

Analgetika beim Pferd: eine aktuelle Übersicht

Jean-Claude Ionita¹, Antonia Lempe¹, Tom Leupold¹ und Claudia Spadavecchia²

Chirurgische Tierklinik der Universität Leipzig¹ und Norwegian School of Veterinary Science, Oslo²

Dem Tierarzt steht heutzutage eine breite Reihe klinisch beim Pferd einsetzbarer Analgetika zur Verfügung. Die Vorteile einer guten Schmerzbekämpfung sind den Nachteilen möglicher Nebenwirkungen weit überlegen. Um zu wissen, welche Variante oder Kombination von Analgetika je nach Indikation am besten für den jeweiligen Patienten geeignet ist, sind grundlegende Kenntnisse über die Pathophysiologie von Schmerz und über Pharmakologie erforderlich. Die am häufigsten angewendeten Analgetika bei Equiden sind die nicht steroidal-antiinflammatorischen (NSAID). Durch ihre peripher ansetzende, entzündungshemmende Wirkung und andere, komplexe Mechanismen können sie zur Kontrolle orthopädischer oder viszeraler Schmerzen sehr effektiv eingesetzt werden. Jedoch können sie klinisch relevante Nebenwirkungen verursachen. Aus diesem Grund sind in den letzten Jahren neue Präparate auf den Markt gekommen, welche die Homöostase der Patienten weniger beeinträchtigen sollten. Als andere Gruppe indirekt analgetisch wirkender Antiphlogistika sind die Glukokortikoide zu erwähnen. Da sie mit ausgeprägten Nebenwirkungen verbunden sein können, ist bei starken, aseptischen Entzündungen die lokale Applikation oft zu bevorzugen. Eine sehr wirksame Familie von Analgetika stellen die Opiode dar. Diese werden vor allem in Kombination mit Sedativa als Teil der operativen Prämedikation verabreicht. Sie können aber auch lokal (intraartikulär und epidural) oder systemisch angewendet werden, um eine lang wirkende Analgesie zu erzeugen. Die Lokalanästhetika werden vor allem zur Unterbrechung der Schmerzleitung angewendet und können eine lang andauernde regionale Analgesie erzeugen. Interessant sind zunehmend auch die vor Reperfusionsschäden schützenden Wirkungen, die systemische Analgesie und die intestinale Prokinesie von Lidocain, wenn es als Dauertropfinfusion intravenös verabreicht wird. Die α_2 -Agonisten sind als stärkste Analgetika beim Pferd bekannt. Indiziert sind sie vor allem bei hochgradigen abdominalen Schmerzen. Sie können aber auch zur Rückenmarkanästhesie angewendet werden. Ketamin wird routinemäßig bei Narkosen eingesetzt und es kann in subanästhetischer Dosierung als Analgetikum gebraucht werden. Dieses dissoziative Anästhetikum kann aber auch bei lokaler Anwendung (z.B. epidural) sehr effektiv sein. Ziel dieses Übersichtsbeitrags ist es, die verschiedenen beim Pferd einsetzbaren Analgetika und deren Mechanismen darzulegen. Dies sollte dem Tierarzt erlauben, je nach Lage des klinischen Falles das optimale Produkt und/oder die adäquateste Methode und Kombination auszuwählen.

Schlüsselwörter: Analgesie, Schmerz, Nebenwirkungen, Mechanismen, Vorteile

Analgesics in the horse: an update

Nowadays a large spectrum of analgesics is clinically applicable in the horse. The advantages of a good analgesia largely ponder its disadvantages. In order to choose the best suitable option or combination of analgesics for the patient depending on the indication, basic knowledge in pain patho-physiology and pharmacology is required. The most frequently applied analgesics in horses are the non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID). Because of their peripheral anti-inflammatory action and other complex mechanisms, they can be very effectively used to treat orthopedic or visceral pain. However one must be conscious that they can cause important side effects. For this reason new products appeared on the market lately, with less impairment of the homeostasis. Glucocorticoids are other more potent anti-inflammatory drugs. Since their side effects are more pronounced, local application is often preferred for therapy of significant aseptic inflammations. The opioids belong to a very effective family of analgesics. These are mainly administered in combination with sedatives as part of the operative premedication. They can also be systemically administered or locally injected (intraarticular or epidural) in order to produce long lasting anti-nociception. The local anesthetics are administered in order to inhibit the pain transmission. They are able to produce long lasting regional analgesia. Other clinically relevant characteristics are the protective effect against reperfusion injuries, the systemic analgesia and the intestinal prokinetic effects of lidocain, when given intravenously as a continuous rate infusion. The α_2 agonists are known as the strongest analgesics in the horse. They are particularly indicated to treat strong abdominal pain. In addition, they can be used for long lasting epidural anesthesia. Ketamine is routinely employed for general anesthesia and is well-known for its somatic analgesic properties in human medicine. Moreover, this dissociative anesthetic can be effective in local applications (e.g. epidural) in equine patients. The goal of this article is to point out the different analgesics which can be used in the horse and explain their mechanisms of action. This should allow the veterinarian to select the optimal product and/or the most adequate method and combination depending on the clinical cases.

Keywords: analgesia, pain, side effects, mechanisms, advantages

Einleitung

In den letzten Jahrzehnten sind wichtige Verbesserungen auf dem Gebiet der Schmerzbekämpfung beim Pferd umgesetzt worden (Taylor et al. 2002). Zu den Gründen gehören unter anderem Fortschritte in der pharmazeutischen Wissenschaft und die Entwicklung neuer, wirkungsvoller Produkte. Das Bewusstsein der Tierärzte, auf Sorgfalt und Qualität in ihrer Arbeit zu achten, und eine Änderung in der Mentalität der

Besitzer, bei denen das Pferd einen neuen Status als treuer Lebensbegleiter übernommen hat, tragen sehr wahrscheinlich dabei bei. Das wachsende Interesse an komplementären und alternativen medizinischen Methoden und die hohe Erwartung an die athletische Leistung der Sportpferde haben diese Entwicklung ohne Zweifel auch gefördert (Fleming 2002). Eine nicht unerhebliche Rolle spielen ethische Gründe, die von neuen Tierschutzgesetzen gestützt werden (Schatzmann 2001). Frü-

her sind operative Eingriffe wie Kastrationen oder Neurektomien ohne jede Schmerzausschaltung für den Pferdepatienten bei sicherer Fixierung durchgeführt worden. Dies ist heutzutage in den westlichen Ländern glücklicherweise nicht mehr denkbar. Dennoch muss der Fortschritt in der Schmerzbekämpfung gefördert werden, vor allem bei der perioperativen Analgesie und bei der Behandlung von Schmerzen, die klinisch unmerklich bleiben, wohl aber die Lebensqualität des Patienten einschränken. Viele medikamentöse, alternativ-medizinische oder physikalische Techniken stehen zur Verfügung der Tierärzte und -innen, um den Schmerz beim Pferd zu bekämpfen. Physikalische Methoden wie Massagen, Chiropraktik, Osteopathie, Wärmetherapie, Kältetherapie, Anlegen einer Nasenbremse und Stoßwellentherapie (Dahlberg et al. 2006) zeigen sich in manchen Fällen als sehr effizient. Dazu sind andere Methoden wie Phytotherapie, Homöopathie und Akupunktur, dank ihrer guten Ergebnisse in den letzten Jahren auch sehr populär geworden (Fleming 2002). In diesem Artikel werden die mit der Schmerzbekämpfung in Verbindung stehenden Begriffe und die medikamentösen Einflussnahmen erörtert. Neben der Verhinderung der Sensibilisierung von peripheren Nozizeptoren (durch Hemmung der Synthese von Entzündungsmediatoren, wie Prostaglandinen) mit peripher angreifenden Schmerzmitteln, kann auch auf die Verhinderung der Schmerzleitung in den sensorischen Nervenbahnen (durch Leitungsanästhesien und Rückenmarksanästhesien) Einfluss genommen werden. Die Schmerzherabsetzung oder -ausschaltung durch Beeinflussung des zentralen Nervensystems mittels zentral wirkenden Analgetika ist ebenfalls eine Möglichkeit der Schmerzlinderung.

Das Ziel dieses Artikels ist es, die verschiedenen pharmazeutischen Techniken, die dem Kliniker zur Verfügung stehen, aufzuzeigen und deren Mechanismus darzulegen. Es sollen die aktuellen Medikamente und deren Applikation erläutert und mit klinischen Hinweisen ergänzt werden. Dies sollte dem Tierarzt erlauben, das optimale Produkt und/oder die adäquateste Methode je nach klinischem Fall auszuwählen.

Schmerzsymptomatik

Im Gegensatz zu anderen Tierarten zeigt das Pferd nur dann klare Schmerzsymptome, wenn diese durch starke Schmerzen hervorgerufen werden (z.B. bei Kolik, Pododermatitis oder Synovitis). Die Zeichen sind abhängig von der Lokalisation des Schmerzes, der Intensität und vom Typ und Temperament des Pferdes. Stechende abdominale Schmerzen sind allgemein leicht zu erkennen, jedoch ist es manchmal schwierig die genaue Ursache des Schmerzes im muskulo-skelettalen System zu diagnostizieren, besonders wenn diese sich in der Rückenregion befindet. Das Wissen um das allgemeine, natürliche Verhalten von Pferden ist von Nutzen, um ein mögliches Leiden frühzeitig zu erkennen (Schatzmann 2001, Taylor et al. 2002).

