erklären (Darmhypomotilität). Opiode, die an κ -Rezeptoren binden, entwickeln einen generell höheren sedativen Effekt und eine höhere viszerale Analgesie.

Opiatrezeptoren finden sich neben dem Gehirn auch im Rückenmark und in der Peripherie. Systemisch, das heißt intramuskulär oder intravenös verabreichte Opiode, üben ihren Effekt, d.h. ihre analgetische Wirkung nicht nur im Gehirn, sondern an den verschiedensten Orten des Körpers aus (Yaksh et al. 1997). Dies ermöglicht auch eine gezielte Anwendung z.B. im Rückenmark, in einem Gelenk oder an einer Wunde. Der schmerzhemmende Effekt konzentriert sich auf das nozizeptive System über die Nervenfasern vom Typ C (und wenig A δ) bis ins zentrale Nervensystem. Im Gegensatz zur Lokalanästhesie werden motorische Nervenfasern (Typ A α) durch die Opiode nicht beeinflusst. Das autonome Nervensystem (Nervenfasern Typ B) bleibt ebenfalls unbeeinträchtigt. Aus diesem Grund ist eine gezieltere Anwendung sicher vorteilhaft. Allerdings muss ein für die Praxis geeignetes Opioid die notwendigen pharmakologischen Charakteristika für die geplante Anwendung aufweisen.

Die Opiode werden heute noch gemäß ihrer Eigenschaft in Agonisten (total oder partiell) oder Antagonisten für die Opioidrezeptoren eingeteilt (Barber und Gottschlich 1992; Reisine et al. 1996). Jedes Opioid hat eine spezifische Affinität für einen Rezeptor, wobei mehrere Rezeptoren gleichzeitig betroffen werden können (Tabelle 1). In der Praxis finden sich nur Wirkstoffe, die an die μ -Rezeptoren und einige wenige, die an die κ -Rezeptoren binden.

Tab 1 Rezeptorspezifität von verschiedenen Opioiden.
Receptor specificity of opioids

Wirkstoffe	Rezeptoren		
	μ	δ	κ
Morphin, Methadon, Pethidin Fentanyl, Tramadol	Agonist	–	–
Buprenorphin	Partiellagonist	–	Antagonist
Butorphanol, Pentazozin	Partiellagonist	–	Agonist
Naloxon	Antagonist	Antagonist	Antagonist
Nalorphin, Nalbuphin	Antagonist	–	Agonist

Morphin wirkt auf alle Organe die μ -Rezeptoren besitzen. Vom μ -Rezeptor wurden zwei Untergruppen identifiziert (Reisine et al. 1996; Pasternak 2003), die Rezeptoren μ_1 und μ_2 , die beide analgetische Wirkung zeigen. Der Rezeptor μ_2 ist spezifisch für die Atemdepression und die unerwünschten Nebenwirkungen im Verdauungstrakt verantwortlich (Raffa und Schupsky 1994; Clark 1999). Es gibt eine mögliche Hypothese, dass bei vorhandenem Schmerz vorwiegend die μ_1 -Rezeptoren besetzt werden und sich somit selbst bei hohen Dosierungen nur wenig Nebenwirkungen zeigen. Im

Gegensatz dazu, werden bei Patienten ohne Schmerzen mehr μ_2 -Rezeptoren besetzt.

Welche Wirkungen weisen die beim Pferd verwendeten Opiode auf?

Gleichzeitig mit der Analgesie werden auch häufig Hypotonie, Unterdrückung der Darmmotorik und ein Harnverhalten beobachtet (Tabelle 2), was aber normalerweise keine weiteren Konsequenzen nach sich zieht.

Tab 2 Pharmakologische Eigenschaften der μ -Agonisten beim Pferd nach systemischer Anwendung.
Pharmacological properties of μ -opioids after systemic administration in horses.

Zentralnervensystem:	Analgesie, Erregungszustände / Sedation, Muskelzittern, Hyperthermie
Respirationstrakt:	Atemdepression, Unterdrückung des Hustenreizes
Kreislaufsystem:	Hypotonie, Vasodilatation, Bradykardie
Verdauungssystem:	Unterdrückung der Darmmotorik, Verminderung der Darmsekretionen
Harnsystem:	Harnverhalten, Sphinkterspasmen, Dysurie
Haut:	Urtikaria, Schwitzen, schmerzhafte Injektion

Die systemische Verabreichung von Opiaten alleine mit vorwiegend agonistischer Wirkung führt beim Pferd in höheren Dosen, infolge Aktivierung bez. Stimulierung von dopaminergen Rezeptoren, zu einer Erregung (Mama et al. 1992, Kamerling et al. 1993, Clark 1999), was in früheren Jahren zur Leistungssteigerung (Doping) missbraucht wurde (Kamerling et al. 1989, Clark 1999). Diese Hyperaktivität ist dosisabhängig (Combie et al. 1983). Durch gleichzeitige Verabreichung von Sedativa (z.B. Azepromazin oder α_2 Agonisten), selbst in niedrigen Dosierungen, lassen sich diese, in der Klinik unliebsamen Nebenwirkungen, jedoch wirkungsvoll unterdrücken. Gleichzeitig wird die sedative Wirkung verstärkt und stabilisiert.

