

Aus dem Veterinärwissenschaftlichen Department  
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilian-Universität München

Arbeit angefertigt unter der Leitung von  
Univ.-Prof. Dr. Heidrun Potschka

Angefertigt am Zentrum für Präklinische Forschung  
der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München  
(PD Dr. med. vet. habil. Christine Baumgartner)

**Evaluierung von  
Fentanyl transdermal und Morphin intraartikulär  
als Analgesieregime für Schafe in der orthopädischen  
Forschung**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde  
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München

von  
Anna Linde Höffer  
aus Gravedona

München 2013

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. J. Braun

Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. H. Potschka

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. A. Meyer-Lindenberg

Tag der Promotion: 09. Februar 2013

**„A leap year is never a good sheep year“**

schottisches Sprichwort

INHALT:

<b>1 EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
<b>2 LITERATURÜBERSICHT.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Das Schaf als Versuchstier.....</b>	<b>2</b>
2.1.1 Schafe in der orthopädischen Forschung.....	3
<b>2.2 Schmerz.....</b>	<b>5</b>
2.2.1 Definitionen .....	5
2.2.2 Physiologische Grundlagen der Schmerzwahrnehmung.....	6
2.2.2.1 Periphere Mechanismen.....	7
2.2.2.2 Zentrale Mechanismen.....	7
2.2.3 Kniegelenk.....	9
2.2.3.1 Innervation.....	9
2.2.3.2 Schmerzempfinden im Kniegelenk.....	9
2.2.3.3 Einschätzung postoperativer Schmerzen im Kniegelenk .....	10
2.2.4 Auswirkungen von Schmerzen auf Herz-Kreislauf-Funktionen.....	11
<b>2.3 Schmerzerkennung bei Schafen.....</b>	<b>12</b>
2.3.1 Schmerzbedingtes Verhalten.....	12
2.3.2 Bewertungssysteme zur Einschätzung von Schmerzen bei Schafen .....	13
<b>2.4 Schmerztherapie beim kleinen Wiederkäuer .....</b>	<b>17</b>
2.4.1 Schmerztherapie beim kleinen Wiederkäuer in der Praxis .....	17
2.4.1.1 Gesetzlicher Hintergrund.....	18
2.4.2 Schmerztherapie beim kleinen Wiederkäuer in der Forschung.....	18
2.4.2.1 Gesetzlicher Hintergrund.....	19
2.4.2.2 Studien zur Anwendung von Opioiden beim Schaf.....	20
<b>2.5 In der vorliegenden Studie verwendete Analgetika .....</b>	<b>23</b>
2.5.1 Metamizol .....	23

2.5.1.1 Anwendung von Metamizol beim kleinen Wiederkäuer .....	24
2.5.2 Ketoprofen .....	25
2.5.2.1 Anwendung von Ketoprofen beim kleinen Wiederkäuer.....	26
2.5.3 Morphin.....	26
2.5.3.1 Anwendung von Morphin beim kleinen Wiederkäuer.....	27
2.5.3.2 Intraartikuläre Anwendung von Morphin .....	28
2.5.4 Fentanyl.....	30
2.5.4.1 Anwendung von Fentanyl beim kleinen Wiederkäuer.....	31
2.5.4.2 Transdermale Anwendung von Fentanyl .....	31
2.5.5 Ketamin.....	34
2.5.5.1 Anwendung von Ketamin beim kleinen Wiederkäuer.....	35
2.5.5.2 Niedrig dosiertes Ketamin .....	36
<b>3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN .....</b>	<b>37</b>
<b>3.1 Zielvorstellungen.....</b>	<b>37</b>
<b>3.2 Material und Methoden.....</b>	<b>38</b>
3.2.1 Tiere.....	38
3.2.2 Behandlungsgruppen.....	38
3.2.2.1 Applikation Fentanylpflaster: .....	39
3.2.2.2 Morphininjektion.....	40
3.2.3 Zeitlicher Ablauf .....	41
3.2.4 Narkose und Operation .....	42
3.2.4.1 Vorbereitung.....	42
3.2.4.2 Narkoseeinleitung.....	42
3.2.4.3 Narkosedurchführung.....	43
3.2.4.4 Operation .....	44
3.2.4.5 Aufwachphase.....	44

3.2.5 Bewertungskriterien.....	45
3.2.5.1 Blutdruck und Herzfrequenz intraoperativ .....	45
3.2.5.2 Postoperative Analgesie.....	46
3.2.5.3 Fentanylspiegel im Blut.....	49
3.2.6 Auftreten von unerwünschten Wirkungen.....	49
3.2.7 Auswertung.....	50
<b>3.3 Ergebnisse.....</b>	<b>51</b>
3.3.1 Blutdruck und Herzfrequenz intraoperativ .....	51
3.3.1.1 Einfluss der Medikamente auf die intraoperativen Daten .....	51
3.3.1.2 Blutdruck .....	52
3.3.1.3 Herzfrequenz .....	54
3.3.2 Postoperative Analgesie.....	56
3.3.2.1 Pain Score .....	56
3.3.2.2 Einzelne Bewertungskriterien.....	59
3.3.2.2.1 Bewegungsverhalten.....	59
3.3.2.2.2 Futter- und Wasseraufnahme .....	60
3.3.2.2.3 Verhalten/ Gesichtsausdruck.....	61
3.3.2.2.4 Atemfrequenz .....	61
3.3.2.2.5 Verhalten in der Herde.....	61
3.3.2.2.6 Gelenkschwellung, vermehrte Wärme, Weichteilschwellung.....	61
3.3.3 Fentanylspiegel im Blut.....	62
3.3.4 Auffällige Verhaltensweisen.....	63
<b>4 DISKUSSION.....</b>	<b>66</b>
<b>5 ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>80</b>
<b>6 SUMMARY.....</b>	<b>82</b>
<b>7 LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>84</b>