Ein Pferd mit akuten, intensiven Schmerzen zeigt einen typischen, leicht erkennbaren, ängstlichen Gesichtsausdruck mit weit geöffneten Nüstern und Augen, hinzu kommt häufig starkes Schwitzen. Durch einen aktivierten Sympathikotonus erhöhen sich Herzfrequenz, Blutdruck, Atemfrequenz und -tiefe deutlich. Allgemein können sich Schmerzen in einem aufgeregten Zustand äußern oder im Gegenteil, zu starker Apathie und Festliegen führen, abhängig von der Ursache.

Bei chronischen Schmerzen überwiegen andere Symptome, wie Abmagerung infolge von Appetitverlust und einem negativen katabolischen Zustand. Bei einigen Tieren kann es auch zu Verhaltensänderungen kommen. Bei länger bestehenden, an Gliedmaßen lokalisierten Schmerzen, ist auf schnell auftretende Muskelatrophie zu achten.

Einige Symptome weisen häufig schon auf bestimmte Störungen hin. Zum Beispiel kann Zähneknirschen mit Gastritis oder sogar Magenulkus einhergehen. Ein abdominales Atemmuster spricht oft für ein Problem im thorakalen Bereich. Bлеpharospasmus ist oft Folge von ophthalmischen Schmerzen. Veränderte Gliedmaßenstellungen, wie ein Verschieben der Vordergliedmaße mit erhöhter Belastung der Ballen steht typischerweise im Zusammenhang mit dem Erkrankungskomplex der Hufrehe.

Zustände hochgradiger abdominaler Schmerzen gehen vor allem mit akuten Störungen wie Tympanie und Volvulus und der daraus folgenden Ischämie einher. Erkrankungen des Bewegungssystems, die zu hochgradigen Schmerzen und starken Lahmheiten führen, sind Hufabszesse, Hufrehe oder Nageltritte, aber auch Myositiden, Frakturen, Entzündungen von Synovialstrukturen, Tendinitiden und Periostitis.

Analgesie, ja oder nein?

Argumente gegen die Analgesie

Einige Tierärzte sind der Meinung, dass es unter gewissen Umständen angezeigt ist, auf Schmerzmittel beim Pferd zu verzichten. Ihr Hauptargument ist, dass der Schmerz als natürlicher Schutzmechanismus weitere Schädigungen verhindern soll und damit eine ungehinderte Heilung ermöglicht (Taylor et al. 2002). Bei einer Gliedmaßenfraktur oder -fissur soll vermieden werden, dass durch schmerzloses Belasten der betroffenen Gliedmaße, das Gewicht des Tieres eine Verschlimmerung der Verletzung verursacht. Diese Argumentation kann bei richtiger Versorgung der Fraktur aber nicht übernommen werden. In dem Fall ist eine richtige Diagnose und Sicherung der eventuell frakturierten oder fissurierten Gliedmaße mit nachfolgender analgetischer Behandlung sehr wichtig, da einige Pferde, die unter starken Schmerzen leiden, durch ihr Verhalten im aufgeregten Zustand Frakturen sogar verschlimmern können. Des Weiteren wird das kontralaterale Bein stärker belastet, was schnell zu einem Belastungsrehe führen kann.

Ein weiterer, wichtiger Grund für den Verzicht auf Schmerzmittel ist die Verfügbarkeit von Medikamenten bei Pferden, die im Pferdepass als Schlachtpferde eingetragen sind. Jedoch werden gerade zunehmend mehr Analgetika für Pferde für den deutschen Markt zugelassen und die Umwidmung von Arzneimitteln, die Wirkstoffe aus Anhang I-III der VO (EWG) Nr. 2377/90 bzw. dem Verzeichnis der zur Behandlung von Equiden wesentlichen Stoffen, VO (EG) Nr. 1950/2006 enthalten, ist für Pferde, die der Lebensmittelgewinnung dienen, auch möglich.

Einige Tierärzte sind wegen deren unerwünschten Nebenwirkungen gegen einen Einsatz von Schmerzmitteln. Beispielsweise können morphinartige Stoffe, wie Levomethadon oder

Butorphanol, bei alleiniger Verwendung dann zu zentralnervöser Erregung mit Steigerung der lokomotorischen Aktivität führen, wenn sie zu schnell intravenös injiziert werden (Nolan et al. 1994). Im Fall einer nicht fixierten Fraktur kann dieses Phänomen katastrophale Folgen haben. In diesem Fall wäre eher zur Anwendung eines nicht steroidalen Antiphlogistikums zu raten. Als weiteres Beispiel sei an dieser Stelle die Verwendung von α -2 Agonisten genannt, welche die Darmperistaltik stark hemmen (Merritt et al. 1998, Freeman und England 2001). Sie sollten nicht als Schmerzmittel an Kolikpatienten verabreicht werden, die an einem postoperativen Ileus leiden. Als gute Alternative kann hier z.B. Butorphanol und/oder Flunixin Verwendung finden (Kohn und Muir 1988, Jochle et al. 1989). Die Palette verfügbarer Produkte ist breit und die Wahl eines bestimmten anderen Schmerzmittels kann sich je nach Fall als sehr klug erweisen.

Ein weiterer Punkt in dieser Diskussion ist, dass Schmerzmittel die Verschlimmerung des Krankheitszustandes verbergen können. In diesem Zusammenhang seien die Kolik oder die Tendovaginitis erwähnt (Taylor et al. 2002). Wirkungsstarke, lang anhaltende Schmerzmittel, wie Flunixin, sind in der Lage einen ernsthaften Kolikzustand zu verdecken. Dies kann durch weniger starke Schmerzmittel oder den Einsatz kurzwirksamer Produkte, wie Metamizol, weitgehend verhindert werden. Beim Beispiel einer Tendovaginitis kann der Einsatz von Medikamenten mit stärkerer antiphlogistischer und weniger analgetischer Wirkung hilfreich sein.

Abschließend sei auf die Doping-Problematik hingewiesen. Ein typischer Fall wäre das Pferd mit Krampfkolik, welches in wenigen Tagen einen Turniereinsatz hat. Häufig versucht der Tierhalter, oft auf Kosten des Pferdes, den Tierarzt dahingehend zu beeinflussen, keine Medikamente mit Dopingrelevanz zu verabreichen.

Argumente für die Analgesie

Grundlegend sprechen ethische Gründe für den Einsatz von Schmerzmitteln, um das Leiden der Tiere zu mindern (Schatzmann 2001). Tierärzte sind durch ihren Berufsstand berufen, das Leiden der Tiere zu reduzieren. Aber auch viele Besitzer achten und fordern zunehmend, dass das Wohlergehen ihres Tieres so weit wie möglich gewahrt wird. Ein in diesem Sinn handelnder Tierarzt wird von vielen Besitzern als positiv und tierschutzgerecht arbeitend aufgefasst.

Sicher ist, dass Schmerzzustände bei Tieren teilweise sehr verhängnisvolle Folgen haben. Schmerz starker Intensität löst beim Pferd Angst und Stress aus, was schließlich zu einer Vielzahl von Komplikationen führen kann. Die Patienten haben einen höheren energetischen Bedarf, der durch eine unzureichende Deckung an energiereichen Nährstoffen schnell zu einem negativ katabolischen Zustand führt (Taylor et al. 2002, Magdesian 2003). Dieses unausgeglichene Verhältnis kann durch die schmerzbedingte Anorexie verschlimmert werden und in der Folge zur Kachexie führen. Des Weiteren stört der Mangel an Energie die Funktion des Immunsystems, was die Infektionsgefahr stark erhöht. Im Stresszustand ist die Produktion und Plasmakonzentration von Kortisol gesteigert. Eine Hyperkortisolämie wirkt nicht nur immunsuppressiv, sondern übt auch einen negativen Einfluss auf

den Heilungsverlauf von Wunden und Frakturen aus (Taylor et al. 2002).

Aus der Humanmedizin ist bekannt, dass eine perioperative Schmerztherapie positiven Einfluss auf die Rekonvaleszenz hat. Diese ist erfolgreicher und kürzer, wenn eine ausreichende Analgesie gewährleistet ist (Capdevila et al. 1999).

Auch bei der Allgemeinanästhesie spielt die Analgesie eine wichtige Rolle, da Allgemeinanästhetika außer Ketamin nicht analgetisch wirken. Ein optimal organisiertes perioperatives und/oder intraoperatives Schmerzmanagement führt nicht nur zu einer stabileren Narkose, sondern auch zu einer ruhigeren Aufstiehsphase des Pferdes. Ein weiterer Vorteil ist der reduzierte Bedarf an Inhalations- und Injektionsnarkotika. Diese Medikamente haben depressive Nebenwirkungen auf das kardiorespiratorische System des Patienten mit zum Teil fatalen Folgen. Eine Verminderung der Narkotikadosierung kann die damit verbundenen Risiken stark reduzieren (Steffey et al. 2000, Bennett et al. 2004).