Die lokale Applikation von Opioiden zielt darauf, periphere Rezeptoren zu belegen. Sie werden somit nur in einem geringen Maße systemisch absorbiert, was die geringe Anzahl an Nebeneffekten erklärt. Die Verabreichung in eine Wunde, intraartikulär oder intraokulär sind genauso indiziert, wie eine Applikation in den Epiduralraum.

Warum werden Opiode epidural angewendet?

Die epidurale Injektionstechnik beim Pferd ist seit 100 Jahren bekannt. Durch Injektion eines Lokalanästhetikums (z.B. Lidocain) in den Epiduralraum, entweder zwischen dem Sakrum und dem ersten Schweifwirbel oder zwischen dem ersten und zweiten Schweifwirbel, kann ein völliger Verlust der sensiblen und motorischen Funktion des Schweif und des Perinäums beim stehenden Pferd erreicht werden. Langjährige Routine genießt die Epidural-Analgesie mit einem Lokalanästhetikum zur Durchführung von chirurgischen Eingriffen an Schweif, Anus, Rektum, Vulva, Vagina, Urethra und Blase beim stehenden Pferd. Weitere Indikationen sind eine chirurgische Korrektur des Rektusprolaps und der Rektovaginalfistel. Weiter beschrieben ist diese Methode zur Erreichung einer Analgesie zur Fötotomie, zur Korrektur einer Uterustorsion, zu laparoskopischen Eingriffen (Kryptochidektomie, Ovariektomie, diagnostische Eröffnung des Abdomens) und zur perine-

alen Urethrotomie (bei Urolithiasis) beim stehenden Pferd (Green und Cooper 1985, Green und Thurmon 1985, Lavery et al. 1992). Die Injektion größerer Volumina führt dabei zur Paralyse der Hinterhand, was beim Pferd, im Gegensatz zum Rind, zu schwerwiegenden Aufregungszuständen und Problemen Anlass gibt.

Zur Verstärkung der Wirkung und zur Verlängerung der Wirkungsdauer wird auch die Zugabe von Xylazin und Detomidin zum Lokalanästhetikum beschrieben, wobei eine zusätzliche Ataxie und ebenfalls ein eventuelles Niedergehen als mögliche Komplikationen beobachtet wurden (Chopin und Wright 1995, Wittern et al. 1998). Auf der Suche nach Stoffen, die nur sensible Fasern beeinträchtigen und damit das Stehen nicht beeinträchtigen, wurden Opiode, α 2-Agonisten, Keta-min oder Kombinationen dieser Stoffe ohne Lidokain zur Analgesie bei chirurgischen Eingriffen unter Allgemeinanästhesie (Narkose), sowie beim stehenden Pferd für akute und chronische Schmerzzustände im Bereich der Hintergliedmaßen oder des Beckens erfolgreich epidural verabreicht (Valverde et al. 1990, Sysel et al. 1996). Damit konnte eine analgetische Wirkung bei kleineren Dosierungen und minimalen systemischen Nebenwirkungen erreicht werden.

Mit der Einführung spezieller Epidural-Verweilkathetern ergab sich in den letzten Jahren zudem die Möglichkeit zu wiederholten Injektionen mit verschiedenen Schmerzmitteln und Anästhetika für eine längerandauernde Unterdrückung von Schmerzen im Bereich der Hinterhand. Es ist zu erwarten, dass die Epidural-Anästhesie beim Pferd in Zukunft größere Bedeutung erlangen wird. Nicht nur zur Schmerzbehandlung, sondern auch zur Reduktion der Narkosegaskonzentration während schmerzhaften Eingriffen im Bereich der hinteren Körperhälfte (Doherty et al. 1997a, 1997b).

Welche Opiode sind heute in Klinik und Praxis verwendbar?