<b>8 TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>114</b>
<b>9 ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>115</b>
<b>10 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>116</b>
<b>11 DANKSAGUNG.....</b>	<b>118</b>

## 1 EINLEITUNG

Aus ethischen und tierschutzrechtlichen Gründen (§9 Abs. 2 Nr. 3 und 4 TierSchG) ist ein optimales Schmerzmanagement bei Versuchstieren unerlässlich. Mit der neuen Richtlinie 2010/63/EU des Europäischen Parlaments und des Rates soll insbesondere das Prinzip der drei R's - Replace, Reduce, Refine - fest in der europäischen Gesetzgebung verankert werden. Es sollen, zusätzlich zu möglichen Schmerzen, auch Ängste und Leiden auf ein Minimum reduziert werden, um das Wohlbefinden der noch immer benötigten Versuchstiere zu verbessern.

Schafe werden in der orthopädischen Forschung immer häufiger als Versuchstiere eingesetzt (MARTINI et al. 2001). Sie sind in Größe und Gewicht mit dem Menschen vergleichbar und eignen sich sehr gut für Knieoperationen, wie Kreuzbandchirurgie, Meniskusrefixationen und Knorpeltransplantationen (ALLEN et al. 1998; KELLY et al. 2006). Solche Eingriffe setzen eine Arthrotomie voraus und sind meist mit erheblichen, über mehrere Tage andauernden Schmerzen verbunden (LARSEN 2010b; ITIS 2012).

Für mittelgroße bis große operative Eingriffe ist der Einsatz von Opioiden im Schmerzmanagement üblich (HENKE et al. 2012). Aufgrund der relativ kurzen Wirkdauer beim Schaf (DOBROMYLSKYJ et al. 2000b; WOLFENSOHN u. LLOYD 2003a) ist eine lückenlose Versorgung mit Opioiden über eine längere Dauer schwer umzusetzen. Die Anwendung des Fentanylpflasters ist dagegen verhältnismäßig einfach und scheint insbesondere in der orthopädischen Forschung eine gute Alternative zu sein (AHERN et al. 2009).

Die Anwendung von Opioiden beim Schaf wird kontrovers diskutiert; es sind bei Wiederkäuern unerwünschte Wirkungen bekannt (VALVERDE u. DOHERTY 2008) und es bestehen generelle Zweifel bezüglich der Wirksamkeit (GRANT et al. 1996). In der vorliegenden Studie soll daher sowohl die systemische als auch die lokale Anwendung von Opioiden beim Schaf unter experimentellen Bedingungen untersucht werden. Die bei Schafen für orthopädische Eingriffe empfohlene Anwendung des Fentanylpflasters (AHERN et al. 2009) wird auf intraoperative Effekte bezüglich Herzfrequenz und Blutdruck untersucht. Im postoperativen Verlauf wird die analgetische Wirksamkeit des Fentanylpflasters mit der alleinigen Anwendung von Ketoprofen, bzw. mit der intraartikulären Injektion von Morphin verglichen. Zusätzlich soll auf unerwünschte Wirkungen geachtet werden.

## 2 LITERATURÜBERSICHT

### 2.1 Das Schaf als Versuchstier

Die Verwendung von Schafen als Tiermodell, insbesondere als Alternative zum Hund, hat zugenommen (ALLEN et al. 1998). Im Zeitraum von 1990 bis 2001 wurde bei immerhin 9 - 12% der orthopädischen Studien mit Schafen gearbeitet, während es zwischen 1980 und 1989 nur knapp über 5% waren (MARTINI et al. 2001). PEARCE et al. (2007) vermuten, dass dies im Zusammenhang mit den ethischen Bedenken und der zunehmend ablehnenden Haltung der Öffentlichkeit gegenüber der Verwendung von Hunden in der medizinischen Forschung zu sehen ist. Schafe dagegen sind Lebensmittel liefernde Tiere, sie werden häufig extensiv gehalten und es besteht keine emotionale Bindung wie zu Hund und Katze (NEWMAN et al. 1995). Dies führt zu einer breiten Akzeptanz in der Gesellschaft für den Einsatz von Schafen im Versuchstierbereich (TURNER 2007).