Das in der Humanmedizin gut bekannte und untersuchte Phänomen der zentralen Sensibilisierung (Dickenson und Sullivan 1991, Woolf 1996, Basbaum 1999, Eide 2000, Curatolo et al. 2001) kann auch in die Pferdemedizin übertragen werden. Die Aktivierung der peripheren Nozizeptoren durch einen schmerzhaften Stimulus führt zu Exzitationen der sensorischen Neuronen in RM. Bei lokaler, stetiger, intensiver Reizung wird es zunehmend schwieriger, sie in ihren normalen Ruhezustand zurückzubringen. Dieses Phänomen kann sich zu Nachbarneuronen verbreiten. Als Folge werden die von ihnen innervierten Gebiete plötzlich übermäßig schmerzempfindlich (Hyperalgesie) oder berührungsempfindlich (Allodynie) (Woolf und Salter 2000).

Eine gute Schmerztherapie ist auch bei orthopädischen Patienten zu empfehlen, wenn die Schmerzzursache diagnostiziert und behandelt wurde. Bei einem Pferd mit z. B. Arthritis, tiefem Hufabszess oder Fraktur wird die erkrankte Gliedmaße stark entlastet und das Gewicht auf die kontralaterale Gliedmaße verschoben. Bei längerer Überbelastung kann sich eine Belastungsreihe entwickeln, was die Prognose negativ beeinflusst (Zamos et al. 1994, Peloso et al. 1996). Die Muskulatur der verletzten Gliedmaße bildet sich sehr schnell zurück und die Rückkehr in den Pferdesport wird in einigen Fällen sehr schwierig. Diese Phänomene sind mit einer guten Schmerztherapie und schneller Wiederbelastung der betroffenen Gliedmaße meist vermeidbar.

Chirurgische Kolikpatienten sind häufig von Komplikationen betroffen. Die Entwicklung eines postoperativen Ileus ist auf Grund der schlechten Prognose besonders gefürchtet. Die genaue Pathogenese ist noch nicht völlig geklärt, jedoch wird von einer multifaktoriellen Ätiologie ausgegangen, bei der der postoperative Schmerz eine wichtige Rolle spielt. Eine Therapie, die eine gute Analgesie mit einschließt, kann diesen oft zur Euthanasie führenden Zustand bessern oder verhindern. Dies wurde in verschiedenen Studien bewiesen, in denen eine Verbesserung der Analgesie die Peristaltik des Dünndarms wiederhergestellt hat (Kehlet und Holte 2001, Malone et al. 2006).

Eine gute Schmerztherapie führt nach dem bisher Gesagten zu einem allgemein besseren Wohlergehen des Tieres, einem

ausgeglichen katabolischen Zustand, der Verhütung einer zentralen Sensibilisierung, einem stabileren Narkoseverlauf mit einem geringeren Narkotikabedarf, einer ruhigeren und komplikationsärmeren Aufwachphase und beim Kolikpatienten zur Verminderung des postoperativen Ileus. Schließlich ist bei operierten Patienten mit einer kürzeren postoperativen Genesungsphase und einer schnelleren Rückkehr zu Belastung und Sportleistung zu rechnen. Aus diesen Gründen ist die therapiebegleitende Analgesie von sehr großer Bedeutung.

Analgetika beim Pferd

Dem Tierarzt stehen heute viele medikamentöse Strategien unterschiedlicher Wirksamkeit und Indikation mit ihren jeweiligen Vor- und Nachteilen zur Verfügung. Die genaue Kenntnis von Wirkungsweisen und möglichen Kombinationen erleichtert die auf den jeweiligen Fall bezogene Auswahl des richtigen Präparates und dessen Darreichungsform. In dem folgenden Abschnitt werden Eigenschaften, Wirkungen, Hauptindikationen sowie Vor- und Nachteile wichtiger Wirkstoffgruppen erklärt. Dazu gehören die nicht-steroidalen Entzündungshemmer (NSAID), Kortikosteroide, Opioide, Lokalnästhetika, α 2-Agonisten und Ketamin.

NSAID

Die NSAIDs sind die am meisten benutzten Analgetika in der Pferdepraxis. Die Hauptindikationen sind leichte bis mittelgradige muskuloskeletale und viszerale Schmerzen. Sehr oft sind sie Teil der operativen Prämedikation. Diese Wirkstoffe sind nicht nur in ihrer Wirkungsdauer, Applikationsart und Nebenwirkungen heterogen, sondern auch in ihrem Wirkmechanismus. Sie wirken zwar antiphlogistisch, analgetisch und antipyretisch, jedoch in unterschiedlichen Graden. Durch Hemmung der enzymatischen Aktivität der Cyclooxygenase (COX) wird die Produktion von Prostaglandinen (PG) und Thromboxan verhindert und somit die Entzündungskaskade und sekundär die Entstehung von Schmerzen gehemmt. Für die analgetische Wirkung der NSAID scheint unter anderem die Inhibition der PGE₂-Synthese wichtig zu sein (Löscher 2006). Jedoch haben die NSAIDs keinen Einfluss auf die schon anwesenden PG, sodass es eine Latenzzeit bis zur Wirkungseintritt gibt. Zwei von verschiedenen Genen kodierte COX-Isoenzyme sind bekannt: COX-1 und COX-2. COX-1 ist ein konstitutives Enzym, das unter anderem für die gastrointestinale Integrität und die Nierendurchblutung verantwortlich ist. COX-1 spielt dagegen nur eine kleine Rolle in der Entzündungskaskade. COX-2 ist vor allem in Entzündungsbereichen lokalisiert und seine Synthese wird durch bestimmte Zytokine induziert (Moses und Bertone 2002, Beretta et al. 2005, Ungemach 2006). Die verschiedenen NSAID haben eine individuelle Affinität zu diesen beiden Isoenzymen. Die in der Pferdemedizin üblicherweise benutzten NSAID sind starke COX-1-Hemmer und können deswegen dosisabhängige Nebenwirkungen, wie Geschwüre im Magendarmtrakt bewirken, die hauptsächlich bei langer Verabreichung und hoher Dosierung auftreten (MacAllister et al. 1993, Löscher 2006, Ungemach 2006). Außer den gastrointestinalen Toxizitätserscheinungen, können die COX-1-Hemmer auch Hemmung der Proteoglykansynthese

im Knorpel (Jolly et al. 1995), Störung der Ossifikationsrate durch Inhibition der osteoblastischen und der osteoklastischen Aktivität (Rohde et al. 2000) und Gerinnung durch Hemmung der Thromboxan-A₂-Synthese verursachen. Die moderneren präferentiellen COX-2-Hemmer, wie Meloxicam und Carprofen, verursachen weniger Störungen in der Homöostase (vor allem im gastrointestinalen Bereich) und können deswegen besser für Langzeittherapie eingesetzt werden (Löscher 2006). Weitere Untersuchungen und Studien auf diesem Gebiet sind notwendig, um die klinischen Vorteile der präferentiellen COX-2-Hemmer zu prüfen. Zurzeit ist gesichert, dass Meloxicam eine sehr starke antiphlogistische Wirkung in Arthritis-Modellen hat (Toutain und Cester 2004). Dazu haben In vivo- und In vitro-Studien gezeigt, dass Meloxicam und Carprofen keine negative Einflüsse auf den Proteoglykane oder Kollagen Typ II-Synthese im Knorpel haben (Bassleer et al. 1997, Frean et al. 1999, Goodrich und Nixon 2006). Die knorpelschonendere Wirkung ist vor allem in der Anwendung bei Jungtieren relevant. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass Meloxicam die Darm-Blut-Schranke in einem intestinalen Reperfusionsschadenmodell besser erhalten konnte als Flunixin (Little et al. 2006). Diese Erkenntnis widerspricht der allgemeinen Meinung, wonach Flunixin bei Kolikepferden das Mittel der Wahl sein sollte. Auf eine ähnliche Art und Weise demonstrierte eine vergleichbare Arbeit, dass potente COX-2-Hemmer in diesem klinischen Zusammenhang auch besser als Flunixin sind (Tomlinson und Bliklager 2005).

Die neuste NSAID-Untergruppe, die selektiven COX-2 Hemmer oder Coxibe, haben sich in der Veterinärmedizin noch nicht richtig durchgesetzt, sie stellen aber in der Zukunft eine interessante Alternative dar. Im Moment ist aus dieser Gruppe nur Firocoxib für die Behandlung von Osteoarthritis beim Hund zugelassen.

Die analgetische Wirkungsweise der NSAIDs ist noch nicht vollständig geklärt. Außer der bekannten Hemmung der Hyperalgesie, konnten einige Studien zeigen, dass die NSAID auch einen unmittelbaren analgetischen Effekt haben, in dem sie direkt im ZNS wirken (Bliklager 2006). Diese Mechanismen sind noch nicht im Detail erforscht und müssen weiter untersucht werden. Andere Autoren beschrieben ein im ZNS lokalisiertes COX-3, das dem COX-1 sehr ähnlich ist und für die starke analgetische Wirkung von Paracetamol und anderen NSAID verantwortlich wäre (Chandrasekharan et al. 2002, Kis et al. 2005). Dieses Enzym konnte bei Menschen, Ratten und Hunden schon nachgewiesen werden, nach Kenntnis der Autoren jedoch noch nicht beim Pferd. Die enge strukturelle Ähnlichkeit zwischen COX-1 und COX-3 könnte erklären, warum die starken COX-1-Hemmer eine starke analgetische Wirkung besitzen.