Methadon (Polamivet[®], L-Polamidon[®])

Methadon ist ein synthetischer My-Agonist mit ähnlicher analgetischer Potenz wie Morphin (Hall und Clarke 1983, Jage 1989, 1990). Er ist für Pferde zugelassen, allerdings verschärft rezeptpflichtig. Intravenös verabfolgt, wirkt Methadon leicht atemdepressiv (Nilfors et al. 1988), verursacht Exzitationen und eine leichte Verminderung der Peristaltik (Nolan und Hall 1984). Bei schmerzhaften Zuständen sind die Exzitationerscheinungen schwächer ausgeprägt. Alle diese Erscheinungen sind dosisabhängig. Methadon wird heute fast immer in Kombination mit einem α 2-Agonist (Xylazin, Detomidin, Romifidin) eingesetzt und führt bei kleineren Dosierungen zu verbesserten und stabileren Sedationen (Bignozzi 1973, Dodman 1980, Parsons und Walmsley 1982, Nolan und Hall 1984, Clarke und Paton 1988, Nilfors et al. 1988, Schatzmann et al. 2001). Beim Koliker resultiert eine geringgradige, aber länger andauernde Unterdrückung des Schmerzes (Hall und Clarke 1983) ohne gleichzeitige Auswirkungen auf das Kreislaufsystem. Die Dauer der klinisch feststellbaren Analgesie beträgt beim Pferd, obwohl nie exakt festgelegt, ungefähr 2 Stunden, gefolgt von einer subklinischen Analgesie während 4 bis 6 Stunden. Das im Handel erhältliche Polamivet[®] oder L-Polamidon[®] (0.05-0.1 mg/kg IV), welches das Enantiomer L-Methadon

beinhaltet, ist kombiniert mit einer atropinähnlich wirkenden Substanz (Fenpipramid), das die Erregungsübertragung an parasympathischen Nervenendigungen hemmt, in dem es die muskarinartige Wirkung des Acetylcholin an den Rezeptoren der postsynaptischen Membranen blockiert. Dadurch wirkt es auch spasmolytisch. Eine reine Methadonlösung ohne Stabilisator, epidural verabreicht, provoziert eine langauernde (6-8 Stunden) regionale Analgesie ohne Beeinträchtigung der Motorik (Olbrich und Mosing 2003)

Morphin (Morphin HCl[®])

Beim Pferd zeigt Morphin die gleichen Eigenschaften wie Methadon und wird in einer Dosierung von 0,1–0,2 mg/kg angewendet (Branson und Gross 2001, Clark et al. 2003). Morphin kann im Prinzip in Kombination mit einem α 2 Agonisten zur Verstärkung der Sedation und Analgesie intravenös eingesetzt werden. Eine zu schnelle intravenöse Verabreichung der vorgesehenen Dosierung, kann zu einer erhöhten Ausschüttung von Histamin führen. Aus diesem Grund wird eine intramuskuläre Anwendung empfohlen. Morphin ist wesentlich wasserlöslicher, als die anderen Opiode und wird somit bei einer lokalen Applikation nur sehr langsam resorbiert. Häufiger und von erheblicher klinischer Relevanz, ist die intraartikuläre Applikation (0.05-0.1 mg/kg), die bei Mensch und Hund zu ausgeprägten Analgesien nach arthroskopischen Eingriffen führt. Diese lokale Analgesie wird wahrscheinlich durch opioid-spezifische Rezeptoren in der Synovialmembran vermittelt (Tulamo et al. 1996, Sheehy et al. 2001, Bennet und Steffey 2002), und funktioniert nur, wenn in dem Gebiet eine entzündliche Reaktion stattfindet. In jedem Gewebe gilt: Je stärker die Entzündung, desto mehr μ -Rezeptoren sind vorhanden. Aus diesem Grund ist Morphin auch sehr wirksam, wenn es direkt in eine Wunde appliziert wird. Aufgrund seiner pharmakokinetischen Eigenschaften, zeigt Morphin bei einer epiduralen Anwendung eine besondere Wirkung: einen langsamen Wirkungseintritt, eine viel länger andauernde Wirkung als die anderen Opiode und eine minimale systemische Resorption (Tabelle 3).

Tab 3 Epidural verabreichte Stoffe beim Pferd: Dosierungen und Eigenschaften.

Doses and properties of drugs used epidurally in horses.

			Wirkungseintritt (min)	Wirkungsdauer (h)	Wirkung auf Motorik
Lokal-Anästhetikum	Lidocain 1–2%	0,2–0,3 mg/Kg	5–10	1–1,5	+
	Bupivacain 0,5–0,75%	0,6 mg/Kg	10–20	4–5	+
	Ropivacain 0,1–0,5%	0,1 mg/Kg	5–15	3–4	+/-
Opiate	Morphin	0,1–0,2 mg/Kg	60–200	12–18	–
	Methadon	0,1 mg/Kg	15–20	4–6	–
	Butorphanol	0,01–0,04 mg/Kg	15–30	1,5–2	–
	Meperidin	0,5–0,8 mg/Kg	5–15	4–5	+/-
α-2 Agonist	Xylazin	0,15–0,3 mg/Kg	15–30	3–4	+/-
Anästhetikum	Ketamin	1–2 mg/Kg	5–10	1–1,5	+/-