Die am häufigsten angewendeten, für Pferde zugelassenen NSAIDs sind in Tabelle 1 aufgelistet.

Andere Wirkstoffe, die auch antiphlogistisch und damit schmerzlindernd wirken sind DMSO (Dimethyl Sulfoxid), die Polysulfatierte Glykosaminoglykane (PSGAG) und die Hyaluronsäure (Goodrich und Nixon 2006). Sie gehören aber nicht zur Familie der NSAID und sie werden als Analgetika hier nicht weiter diskutiert.

Tab 1 Oft verwendete NSAIDs, deren Dosierungsempfehlungen, Indikationen, Analgesie- und Toxizitätsgrade.

Wirkstoff	Dosierung (mg/kg)	empfohlene Indikation	Analgesie	Toxizität
Phenylbutazon	2,2-4,4 p.o. oder i.v., sid-bid	Hufrehe, muskulo-skelettal	Musk-skel. +++ Viszeral ++	+++
Flunixin	0,5 bis 2,0 p.o. oder i.v., sid-qid	Endotoxämie, Kolik, Weichteile	Musk-skel. ++ Viszeral +++	+++
Meloxicam	0,3-0,6 p.o. oder i.v., sid	Jungtiere, Hufrehe, Langzeittherapie, Kolik	Musk-skel. +(+) Viszeral +(+)	+
Meclofenaminsäure	2,2 p.o., bid	Hufrehe, muskulo-skelettal	Musk-skel. ++(+) Viszeral +	+++
Vedaprofen	1,0 bis 2,0 p.o. oder i.v., sid-bid	muskulo-skelettal	Musk-skel. ++(+) Viszeral +(+)	++
Metamizol	20,0 bis 50,0 i.v. sid-qid	Kurze Analgesie bei Krampfkoliker, Fieber	Musk-skel. (+) Viszeral (+)	++
Carprofen	0,7 i.v. sid	Antiphlogistikum, Jungtiere	Musk-skel. ++ Viszeral +	+
Acetylsalicylsäure	10-20 p.o., sid-bid	Antithrombisch	Musk-skel. ++ Viszeral +	+++
Ketoprofen	2,2 i.v. sid	Hufrehe, muskulo-skelettal	Musk-skel. +++ Viszeral ++	++(+)

Kortikosteroide

Viele Kortikosteroide haben schon lange ihre Zulassung für die Behandlung von Pferden. Es bestehen zwei Hauptgruppen: die Mineralokortikoide und die Glukokortikoide. Die Mineralokortikoide, Hauptvertreter ist Aldosteron, regulieren vor allem den Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushalt. Glukokortikoide nehmen Einfluss auf die Regulation des Stoffwechsels von Glukose, Proteinen und Kalzium. Hinzu kommt die stark entzündungshemmende und damit sekundär auch analgetische Wirkung. Das natürlich vorkommende Kortisol ist der Hauptvertreter dieser Familie. Die meisten modernen synthetischen Glukokortikoide stammen von Prednisolon ab und wirken stärker und gezielter als die endogenen Vertreter, ohne wesentliche Mineralkortikoid Effekte (z.B. Flumethason).

Die Glukokortikoide induzieren die Produktion von Lipocortin. Dieses Protein bewirkt eine direkte Hemmung der Phospholipase-A2-Aktivität, wodurch die Glukokortikoide stark antiinflammatorisch wirken. Durch die fehlende Synthese der Arachidonsäure, wird nicht nur die Produktion von PG gehemmt (siehe NSAID), sondern auch die Synthese der Leukotriene. Weitere Wirkungen in diesem Zusammenhang sind der Membran-stabilisierende Effekt, der die Ausschüttung von Entzündungsmediatoren aus den Leukozyten hemmt und die Kapillarpermeabilität erniedrigt, und die Hemmung der COX-Aktivität und des lymphatischen System (Ungemach 2006). Die immunsuppressiven Folgen der Glukokortikoide sind z.B. bei Autoimmunkrankheiten oder bei allergischen Reaktionen klinisch nutzbar.

Hauptanwendungsgebiete von Glukokortikoiden sind Bekämpfungen von Entzündungen unterschiedlicher Art und Lokalisation. Die lokale Applikation erfolgt bei Tendosynovitiden, Osteoarthritis und Lumbalgien. Dort wirken diese Stoffe auch stark analgetisch (Goodrich und Nixon 2006). Durch die Vielfalt an möglichen Nebenwirkungen sollten sie nur bei hochgradigen, akuten, aseptischen Entzündungen angewendet werden. Zu den oben schon erwähnten Nebenwirkungen wie Immunsuppression und Wund- und Frakturheilungsstörung sind weiterhin die Entstehung gastro-intestinaler Ulzera, von Osteoporose, Knorpeldegeneration nach intraartikulärer Injektion (Ungemach 2006) und vor allem von Hufrehe zu nennen, die besonders nach der Verabreichung lang wirkender Glukokortikoide entstehen kann (French et al. 2000, Johnson et al. 2002, Johnson et al. 2004).

Zu den am meisten in der Pferdemedizin eingesetzten Kortikosteroiden zählen (Methyl-) Prednisolon, Triamcinolon und Dexamethason. Prednisolon wird häufig bei synovialen Entzündungen intrafokal in einer Dosierung von 5-250 mg je nach Größe der Struktur verabreicht. Methyl-Prednisolon (als Depotpräparat) besitzt die gleiche Hauptindikation und wird mit 50 bis 200 mg je nach Strukturgröße dosiert. Gleiches gilt auch für Triamcinolon, das jedoch in geringerer Dosierung von maximal 20 mg pro Struktur (Gelenk) verabreicht wird. Die bevorzugte Dargebotsform von Dexamethason ist die systemische Verabreichung (0,02-0,08 mg/kg i.v. oder i.m.) (Ungemach 2006). Weitere Wirkstoffe dieser Gruppe und deren Indikationen zu erwähnen würde den Rahmen dieses Artikels überschreiten und werden deshalb hier nicht besprochen.

Opioide

Die Opioide sind die zweitgrößte Familie der Schmerzmittel, die auch als starke Analgetika bezeichnet werden. Diese Familie beinhaltet Morphin und seine chemische Derivate, in natürlicher oder synthetisierter Form und kann in vier Gruppen eingeteilt werden: die reine Agonisten (Morphin, Methadon, Fentanyl), die Agonisten-Antagonisten (Butorphanol), die partiellen Agonisten (Buprenorphin) und die Antagonisten (Naloxon), die als Gegenmittel eingesetzt werden. Ihre Wirkung entsteht durch Ihre Bindung an spezifische Rezeptoren, die Opioidrezeptoren (μ , κ , σ , δ). Diese sind im Gehirn, im Rückenmark und in bestimmten peripheren Geweben lokalisiert (Löscher 2006). Sheehy et al. (2001) (Sheehy et al. 2001) konnten ihr Vorkommen in der Synovialmembran nachweisen, was eine lokale Verabreichung mit weniger systemischen Reaktionen erlaubt. Die Hauptnebenwirkungen sind dosisabhängige Atemdepression und Hemmung der Darmmotorik (Boscan et al. 2006). Opioide können auch zu zentralnervöser Erregung (vor allem des Bewegungszentrums) führen (Bennett und Steffey 2002, Löscher 2006), mit der Folge einer Erhöhung der lokomotorischen Aktivität und des Muskeltonus, besonders bei Tieren ohne große Schmerzen und bei zu schneller intravenöser Verabreichung des Opioids. Dieses Phänomen ist bei alleiniger Verabreichung für die μ - und κ -Rezeptor-Agonisten (Morphin, Methadon, Fentanyl, bzw. Butorphanol) charakteristisch und kann durch den Antagonisten Naloxon oder durch eine Sedation aufgehoben werden (Nolan et al. 1994). Aus diesem Grund wurden diese Stoffe auch zum Doping missbraucht. Die Nebeneffekte sind hauptsächlich bei den reinen Agonisten vorzufinden, in wesentlich reduzierter Form aber auch bei den anderen Opioiden.

Opioide führen nicht nur zu einer sehr starken Analgesie, sondern sie können auch die Wirkung anderer Wirkstoffe potenzieren. In der Praxis werden oft Opioide mit Sedativa kombiniert (Clarke und Paton 1988, Schatzmann et al. 2001, Corletto et al. 2005). Die entstehenden synergetischen Wirkungen erlauben eine Reduzierung der Dosierung der Sedativa und damit deren Nebenwirkungen. Die Analgesie wird aber verbessert. Da sie außerdem Teil der Prämedikation sind, wird der Bedarf an Narkotika geringer, was einer sichereren Narkoseführung erlaubt.

Die in der Kleintiermedizin oft verwendeten Stoffe, wie Fentanyl, Buprenorphin, und Morphin spielen in Deutschland in der Pferdemedizin nur eine untergeordnete Rolle, werden jedoch in anderen Ländern oft benutzt. Bemerkenswert ist die transdermale Fentanyl-Anwendung mittels Pflastern. Diese Methode kann mit gutem Erfolg auch beim Pferd zur analgetischen Langzeittherapie benutzt werden (Maxwell et al. 2003).

Zwei für Pferde zugelassene Wirkstoffe dieser Familie werden routinemäßig in der Praxis benutzt: Levomethadon und Butorphanol. Levomethadon (0,05 mg/kg i.v.) ist ein reiner Agonist, dessen Hauptindikation die Bekämpfung perioperativer somatischer Schmerzen ist. Butorphanol (0,01-0,1 mg/kg i.v.) als Agonist-Antagonist besitzt weniger Nebenwirkungen und ist vor allem bei viszerale Schmerzen wirksam (Kohn und Muir 1988). Wegen der mögliche ZNS-Erregung, sollte Levomethadon dann langsam injiziert werden, wenn es ohne Zugabe von Sedativa verabreicht wird. Sellon et al.

(2004) konnten zeigen, dass Butorphanol über längere Zeit als Dauertropfinfusion verabreicht werden (10-15 μ g/kg/h) kann, um eine gute Analgesie zu bewirken. Butorphanol konnte die Plasmakortisol-Konzentration und die Schmerzsymptome vermindern und die Erholung der kolikoperierten Pferde verbessern.

Weitere Anwendungsgebiete der Opioide sind lokale Applikationen mit weniger systemischen Effekten. Sie können für lang wirkende Epiduralanästhesien verwendet werden (Robinson und Natalini 2002). Als Mittel der Wahl wird Morphin (0,1-0,2 mg/kg in 0,9% NaCl, 20 ml Gesamtvolumen) benutzt, am besten nativ verabreicht, um mögliche neurotoxische Effekte der Konservierungstoffe zu vermeiden (Baller und Hendrickson 2002). Da der Wirkungseintritt relativ lang ist, wird Morphin oft mit Lokalanästhetika kombiniert. Tramadol (1 mg/kg) ist eine sehr effiziente Alternative (Natalini und Robinson 2000). Butorphanol kann die Wirkung anderer Stoffe verlängern, ist aber alleine epidural nicht effektiv genug, Schmerzen zu beheben (Robinson und Natalini 2002).

Schließlich sollte der Einsatz bei der intraartikuläre Analgesie erwähnt werden. Klinische Erfahrungen zeigen, dass Morphin (20-40 mg pro Gelenk, je nach Größe) eine gute, lang wirkende analgetische Wirkung hat (Baller und Hendrickson 2002).

Lokalanästhetika

Lokalanästhetika bewirken eine vollständige, nicht-selektive Blockade der Nervenimpulsübertragung in den Nervenfasern, die auf eine Senkung der transmembranären Natriumpermeabilität zurückzuführen ist. Entsprechend der Reihenfolge, in der die unterschiedlichen Fasertypen blockiert werden, führt die Applikation eines Lokalanästhetikums zuerst zu einer Vasodilatation mit Zunahme der Hauttemperatur, dann zu Analgesie und Verlust des Temperaturempfindens, Verlust von Propriozeption, Berührungs- und Druckempfindlichkeit und schließlich zur Störung der motorischen Funktionen (Löscher 2006). Sie können auf die Oberfläche appliziert und intravenös (intravenöse Regionalanästhesie), perineural oder ins Gewebe injiziert werden. Je nach anatomischer Lokalisation, blockieren sie reversibel die Nervenfasern oder die Endverzweigungen der Nerven und Neuriten. Dabei entsteht im versorgten Gebiet eine Anästhesie (Aufhebung aller Sinnesqualitäten: Schmerz, Temperatur, Druck, Berührung). Lokalanästhetika wirken auch auf Nervenfasern des vegetativen Nervensystems und auf Bahnen im Zentralnervensystem und können somit auch bei der Epiduralanästhesie eingesetzt werden. Ihre Hauptindikationen sind die peri- und intraoperative regionale Empfindungsausschaltung und die lokale Analgesie bei der Lahmheitsdiagnostik. Bei lokaler Überdosierung können sie gewebe- und neurotoxisch wirken, aber dieses Phänomen spielt bei den klinisch angewendeten Dosierungen und Konzentrationen kaum eine Rolle (Löscher 2006). Bei allgemeinen Überdosierungen können sie hauptsächlich Erregungszustände bis zu ZNS Anfällen, die meistens nur kurz dauern, und negative Wirkungen auf die kardiale Funktion verursachen. Bei epiduraler Verabreichung muss auf den Verlust der Stehfähigkeit geachtet werden, da bei zu hoher Dosis die motorischen Fasern mit anästhesiert werden können.

Zwei chemische Haupttypen sind bekannt: die Ester- und die Amid-Typen. Zu der ersten Gruppe gehören Procain, das dank seiner Gewebefreundlichkeit und Zulassung für Lebensmittel liefernde Tiere oft verwendet wird, und Tetracain, das vor allem für Oberflächenanästhesien in der Humanmedizin zur Anwendung kommt. Das erste ist wenig potent und wirkt nur kurz (30 Min), sodass es ggf. wiederholt appliziert werden muss. Die zweite größere Gruppe umfasst Stoffe wie Bupivacain, das eine sehr starke und lange Wirkung besitzt, Mepivacain, das dank seines neutralen pH und schnellen Wirkungseintritts bei intraartikulären Injektionen als Mittel der Wahl gilt, sowie Lidocain. Letzteres ist ein besonderer Wirkstoff, da es sehr interessante klinische Eigenschaften besitzt und auch deshalb das am häufigsten benutzte Lokalanästhetikum ist. Dank seiner reduzierenden Wirkung auf die Herzerregbarkeit und myokardiale Leitungsgeschwindigkeit wird es als Mittel der Wahl gegen Kammerarrhythmien (vor allem Extrasystolen) auch intravenös verabreicht (Löscher 2006). Nordamerikanische Studien haben gezeigt, dass Lidocain einen prokinetischen Effekt auf die Darmperistaltik entfaltet und es wird deshalb neuerdings auch zur Vorbeugung und Therapie des postoperativen Ileus als Dauertropfinfusion intravenös infundiert (Brianceau et al. 2002, Van Hoogmoed et al. 2004, Malone et al. 2006). Die gewöhnliche Dosierung ist 1,3 mg/kg i.v. als Anfangsbolus über mehrere Minuten injiziert, gefolgt von 0,05 mg/kg/h i.v. als Dauertropfinfusion für längere Zeit (bis zu Tagen). Wird Lidocain intraoperativ verabreicht, sollte die Dosierung halbiert werden. Der genaue Wirkmechanismus wird noch nicht völlig verstanden und dieses Thema bleibt noch kontrovers. Eine andere sehr interessante Anwendung von Lidocain in gleicher Dosierung stellt seine Schutzfunktion als Antioxidant gegen die für Reperfusionsschäden verantwortlichen Sauerstoffradikale dar. Diese Eigenschaften lassen einen Einsatz insbesondere bei Kolikern, die unter ischämischen Störungen im Darmbereich (Torsio coli, Inkarzerationen, Volvulus des Dünndarms, Strangulationen, Invaginationen) leiden, sinnvoll erscheinen (Cassutto und Gfeller 2003). Schließlich hat Lidocain noch eine spezielle systemisch analgetische Wirkung (Cohen und Mao 2003, Robertson et al. 2005), die während der Narkose dazu dienen kann, den MAC von Inhalationsanästhetika (Dzikiti et al. 2003) und somit die Narkoserisiken zu reduzieren. Gleiches gilt für die intra- und postoperative Schmerzbekämpfung bei Kolikern oder anderer Patienten (gleiche Dosierung wie für die pro-kinetische Indikation).

$\alpha 2$ -Agonisten

Zu dieser Familie zählen vier Wirkstoffe. Das zuerst auf dem Markt erschienene und für Pferde zugelassene Medikament war Xylazin. Darauf folgten Detomidin und dann Romifidin. Medetomidin ist momentan nur für Kleintiere zugelassen, auch wenn die Wirkung beim Pferd als sehr gut eingestuft wird (Bett-schart-Wolfensberger et al. 1999). Die $\alpha 2$ -Agonisten binden

an die peripher und zentral gelegenen $\alpha 2$ -Adrenorezeptoren und führen somit zu Sedation, Muskelrelaxation und zur vielleicht stärksten Analgesie beim Pferd. Sie haben verschiedene ausgeprägte und dosisabhängige Nebenwirkungen wie Bradykardie, Hypotension nach einer initialen Hypertension, Hypersudation, Polyurie, Hyperglykämie, Hemmung der Darmperistaltik und vor allem markante Ataxie (Daunt und Steffey 2002). Wichtig zu wissen ist, dass sich die drei für Pferde zugelassene $\alpha 2$ -Agonisten vor allem in der Wirkzeit, im Grad der hervorgerufenen Ataxie und im Grad der Schmerzausschaltung unterscheiden (England et al. 1992, Moens et al. 2003). Dies lässt sich dadurch erklären, dass es $\alpha 2$ -Rezeptor-Subtypen gibt und dass die drei Sedativa verschiedene Affinität zu diesen Rezeptoren aufweisen. In mittleren equipotenten Dosierungen wirkt Xylazin mit etwa 30 Minuten am kürzesten, gefolgt von Detomidin und Romifidin, die mindestens zwei Mal länger wirken (England und Clarke 1996). Ein anderer, sehr relevanter Unterschied ist im Grad der induzierten Ataxie zu finden. In equipotenten Dosierungen verursacht Detomidin die stärkste Ataxie. Die von Xylazin hervorgerufene Ataxie ist nur mittelgradig und Romifidin wirkt am wenigsten ataktisch (England et al. 1992). $\alpha 2$ -Agonisten lassen sich zur Verminderung der Ataxie mit einem Opioid kombinieren. Für chirurgische Eingriffe am stehenden Pferd erscheint eine Kombination von Romifidin mit Levomethadon als am besten geeignet. Abgesehen von der Ataxie und Wirkdauer sind die Nebenwirkungen für die drei Stoffe ähnlich (Daunt und Steffey 2002). Romifidin und Detomidin scheinen stärker antinozizeptiv zu wirken als Xylazin (Rohrbach et al. 2006).