Fentanyl (Fentanyl-Curamed[®], Fentanyl-Janssen[®], Durogesic[®])

Fentanyl und seine Derivate (Alfentanyl, Sufentanyl, Carfentanyl) werden als hochpotente Analgetika beim Menschen und bei Kleintieren angewendet. Fentanyl führt, wie die anderen Opiode, alleine systemisch angewendet, zu einer markanten

Hyperaktivität. Es wird sehr schnell eliminiert. Fentanyl ist sehr lipophil, was auch bei der epiduralen Anwendung zu einer kurzen Wirkungsdauer führt (Tabelle 3). Aufgrund der damit in Zusammenhang stehenden systemischen Resorption treten auch Nebenwirkungen auf.

Eine normale Dosierung (2-4 µg/kg i.v.) wirkt nur 10-20 Minuten. Allerdings eignet sich Fentanyl als einziger µ-Agonist dazu, bei hochgradigen Schmerzzuständen in einer Tropfinfusion (1-5 µg/kg/h) über mehrere Tage verabreicht zu werden, ohne sich im Gewebe anzureichern. Beim Menschen und bei Kleintieren wird Fentanyl als Hautpflaster (Durogesic®) zur postoperativen Schmerzbekämpfung immer häufiger eingesetzt. Nach Applikation von zwei Haftpflastern, die 100 Mikrogramm pro Stunde diffundieren lassen, wird auch beim Pferd bei fehlenden Nebenwirkungen eine Plasmakonzentration gemessen, die eine Analgesie (zwischen 3-35 h nach Applikation) erwarten lässt (Maxwell et al. 2003, Thomasy et al. 2004). Die Methode scheint potentiell auch beim Pferd wertvoll, um langandauernde Analgesien über eine einfache Applikation zu gewährleisten. Für stärkere Schmerzen benötigt der Patient allerdings meistens ein zusätzliches intravenöses Schmerzmittel. Die Pflaster werden auf rasierte und gewaschene Haut des Rückens oder an der Extremitäteninnenseite aufgeklebt.

Butorphanol (Torbugesic®, Morphaso®)

Butorphanol, ein agonistisch und antagonistisch wirkendes, synthetisches Opioid, wird beim Pferd heute weltweit systemisch in Kombination mit α2-Agonisten zur Verstärkung und Stabilisierung der Wirkung eingesetzt. Bei Abwesenheit anderer Opiode, reagiert Butorphanol als schwacher µ-Agonist, allerdings mit einer besseren Sedation und viszerale Analgesie, aufgrund der Wirkung auf κ-Rezeptoren. In Kombination mit anderen µ-Agonisten zeigt Butorphanol unvorhersehbare Wirkungen, meistens reagiert es allerdings wie ein Antagonist. Butorphanol wird normalerweise in einer Dosis von 0,01 – 0,05 mg/kg i.v. angewendet, in der es auch die maximale Wirkung erreicht. Aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften ist auch die alleinige Verwendung möglich. Gelegentlich, vor allem in höheren Dosierungen, können allerdings leichte Unruhen beobachtet werden. Butorphanol (~0,02 mg/Kg iv) scheint während 3-4 Stunden relativ selektiv eine viszerale Analgesie zu provozieren und ist deshalb vor allem zur Schmerzunterdrückung bei Kolik indiziert (Kalpravidh et al. 1984a; 1984b). Die Kombination mit einer geringen Dosis Ketamin (0,3-0,5 mg/kg) bietet beim Pferd eine sehr gute Hautanalgesie bei großen, kutanen Wunden oder Verbrennungen. Wie Fentanyl kann es auch in einer Tropfinfusion zu einer länger andauernden Therapie angewendet werden (0,02 – 0,03 mg/kg/h). Butorphanol ist in Deutschland (noch) nicht zugelassen und als Agonist/Antagonist nicht verschärft rezeptpflichtig. Bei der epiduralen Anwendung von Butorphanol (0,01-0,05 mg/kg) wird über eine ungenügende Analgesie berichtet (Natalini und Robinson 2000; Doherty et al. 1997).