Hauptindikation der $\alpha 2$ -Agonisten als Analgetika ist die Bekämpfung hochgradiger besonders abdominaler Schmerzen, gegen die andere Schmerzmittel therapieresistent sind (Kohn und Muir 1988). Nach Verabreichung kann der Kolikpatient ohne große Gefahr untersucht und behandelt werden, wegen der bradykardischen Wirkung kann die Herzfrequenz jedoch nicht mehr als Indikator für eine operative Therapie benutzt werden kann. Bei Patienten, die konservativ behandelt werden können, verwendet man am besten Detomidin oder Romifidin allein oder in Kombination mit Butorphanol intramuskulär, um eine lange Analgesie zu erhalten. $\alpha 2$ -Agonisten sind bei Pferden mit postoperativem Ileus eher kontraindiziert, weil sie diesen pathologischen Zustand verschlimmern können (Merritt et al. 1998, Freeman und England 2001).

Andere Vorteile dieser Wirkstofffamilie sind wie bei anderen Analgetika ihre Einspareffekte auf die Allgemeinanästhetika, weshalb sie oft Teil einer balancierten Anästhesie sind (Steffey et al. 2000, Bennett et al. 2004). Ihre Wirkungen und Nebenwirkungen lassen sich antagonisieren. Als Antagonisten sind Atipamezol, Yohimbin oder Tolazolin auf dem Markt, alle drei wurden aber beim Pferd noch nicht im Detail untersucht.

Interessant ist schließlich, dass die $\alpha 2$ -Agonisten auch im Epiduralraum appliziert werden können, um eine coccygeale

Tab 2 $\alpha 2$ -Agonisten, deren Dosierungsempfehlungen, Indikationen, Wirkdauer und Ataxiegrade.

Wirkstoff	Dosierung (mg/kg)	empfohlene Indikation	Wirkzeit	Ataxie
Xylazin	0,4-1,1 i.v. (X2 für i.m.)	Kurze Eingriffe, epidural	30-40 Min	++
Detomidin	0,01-0,04 i.v. (X2 für i.m.)	Kopfeingriffe	>60 Min	+++
Romifidin	0,04-0,12 i.v. (X2 für i.m.)	Stehende Chirurgie, längere Analgesie	>60 Min	+ (+)

bis lumbosakrale Analgesie hervorzurufen (Fikes et al. 1989, Grubb et al. 1992, Skarda und Muir 1994, Doherty et al. 1997a). Die Wirkung kann bei mittlerer Dosierung (Xylazin: 0,25 mg/kg, Detomidin: 0,03 bis 0,06 mg/kg, bis zu mehreren Stunden anhalten (Robinson und Natalini 2002).

Ketamin

Ketamin zählt zur Familie der dissoziativen Anästhetika, ist also kein Narkotikum im klassischen Sinn, sondern führt zu einer Art oberflächlichem Schlafzustand. Charakteristisch nach intravenöser Bolusinjektion ist der kataleptische Zustand, bei dem sich ein stark erhöhter Muskeltonus bis zu Krämpfen entwickeln kann. Ketamin wird routinemäßig für die Einleitung und Unterhaltung der Narkose verwendet. Typisch bei Ketamin sind seine sympathikomimetischen Wirkungen bei voll erhaltenen Reflexen, vor allem Lid- und Schluckreflex (Löscher 2006). Wegen der Katalepsie, muss Ketamin bei anästhetischen Dosierungen (2-3 mg/kg i.v.) immer in Kombination mit einem muskelrelaxierend wirkenden Medikament, wie einem α 2-Agonisten, Guaifenesin oder Diazepam, verabreicht werden. Es sind zwei räumliche Isomere bekannt, Ketamin-S und Ketamin-R, (Larenza et al. 2007). Ketamin-S soll mit weniger Nebenwirkungen und besserer Analgesie verbunden sein, weshalb sein klinischer Einsatz in Form eines für Pferde zugelassenen Produkts weiter überprüft werden sollte.

Die analgetischen Wirkungen von Ketamin lassen sich durch verschiedene Mechanismen erklären. Als Antagonist der im ZNS gelegenen Glutamat-NMDA-Rezeptoren, reduziert Ketamin die spinalen hyperalgetischen Zustände und besitzt sogar eine schwache Affinität zu den Opioidrezeptoren. Sein Einsatz zur Vorbeugung der zentralen Sensibilisierung scheint deshalb vorteilhaft zu sein (Arendt-Nielsen et al. 1995, Arendt-Nielsen et al. 1996, Guirimand et al. 2000). Ketamin wird deshalb bei Menschen mit chronischen Schmerzzuständen oft in tiefen Dosierungen eingesetzt. Auch beim Pferd kann es in subanästhetischen Dosierungen (<1,5 mg/kg/h) intravenös für längere Zeit als Dauertropfinfusion verabreicht werden, ohne dass es zum dissoziativen anästhetischen Zustand kommt (Lankveld et al. 2006, Fielding et al. 2006). Eine antinozizeptive Wirkung von Ketamin konnte in diesem Zusammenhang nachgewiesen werden (Knobloch et al. 2006).

Schließlich kommt dem Wirkstoff eine gewisse entzündungshemmende Wirkung zu und er wurde auch erfolgreich für kurz wirkende Leitungsanästhesien des N. digitalis palmaris bei Pferden eingesetzt (Lopez-Sanroman et al. 2003). Eine weitere Anwendung für Ketamin stellt die epidurale Applikation dar. In einer Dosierung von 0,8 bis 1,2 mg/kg in 0,9% NaCl bei einem Gesamtvolumen von 0,15 ml/kg lässt sich mit Ketamin für 30 bis 90 Minuten eine Analgesie im perinealen Bereich und im Bereich der Hintergliedmaßen erreichen (Doherty et al. 1997b, Gomez de Segura et al. 1998, Robinson und Natalini 2002).

Diskussion

Als Voraussetzung für eine geeignete Schmerztherapie sind vom Tierarzt ausreichende Kenntnisse über die (Patho-)

Physiologie des Schmerzens zu erwarten. Die Schmerzerkennung und -quantifizierung, sowie die geeigneten, indizierten und zugelassenen Analgetika sowie deren Dosierungen und Applikationsintervalle müssen ebenso bekannt sein wie die unterschiedlichen Applikationsformen. Fehlende oder inadäquate Schmerztherapie widerspricht geltenden tierschutzrechtlichen Bestimmungen und ist außerdem mit erheblichen Beeinträchtigungen des Allgemeinzustands, der Wundheilung und der Rekonvaleszenz verbunden.

Der Beitrag vermittelt dem Tierarzt neue Konzepte bei der Schmerzbehandlung, in der präventiven Analgesie und multimodalen Schmerztherapie. Die intra- und postoperative Hypersensibilität sollte durch präoperative Gabe von Analgetika verhindert werden. Die multimodale Schmerzbekämpfung basiert auf der Annahme, dass die Wirksamkeit der Schmerztherapie durch die Kombination von Analgetika unterschiedlicher Substanzgruppen verbessert werden kann. Dabei werden die synergetischen Wirkungen der verschiedenen Wirkstoffe genutzt, um eine risikoarme und stark analgetische Narkose führen zu können. Als gutes Beispiel kann hier der „Triple Drip“ erwähnt werden, der sowohl sowohl in der Praxis als auch bei der stationären Behandlung alleine oder in Kombination mit einer Inhalationsnarkose eingesetzt werden kann. Eine sehr vorteilhafte Variante des Triple Drip ist eine Kombination aus Ketamin, Romifidin und Guaifenesin. Die zwei ersten Stoffe sind, wie schon erwähnt, für ihre analgetischen Wirkungen bekannt. Guaifenesin verstärkt diese Effekte und erlaubt somit eine niedrigere Dosierung von Ketamin und Romifidin. Wird bei der sedativen Prämedikation zusätzlich ein Opioid verwendet, so ist die analgetische Wirkung noch stärker und länger anhaltend.