Buprenorphin (Temgesic®)

Buprenorphin ist ein partieller Opioid-Agonist mit einer Affinität zu den µ-Rezeptoren und einer antagonistische Wirkung

auf die κ-Rezeptoren. Seine Wirkung bei der Opioidsubstitutionsbehandlung beim Menschen wird der langsam reversiblen Bindung an den µ-Rezeptor zugeschrieben, was über eine längere Zeit die Sucht des Abhängigen nach der Droge vermindert. Aufgrund dieser sehr langsam reversiblen Bindung bleibt Buprenorphin auch wesentlich länger und stärker wirksam als andere Opiode. Es besitzt aufgrund seiner partiellen Agonist/Antagonist-Wirkung eine breitere Sicherheitsspanne als volle Agonisten, was die dämpfenden Effekte auf die Atemfunktion limitiert. Beim Pferd wird Buprenorphin in einer Dosierung von 10-20 µg/kg i.v./i.m. angewendet (Branson und Gross 2001). Um den sedativen Effekt zu verbessern oder eine mässige, langandauernde Analgesie aufrechtzuerhalten, kann die Dosis 2-4 mal pro Tag verabreicht werden.

Pethidin (Pethidin HCl®)

Pethidin (oder Meperidin) ist ein Opioid vom Typ µ-Agonist. Es besitzt die gleichen Eigenschaften wie Morphin, ist aber zehn mal weniger wirksam. Selbst eine langsame intravenöse Verabreichung, löst eine massive Histaminausschüttung aus und ist somit absolut kontraindiziert. Beim Pferd wird es für eine kurze Analgesie von 1-1,5 h, vor allem bei viszerale Schmerzen (Kolik), in einer Dosierung von 2-4 mg/kg nur im. angewendet (Muir und Robertson 1985, Kohn und Muir 1988, Branson und Gross 2001).

Tramadol (Tramadol Helvepharm®, Tramadol-mepha®)

Tramadol ist ein zentralwirksames Analgetikum mit opioidal und nicht-opioidalen Profilen. Es ist ein nicht selektiver, reiner Agonist an den µ-, δ- und κ-Opioidrezeptoren (größte Affinität allerdings zu den µ-Rezeptoren). Beim Menschen zeigt Tramadol in analgetischen Dosen über einen weiten Bereich extrem wenig Nebenwirkungen. Seine Wirkungsstärke wird mit 1/10 derjenigen von Morphin angegeben und hält für mehrere Stunden (4-6 h) an. Tramadol wird sehr gut über den Darm resorbiert und kann somit beim Pferd in Tablettenform unter das Futter gemischt werden (2-4mg/kg, 1-2 mal pro Tag).

Pentazozin (Fortalgesic®)

Pentazozin (2 mg/kg) (Branson und Gross 2001) das die gleichen Eigenschaften wie Butorphanol aufweist, wird beim Menschen und beim Hund per os angewendet, hat aber bei der Spezies Pferd bis heute kaum Bedeutung erlangt.

Wie wird die epidurale Injektion durchgeführt?

Das Rückenmark liegt eingebettet und geschützt im Rückenmarkskanal, umgeben durch den Liquor cerebrospinalis und ummantelt durch die Dura mater und die Arachnoidea (Abbildung 1). Im Epiduralraum befindet sich Fettgewebe und ein großes Gefässnetz. Nach außen ist der Epiduralraum durch die Innenwand der Wirbel und der Zwischenwirbelbänder begrenzt. Auf dem Niveau jedes Rückenwirbels tritt eine dorsale und ventrale Nervenwurzel aus, welche die Arachnoidea, die Dura Mater und den Epiduralraum durchquert. Der mit

Zerebrospinalflüssigkeit gefüllte Epiduralsack endet im Gebiet des ersten und zweiten Sakralwirbels. Weiter kaudal sind die austretenden Nerven als Cauda equina im Epiduralraum gebündelt. Eine epidurale Injektion verbringt das Injektabile in das Fettgewebe des Epiduralraumes. Dem gegenüber erfolgt die spinale Injektion durch das Foramen lumbosakrale direkt in den Liquor cerebrospinalis (beim Pferd kaum durchgeführt).

Das Pferd wird in einen Notstand gestellt. Nach der Vorbereitung des Materials, Berechnung der Applikationsmenge und der Lokalisation, der Rasur und chirurgischen Vorbereitung der Injektionsstelle, erfolgt eine lokale Anästhesie der Haut und der Subkutis mit 2–3 ml einer 2 %igen Lidokainlösung.

Die Injektionsstelle für den Zugang zum Rückenmarkskanal liegt zwischen dem ersten und zweiten Schweifwirbel, in einer Mulde, die bei passiver Bewegung des Schweifes in der Meridianlinie palpirt werden kann. Der Rückenmarkskanal liegt in der Mitte dieser Mulde, in einer Tiefe von 4–6 cm. Zur epiduralen Injektion beim erwachsenen Pferd wird im allgemeinen eine 18G-Kanüle mit einer Länge von 7,5 cm verwendet, die zuerst senkrecht durch die Haut gestochen und dann in einem Winkel von 45° zur Haut schräg kranioventral eingeführt wird (Abbil-