Die Vielfalt an möglichen, analgetischen Kombinationen und Techniken erlaubt es dem Tierarzt, je nach Indikation mehrere geeignete Varianten auszuwählen. Im Allgemeinen gelten für die Autoren dieses Artikels die folgenden Regeln: Für die Bekämpfung entzündlichbedingter Schmerzen sollten zunächst Entzündungshemmer verabreicht werden. Bei längeren Therapien ist auf jeden Fall auf präferentielle COX-2 Hemmer zurückzugreifen. Hochgradige, aseptische Entzündungen sind eher Indikationen für den Einsatz von Glukokortikoiden, möglichst lokal appliziert. Butorphanol mit seiner kurzen Wirkungs-dauer und wenigen gastrointestinalen Nebenwirkungen bleibt der Mittel der Wahl bei mittelgradigen abdominalen Schmerzen, die Dauertropfinfusion mit Lidocain stellt jedoch eine effektive Alternative dar. Der Einsatz von Flunixin bei vorgeschädigter Darmmukosa könnte den Zustand möglicherweise verschlimmern und es sollte hier durch einen mindestens präferentiellen COX-2-Hemmer wie Meloxicam ersetzt werden (Little et al. 2006, Tomlinson und Blikslager 2005). Bei hochgradigen Kolikschmerzen sollten eher Romifidin oder Detomidin in Kombination mit Butorphanol verabreicht werden. Ist die Ursache der Kolik noch nicht ausdiagnostiziert, so eignet sich am besten ein kurz wirkendes Präparat wie Metamizol, bei leichten Schmerzen, oder Xylazin, bei hochgradigen Schmerzen. Eine lokale Analgesie kann in bestimmten Fällen sehr effizient sein, um mögliche systemische Nebenwirkungen bestimmter Analgetika zu vermeiden. Aufgrund des noch nicht voll entwickelten Stoffwechselsystems sollten bei neugeborenen Fohlen nebenwirkungsarme und/oder kurz wirkende Pharmaka eingesetzt werden. Bei ophthalmologisch bedingten Schmerzen ist zum systemischen Einsatz lang wirkender

NSAID, wie Flunixin, zu raten. Eine absolute Kontraindikation ist die Verwendung von Glukokortikoiden bei positivem Fluoreszein-Test. Orthopädische Schmerzen sollten in bestimmten Fällen nicht über längere Zeit ausschließlich mit Lokalanästhetika ausgeschaltet werden, da immer das Risiko der Verschlimmerung von pathologischen Veränderungen besteht. Für diese Patienten eignet sich unter anderem ein stark analgetischer NSAID. Ergänzend, wie anfangs schon erwähnt, gibt es eine Reihe alternativmedizinischer Methoden, die je nach Fall die medikamentöse Therapie gut ergänzen oder teilweise auch ersetzen können.

Schließlich liegt die Entscheidung beim behandelnden Tierarzt, der die Schmerztherapie seiner Wahl der Ursache und dem klinischen Bild anzupassen hat. Gute Ergebnisse sprechen für eine erfolgreiche analgetische Technik.

Literatur

- Arendt-Nielsen L., Nielsen J., Petersen-Felix S., Schnider T. W. und Zbinden A. M. (1996): Effect of racemic mixture and the (S+)-isomer of ketamine on temporal and spatial summation of pain. *Br. J. Anaesth.* 77, 625-631
- Arendt-Nielsen L., Petersen-Felix S., Fischer M., Bak P., Bjerring P. und Zbinden A. M. (1995): The effect of N-methyl-D-aspartate antagonist (ketamine) on single and repeated nociceptive stimuli: a placebo-controlled experimental human study. *Anesth. Analg.* 81, 63-68
- Baller L. S. und Hendrickson D. A. (2002): Management of equine orthopedic pain. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 18, 117-131
- Basbaum A. I. (1999): Spinal mechanisms of acute and persistent pain. *Reg. Anesth. Pain Med.* 24, 59-67
- Bassleer C., Magotteaux J., Geenen V. und Malaise M. (1997): Effects of meloxicam compared to acetylsalicylic acid in human articular chondrocytes. *Pharmacology* 54, 49-56
- 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
- Bennett R. C., Steffey E. P., Kollias-Baker C. und Samas R. (2004): Influence of morphine sulfate on the halothane sparing effect of xylazine hydrochloride in horses. *Am. J. Vet. Res.* 65, 519-526
- Beretta C., Garavaglia G. und Cavalli M. (2005): COX-1 and COX-2 inhibition in horse blood by phenylbutazone, flunixin, carprofen and meloxicam: an in vitro analysis. *Pharmacol. Res.* 52, 302-306
- Bettschart-Wolfensberger R., Clarke K. W., Vainio O., Aliabadi F. und Demuth D. (1999): Pharmacokinetics of medetomidine in ponies and elaboration of a medetomidine infusion regime which provides a constant level of sedation. *Res. Vet. Sci.* 67, 41-46
- Blikslager A. T. (2006): Rational use of NSAIDs. 45th BEVA Congress
- Boscan P., Van Hoogmoed L. M., Farver T. B. und Snyder J. R. (2006): Evaluation of the effects of the opioid agonist morphine on gastrointestinal tract function in horses. *Am. J. Vet. Res.* 67, 992-997
- Brianceau P., Chevalier H., Karas A., Court M. H., Bassage L., Kirker-Head C., Provost P. und Paradis M. R. (2002): Intravenous lidocaine and small-intestinal size, abdominal fluid, and outcome after colic surgery in horses. *J. Vet. Intern. Med.* 16, 736-741
- Capdevila X., Barthelet Y., Biboulet P., Ryckwaert Y., Rubenovitch J. und d'Athis F. (1999): Effects of perioperative analgesic technique on the surgical outcome and duration of rehabilitation after major knee surgery. *Anesthesiology* 91, 8-15
- Cassutto B. H. und Gfeller R. W. (2003): Use of intravenous lidocaine to prevent reperfusion injury and subsequent multiple organ dysfunction syndrome. *J. Vet. Emerg. Critic. Care* 13, 137-148
- Chandrasekharan N. V., Dai H., Roos K. L., Evanson N. K., Tomsik J., Elton T. S. und Simmons D. L. (2002): COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 99, 13926-13931
- Clarke K. W. und Paton B. S. (1988): Combined use of detomidine with opiates in the horse. *Equine Vet. J.* 20, 331-334
- Cohen S. P. und Mao J. (2003): Is the analgesic effect of systemic lidocaine mediated through opioid receptors? *Acta Anaesthesiol. Scand.* 47, 910-911
- Corletto F., Raisia A. A. und Brearley J. C. (2005): Comparison of morphine and butorphanol as pre-anaesthetic agents in combination with romifidine for field castration in ponies. *Vet. Anaesth. Analg.* 32, 16-22
- Curatolo M., Petersen-Felix S., Arendt-Nielsen L., Giani C., Zbinden A. M. und Radanov B. P. (2001): Central hypersensitivity in chronic pain after whiplash injury. *Clin. J. Pain* 17, 306-315
- Dahlberg J. A., McClure S. R., Evans R. B. und Reinertson E. R. (2006): Force platform evaluation of lameness severity following extracorporeal shock wave therapy in horses with unilateral forelimb lameness. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 229, 100-103
- Daunt D. A. und Steffey E. P. (2002): Alpha-2 adrenergic agonists as analgesics in horses. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 18, 39-46
- Dickenson A. H. und Sullivan A. F. (1991): NMDA receptors and central hyperalgesic states. *Pain* 46, 344-346
- Doherty T. J., Geiser D. R. und Rohrbach B. W. (1997a): The effect of epidural xylazine on halothane minimum alveolar concentration in ponies. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 20, 246-248
- Doherty T. J., Geiser D. R. und Rohrbach B. W. (1997b): Effect of high volume epidural morphine, ketamine and butorphanol on halothane minimum alveolar concentration in ponies. *Equine Vet. J.* 29, 370-373
- Dzikiti T. B., Hellebrekers L. J. und van Dijk P. (2003): Effects of intravenous lidocaine on isoflurane concentration, physiological parameters, metabolic parameters and stress-related hormones in horses undergoing surgery. *J. Vet. Med. A.* 50, 190-195
- Eide P. K. (2000): Wind-up and the NMDA receptor complex from a clinical perspective. *Eur. J. Pain* 4, 5-15
- England G. C., Clarke K. W. und Goossens L. (1992): A comparison of the sedative effects of three alpha 2-adrenoceptor agonists (romifidine, detomidine and xylazine) in the horse. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 15, 194-201
- England G. C. und Clarke K. W. (1996): Alpha-2 adrenoceptor agonists in the horse - a review. *Br. Vet. J.* 152, 641-657
- Fielding C. L., Brumbaugh G. W., Matthews N. S., Peck K. E. und Roussel A. J. (2006): Pharmacokinetics and clinical effects of a subanesthetic continuous rate infusion of ketamine in awake horses. *Am. J. Vet. Res.* 67, 1484-1490
- Fikes L. W., Lin H. C. und Thurmon J. C. (1989): A preliminary comparison of lidocaine and xylazine as epidural analgesics in ponies. *Vet. Surg.* 18, 85-86
- Fleming P. (2002): Nontraditional approaches to pain management. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 18, 83-105
- Frean S. P., Abraham L. A. und Lees P. (1999): In vitro stimulation of equine articular cartilage proteoglycan synthesis by hyaluronan and carprofen. *Res. Vet. Sci.* 67, 183-190
- Freeman S. L. und England G. C. (2001): Effect of romifidine on gastrointestinal motility, assessed by transrectal ultrasonography. *Equine Vet. J.* 33, 570-576
- French K., Pollitt C. C. und Pass M. A. (2000): Pharmacokinetics and metabolic effects of triamcinolone acetonide and their possible relationships to glucocorticoid-induced laminitis in horses. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 23, 287-292
- Gomez de Segura I. A., De Rossi R., Santos M., Lopez San-Roman J., Tendillo F. J. und San Roman F. (1998): Epidural injection of ketamine for perineal analgesia in the horse. *Vet. Surg.* 27, 384-391
- Goodrich L. R. und Nixon A. J. (2006): Medical treatment of osteoarthritis in the horse - a review. *Vet. J.* 171, 51-69
- Grubb T. L., Riebold T. W. und Huber M. J. (1992): Comparison of lidocaine, xylazine, and xylazine/lidocaine for caudal epidural analgesia in horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 201, 1187-1190
- Guirimand F., Dupont X., Brasseur L., Chauvin M. und Bouhassira D. (2000): The effects of ketamine on the temporal summation (wind-up) of the R(III) nociceptive flexion reflex and pain in humans. *Anesth. Analg.* 90, 408-414
- Jochle W., Moore J. N., Brown J., Baker G. J., Lowe J. E., Fubini S., Reeves M. J., Watkins J. P. und White N. A. (1989): Comparison of detomidine, butorphanol, flunixin meglumine and xylazine in clinical cases of equine colic. *Equine Vet. J. Suppl.* 111-116