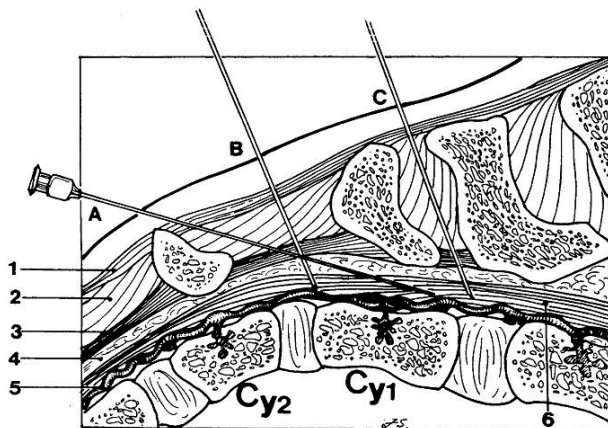


Abb 1 Die epidurale Injektion. 1=Ligamentum intervertebrale, 2=M.m. intervertebrales, 3=Ligamentum flavum, 4=Epiduralraum, 5=Cauda Equina / ventraler Venenplexus, A=traditionelle Punktionsstechnik 45°, B=alternative Punktionsstechnik 90°, C=Punktion zwischen Sakrum und ersten Schweifwirbel.

The inter-coccygeal epidural puncture. 1=Intervertebral ligament, 2=Intervertebral muscles, 3=Ligamentum Flavum, 4=Epidural space, 5=Cauda Equina and ventral venous plexus, A=Traditional 45° approach, B=Alternative 90° approach, C=Sacro-coccygeal approach.

dung 1). Beim Eindringen der Nadelspitze in den Wirbelkanal wird oft ein Einziehen von Luft bemerkt. Auch kann ein leichtes Zucken der Hinterhand das Treffen der Nervenwurzeln anzeigen. Beim korrekten Sitz der Kanülenspitze fehlt der Widerstand bei der Injektion. Durch Aufbringen eines Tropfens einer Kochsalzlösung in die liegende Kanüle, kann durch den negativen Druck im Epiduralraum eine Aspiration erkannt werden.

Zur Katheterisierung verwendet man am besten eine Kanüle nach Tuohy (17G), die eine gebogene Spitze aufweist und die das Einschleiben eines Epidural-Katheters erleichtert (Abbildung 2). Nach Einbringen des Katheters wird die Kanüle entfernt und der Verweilkatheter korrekt fixiert (Abbildung 3). Auf die Punktionsstelle wird eine desinfizierende Salbe aufgebracht. Weiter wird eine sterile Abdeckung empfohlen. Nach

jeder Injektion muss der Katheter mit physiologischer Kochsalzlösung gespült werden. Bei einer Liegedauer des Epidural-katheters über mehrere Tage, ist absolute Einhaltung der Sterilität gefordert.

Welche Komplikationen müssen nach einer epiduralen Injektion erwartet werden?

Neben den, durch die angewendeten Substanzen auftretenden Wirkungen, werden nach einer epiduralen Injektion nur sehr selten Komplikationen beobachtet. Die Hauptkomplikation beim Pferd ist eine Ataxie oder eine Paralyse der Hinterhand, was durch das Aufsteigen des Lokalanästhetikums bis zum Plexus lumbosacralis, einer zu schnellen Injektion oder durch ein zu großes Volumen ausgelöst werden kann

Es wird empfohlen, eine Lösung ohne Konservierungsstoffe oder Adjuvantien zu verwenden, um einer Entzündungsreaktion des Rückenmarks zu verhindern. Durch eine traumatische Läsion der Nervenstrukturen aufgrund der Manipulation mit der Spritze, oder durch die Ausprägung von lokalen Hämatomen kann es zu vorübergehenden (motorischen und sensi-



Abb 2 Epidurale Injektion (Tuohy Kanüle und Katheter mit Bakterienfilter). Oben links: Tuohy Kanüle. Placement of a caudal epidural catheter with a Tuohy needle (up-left corner).

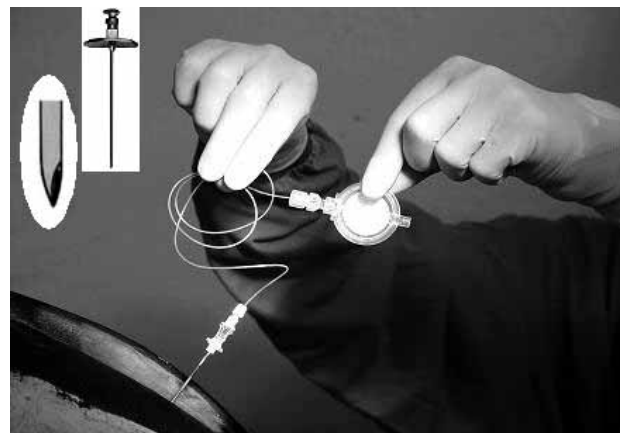


Abb 3 Fixation und sterile Abdeckung des Verweilkatheters. Fixation of a caudal epidural catheter with suture and covering.