- Johnson P. J., Ganjam V. K., Slight S. H., Kreeger J. M. und Messer N. T. (2004): Tissue-specific dysregulation of cortisol metabolism in equine laminitis. *Equine Vet. J.* 36, 41-45
- Johnson P. J., Slight S. H., Ganjam V. K. und Kreeger J. M. (2002): Glucocorticoids and laminitis in the horse. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 18, 219-236
- Jolly W. T., Whitem T., Jolly A. C. und Firth E. C. (1995): The dose-related effects of phenylbutazone and a methylprednisolone acetate formulation (Depo-Medrol) on cultured explants of equine carpal articular cartilage. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 18, 429-437
- Kehlet H. und Holte K. (2001): Review of postoperative ileus. *Am. J. Surg.* 182, 35-105.
- Kis B., Snipes J. A. und Busija D. W. (2005): Acetaminophen and the cyclooxygenase-3 puzzle: sorting out facts, fictions, and uncertainties. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 315, 1-7
- Knobloch M., Portier C. J., Levionnois O. L., Theurillat R., Thormann W., Spadavecchia C. und Mevissen M. (2006): Antinociceptive effects, metabolism and disposition of ketamine in ponies under target-controlled drug infusion. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 216, 373-386
- 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
- Lankveld D. P., Driessen B., Soma L. R., Moate P. J., Rudy J., Uboh C. E., van Dijk P. und Hellebrekers L. D. (2006): Pharmacodynamic effects and pharmacokinetic profile of a long-term continuous rate infusion of racemic ketamine in healthy conscious horses. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 29, 477-488
- Larenza M. P., Landoni M. F., Levionnois O. L., Knoboch M., Kronen P. W., Theurillat R., Schatzmann U. und Thormann W. (2007): Stereoselective pharmacokinetics of ketamine and norketamine after racemic ketamine or S-ketamine administration during isoflurane anaesthesia in Shetland ponies. *Br. J. Anaesth.* 98, 204-212
- Little D., Brown S. A., Campbell N. B., Davis J. L. und Blikslager A. T. (2006): The effects of the cyclo-oxygenase inhibitors meloxicam and flunixin meglumine on recovery of ischaemic-injured equine jejunum. 45th BEVA Congress
- Lopez-Sanroman F. J., Cruz J. M., Santos M., Mazzini R. A., Tabanera A. und Tendillo F. J. (2003): Evaluation of the local analgesic effect of ketamine in the palmar digital nerve block at the base of the proximal sesamoid (abaxial sesamoid block) in horses. *Am. J. Vet. Res.* 64, 475-478
- Löscher W. (2006): Pharmaka mit Wirkung auf das Zentralnervensystem. In: W. Löscher, F. Ungemach und R. Kroker (Eds), *Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren*, Parey Verlag, Stuttgart, 63-130
- MacAllister C. G., Morgan S. J., Borne A. T. und Pollet R. A. (1993): Comparison of adverse effects of phenylbutazone, flunixin meglumine, and ketoprofen in horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 202, 71-77
- Magdesian K. G. (2003): Nutrition for critical gastrointestinal illness: feeding horses with diarrhea or colic. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 19, 617-644.
- Malone E., Ensink J., Turner T., Wilson J., Andrews F., Keegan K. und Lumsden J. (2006): Intravenous continuous infusion of lidocaine for treatment of equine ileus. *Vet. Surg.* 35, 60-66
- Maxwell L. K., Thomasy S. M., Slovis N. und Kollias-Baker C. (2003): Pharmacokinetics of fentanyl following intravenous and transdermal administration in horses. *Equine Vet. J.* 35, 484-490
- Merritt A. M., Burrow J. A. und Hartless C. S. (1998): Effect of xylazine, detomidine, and a combination of xylazine and butorphanol on equine duodenal motility. *Am. J. Vet. Res.* 59, 619-623
- Moens Y., Lanz F., Doherr M. und Schatzmann U. (2003): A comparison of the antinociceptive effects of xylazine, detomidine and romifidine on experimental pain in horses. *Vet. Anaesth. Analg.*, 183-190
- Moses V. S. und Bertone A. L. (2002): Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 18, 21-37
- 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
- Nolan A. M., Besley W., Reid J. und Gray G. (1994): The effects of butorphanol on locomotor activity in ponies: a preliminary study. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 17, 323-326
- Peloso J. G., Cohen N. D., Walker M. A., Warkins J. P., Gayle J. M. und Moyer W. (1996): Case-control study of risk factors for the development of laminitis in the contralateral limb in Equidae with unilateral lameness. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 209, 1746-1749
- Robertson S. A., Sanchez L. C., Merritt A. M. und Doherty T. J. (2005): Effect of systemic lidocaine on visceral and somatic nociception in conscious horses. *Equine Vet. J.* 37, 122-127
- Robinson E. P. und Natalini C. C. (2002): Epidural anesthesia and analgesia in horses. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 18, 61-82
- Rohde C., Anderson D. E., Bertone A. L. und Weisbrode S. E. (2000): Effects of phenylbutazone on bone activity and formation in horses. *Am. J. Vet. Res.* 61, 537-543
- Rohrbach H., Schatzmann U., Korpivaara T. und Spadavecchia C. (2006): Modulation of the nociceptive withdrawal reflex and temporal summation: comparison of the effects of the alpha-2 agonists detomidine, romifidine and xylazine. A. V. A. Spring Meeting 2006, Liverpool
- Schatzmann U. (2001): Praktische analgetische Behandlung bei Pferden. In: L. Hellebrekers (Ed), *Schmerz und Schmerztherapie beim Tier*, 117-128. Schlütersche Verlag, Hannover
- 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
- Sellon D. C., Roberts M. C., Blikslager A. T., Ulibari C. und Papich M. G. (2004): Effects of continuous rate intravenous infusion of butorphanol on physiologic and outcome variables in horses after celiotomy. *J. Vet. Intern. Med.* 18, 555-563
- 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
- Skarda R. T. und Muir W. W. (1994): Caudal analgesia induced by epidural or subarachnoid administration of detomidine hydrochloride solution in mares. *Am. J. Vet. Res.* 55, 670-680
- Steffey E. P., Pascoe P. J., Woliner M. J. und Berryman E. R. (2000): Effects of xylazine hydrochloride during isoflurane-induced anesthesia in horses. *Am. J. Vet. Res.* 61, 1225-1231
- Taylor P. M., Pascoe P. J. und Mama K. R. (2002): Diagnosing and treating pain in the horse. Where are we today? *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 18, 1-19
- Tomlinson J. E. und Blikslager A. T. (2005): Effects of cyclooxygenase inhibitors flunixin and deracoxib on permeability of ischaemic-injured equine jejunum. *Equine Vet. J.* 37, 75-80
- Toutain P. L. und Cester C. C. (2004): Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships and dose response to meloxicam in horses with induced arthritis in the right carpal joint. *Am. J. Vet. Res.* 65, 1533-1541
- Ungemach F. (2006): Pharmaka zur Beeinflussung von Entzündungen. In: W. Löscher, F. Ungemach und R. Kroker (Eds), *Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren*, Parey Verlag, Stuttgart, 364-403
- Van Hoogmoed L. M., Nieto J. E., Snyder J. R. und Harmon F. A. (2004): Survey of prokinetic use in horses with gastrointestinal injury. *Vet. Surg.* 33, 279-285
- Woolf C. J. (1996): Windup and central sensitization are not equivalent. *Pain* 66, 105-108
- Woolf C. J. und Salter M. W. (2000): Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science* 288, 1765-1769
- Zamos D. T., Hunt R. J. und Allen D. Jr. (1994): Repair of fractures of the distal aspect of the radius in two horses. *Vet. Surg.* 23, 172-176

Dr. Jean-Claude Ionita
 Universität Leipzig
 Chirurgische Tierklinik
 An den Tierkliniken 21
 04103 Leipzig
 ionita@vetmed.uni-leipzig.de