blen) Ausfallserscheinungen kommen. Schlussendlich muss in den Tagen nach einer Injektion immer die Entwicklung einer bakteriellen Infektion überwacht werden

Literatur

- Amadon R. S. und Craige A. H. (1937): The actions of morphine on the horse. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 91, 674
- Barber A. und Gottschlich R. (1992): Opioid agonists and antagonists: An evaluation of their peripheral actions in inflammation. *Med. Res. Rev.* 12, 525-562
- Bennett R. C. und Steffey E. P. (2002): Use of opioids for pain and anesthetic management in horses. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 18, 47-60
- Bignozzi L. (1973): [L-polamivet in surgery in horses]. *Folia Vet. Lat.* 3, 343-349
- Branson K. R. und Gross M. E. (2001): Opioid agonists and antagonists. In: *Veterinary pharmacology and therapeutics* 8th ed. Adams H. R. Ames, Iowa state university press, 268-298
- Chopin J. B. und Wright J. D. (1995): Complication after the use of a combination of lignocaine and xylazine for epidural anaesthesia in a mare. *Aust. Vet. J.* 72, 354-355
- Clark J. O. (1999): Analgesia – Clinical pharmacology and therapeutics. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 15, 705-723
- Clark L., Clutton R. E. und Blissitt K. J. (2003): Effects of perioperative morphine administration during halothane anesthesia in horses. In: *Proceedings of the 8th World Congress of Veterinary Anesthesia*, Knoxville, 112
- Clarke K. W. und Paton B. S. (1988): Combined use of detomidine with opiates in the horse. *Equine Vet. J.* 20, 331-334
- Combie J. D., Shults T., Nugent E. C., Dougherty J. und Tobin T. (1983): Pharmacokinetics and protein binding of morphine in horses. *Am. J. Vet. Res.* 44(5), 870-877
- Dodman N. H. (1973): Chemical restraint in the horse. *Equine Vet. J.* 12, 166-70
- Doherty T. J., Geiser D. R. und Rohrbach B. W. (1997a): Effects of high volume epidural morphine, ketamine and butorphanol on halothane minimum alveolar concentration in ponies. *Equine Vet. J.* 29, 370-373
- Doherty T. J., Geiser D. R. und Rohrbach B. W. (1997b): The effect of epidural xylazine on halothane minimum alveolar concentration in ponies. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 18, 246-248
- Frick H. (1921): In: *Tierärztliche Operationslehre*. Richard Schoetz, Berlin
- Green E. M. und Cooper R. L. (1985): Continuous caudal epidural anaesthesia in the horse: an update. In: *Proceedings of American Association of Equine Practitioners* 31, 409-414
- Green S. A. und Thurmon J. C. (1985): Epidural analgesia and sedation for selected equine surgeries. *Equine Pract.* 7, 14-19
- Hall L. W. und Clarke K. W. (1983): In: *Veterinary anaesthesia* 8th ed. Baillière Tindall, Eastbourn
- Jage J. (1989): Methadon—Pharmakokinetik und Pharmakodynamik eines Opiates. *Anaesthesist* 38, 159-166
- Jage J. (1990): Wirkungen und Nebenwirkungen von Methadon. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 115, 552-555
- Kalpravidh M., Lumb W. W., Wright M. und Heath R. B. (1984a): Effects of butorphanol, flunixin, levorphanol, morphine, and xylazine in ponies. *Am. J. Vet. Res.* 45, 217-223
- Kalpravidh M., Lumb W. W., Wright M. und Heath R. B. (1984b): Analgesic effects of butorphanol in horses: dose-response studies. *Am. J. Vet. Res.* 45, 211-216
- Kamerling S., Wood T., DeQuick D., Weckman T. J., Tai C., Blake J. W. und Tobin T. (1989): Narcotic analgesics, their detection and pain measurement in the horse: A review. *Equine Vet. J.* 21, 4-12
- Kamerling S. (1993): Narcotics and local anesthetics – Drug use in performance horses. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 9, 605-620
- Kohn C. W. und Muir W. W. (1988): Selected aspects of the clinical pharmacology of visceral analgesics and gut motility modifying drugs in the horse. *J. Vet. Intern. Med.* 2, 85-91
- Lavery S., Pascoe J. R., Ling G. V., Lavoie J. P. und Ruby A. L. (1992): Urolithiasis in 68 horses. *Vet. Surg.* 21, 56-62
- Mama K. R., Pascoe P. J. und Steffey E. P. (1992): Evaluation of the interaction of mu and kappa opioid agonists on locomotor behavior in the horse. *Can. J. Vet. Res.* 57, 106-9
- Maxwell L. K., Thomasy S. M., Slovis N. und Kollias-Baker C. (2003): Pharmacokinetics of fentanyl following intravenous and transdermal administration in horses fentanyl. *Equine Vet. J.* 35, 484-490.
- Muir W. W. und Robertson J. T. (1985): Visceral analgesia: effects of xylazine, butorphanol, meperidine, and pentazocine in horses. *Am. J. Vet. Res.* 46, 2081-2084
- Natalini C. C. und Robinson E. P. (2000): Evaluation of the analgesic effects of epidurally administered morphine, alfentanil, butorphanol, tramadol, and U50488H in horses. *Am. J. Vet. Res.* 61, 1579-1586
- Nilsfors L., Kvart C., Kallings P., Carlsten J. und Bondesson U. (1988): Cardiorespiratory and sedative effects of a combination of acepromazine, xylazine and methadone in the horse. *Equine Vet. J.* 20, 364-367
- Noeggerath N. (1953): Versuche über die Verwendbarkeit von Polamivet zur Narkose des Pferdes. *Vet. Med. Diss. Hannover*
- Nolan A. M. und Hall L. W. (1984): Combined use of sedatives and opiates in horses. *Vet. Rec.* 114, 63-67
- Olbrich V. H. und Mosing M. (2003): A comparison of the analgesic effects of caudal epidural methadone and lidocaine in the horse. *Vet Anaesth Analg* 30, 156-164
- Parsons L. E. und Walmsley J. P. (1982): Field use of an acetylpromazine / methadone / ketamine combination for anaesthesia in the horse and donkey. *Vet. Rec.* 111, 395
- Pasternak G. W. (2003): Insights into genetics of mu-opioid analgesics: lesson from the clinic. *Eur. J. Palliat. Care* 10, 36-38
- Raffa R. B. und Schupsky J. J. (1994): Opioid mu receptor subtypes (possible mu1 and mu2) revealed by morphine-induced antinociception vs endothelin-1 in recombinant inbred CXBX mice. *Life Sci.* 54, PL57-52
- Reisine T. (1996): Opioid analgesics and antagonists. In: *The pharmacological basis of therapeutics* 9th ed. Goodmans and Gilman's. McGraw-Hill book company, New York, 521-539
- Robinson E. P. und Natalini C. C. (2002): Epidural anesthesia and analgesia in horses. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 18, 61-82
- Schatzmann U., Armbruster S., Stucki F., Busato A. und Kohler I. (2001): Analgesic effect of butorphanol and levomethadone in detomidine sedated horses. *J. Vet. Med. A. Physiol. Pathol. Clin. Med.* 48, 337-342
- Sheehy J. G., Hellyer P. W., Sammonds G. E., Mama K. R., Powers B. E., Hendrickson D. A. und Magnusson K. R. (2001): Evaluation of opioid receptors in synovial membranes of horses. *Am. J. Vet. Res.* 62, 1408-1412
- Sysel A. M., Pleasant R. S., Jacobson J. D., Moll H. D., Modransky P. D., Warnick L. D., Sponenberg D. P. und Eyre P. (1996): Efficacy of an epidural combination of morphine and detomidine in alleviating experimentally induced hindlimb lameness in horses. *Vet. Surg.* 25, 511-518
- Thomasy S. M., Slovis N., Maxwell L. K. und Kollias-Baker C. (2004): Transdermal fentanyl combined with nonsteroidal anti-inflammatory drugs for analgesia in horses. *J. Vet. Intern. Med.* 18, 550-554
- Tulamo R. M., Raekallio M., Taylor P., Johnson C. B. und Salonen M. (1996): Intra-articular morphine and saline injections induce release of large molecular weight proteoglycans into equine synovial fluid. *Zbl.Vet.Med.. A* 43, 147-153
- Valverde A. (1990): Use of epidural morphine to relieve pain in a horse. *Can. Vet. J.* 31, 211-212
- Westhues M. und Fritsch R. (1964): In: *Die Narkose der Tiere*, Band 2. Paul Parey, Berlin und Hamburg.
- Wittern C., Hendrickson D. A., Trumble T. und Wagner A. (1998): Complications associated with administration of detomidine into the caudal epidural space in a horse. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 213, 516-518
- Yaksh T. L. (1997): Pharmacology and mechanisms of opioid analgesic activity. *Acta Anaesth. Scand.* 41, 94-111

Olivier Louis Levionnois, DVM
 Anästhesiologie
 Veterinär-medizinische Fakultät, Universität Bern
 Länggasstrasse 124
 CH-3012 Bern
 Schweiz
 olivier.levionnois@kkh.unibe.ch