Schafe sind genügsam und leicht zu handhaben, dazu kommen verhältnismäßig niedrige Tierkosten und geringe Ansprüche an ihre Aufstallung (TURNER 2007). Als Herdentiere erleiden sie am wenigsten Stress, wenn sie in Gruppen von zwei oder mehr Tieren gehalten werden, sie können also idealerweise im Laufstall untergebracht werden. Groß angelegte Studien mit vielen Versuchstieren sind so realisierbar (NEWMAN et al. 1995).

Grundsätzlich sind Schafe sanftmütig und fügsam (NEWMAN et al. 1995; TURNER 2002). Andererseits sind sie aber äußerst schreckhaft und reagieren in manchen Situationen sehr heftig und unvorhersehbar, es wird daher ein besonders ruhiger Umgang mit den Tieren empfohlen (NUNAMAKER 1998; WOLFENSOHN u. LLOYD 2003a).

Während Hunde eine verletzte Extremität instinktiv schonen und entlasten, belasten Schafe ein operiertes Bein unter adäquater Analgesie nahezu vollständig (BERGMANN et al. 1984; NUNAMAKER 1998). Dies ist insbesondere zu bedenken, wenn aus versuchstechnischen Gründen eine frühe Vollbelastung der Gliedmaße nicht erwünscht ist (NUNAMAKER 1998).

### 2.1.1 Schafe in der orthopädischen Forschung

Das Schaf hat sich inzwischen für eine Vielzahl von orthopädischen Fragestellungen, wie Frakturheilung, Erkrankungen der Gelenke und des Bandapparates, Knochendefekte und die Beurteilung von Biomaterialien und Implantaten, als Tiermodell etabliert (MARTINI et al. 2001; TURNER 2007; REICHERT et al. 2010).

Für die Wahl eines Tiermodells sollten verschiedene Kriterien berücksichtigt werden (AN u. FRIEDMAN 1999):

- Vergleichbarkeit zum Menschen
- Verfügbarkeit grundlegender Daten für die Spezies
- Kosten und Verfügbarkeit der Tiere
- vertretbarer Aufwand für die Tierhaltung
- einfache Handhabung und Manipulation der Tiere
- ethische Vertretbarkeit

Insbesondere in orthopädischen Studien sind auch die anatomischen Verhältnisse der Tierspezies im Vergleich zum Menschen von großer Bedeutung für die Übertragbarkeit der Ergebnisse. Da der Mensch als einzige Säugetierspezies einen dauernden aufrechten Gang zeigt, ist ein ideales Tiermodell für Untersuchungen der Gliedmaßen nicht vorhanden (DYE 1987).

PEARCE et al. (2007) haben in ihrer Literaturübersicht die Eigenschaften verschiedener Tiermodelle für die medizinische Biomaterialforschung miteinander verglichen. Daraus ergibt sich, dass Struktur und Aufbau des Knochens von Schafen insbesondere makroskopisch große Ähnlichkeit mit dem Menschen aufweist.

Ausgewachsene Schafe erreichen ein ähnliches Körpergewicht wie der Mensch und haben einen vergleichbar dimensionierten Knochenbau, sodass der Einsatz von Implantaten und Endoprothesen aus der Humanmedizin möglich ist (NEWMAN et al. 1995; PEARCE et al. 2007). Darüber hinaus ist die mechanische Belastung von Hüft- und Kniegelenk beim Schaf gut erforscht (BERGMANN et al. 1984; TAYLOR et al. 2006), sie entspricht etwa der Hälfte der Belastung, die beim Menschen während des Gehens entsteht (TAYLOR et al. 2004; REICHERT et al. 2010). Trotz der anatomischen Unterschiede zwischen dem Knie des Schafes und dem menschlichem Knie sehen auch ALLEN et al. (1998) das Schaf als ein

ideales Modell für die Orthopädie an, da man über die verschiedenen chirurgischen Zugänge einen optimalen Überblick über die wichtigen Strukturen im Kniegelenk erlangt.

Die Knorpeldicke im Kniegelenk wird beim Menschen mit 1,65 bis 2,65 mm angegeben (SHEPHERD u. SEEDHOM 1999), eine vergleichbare Knorpeldicke wird nur beim Pferd gemessen. Schafe liegen mit 0,5 mm deutlich darunter (FRISBIE et al. 2006). Dennoch empfiehlt die Europäische Arzneimittelbehörde EMA (European Medicines Agency) in ihrem „Reflection paper on in-vitro cultured chondrocyte containig product for cartilage repair of the knee“ neben Ziege und Pferd die Verwendung von Schafen für Versuche mit Knorpelimplantaten im Knie (EMA 2010). Es sind einige aktuelle Studien zur Behandlung von Knorpeldefekten in der Literatur zu finden, die auf das Tiermodell Schaf zurückgreifen (IVKOVIC et al. 2010; KON et al. 2010; MARQUASS et al. 2010; WEGENER et al. 2010; ZSCHARNACK et al. 2010; SCHINHAN et al. 2012).

Nach einem ausführlichen Vergleich der anatomischen Strukturen der Wirbelsäule kommen WILKE et al. (1997) zu dem Schluss, dass das Schaf insbesondere im Brust- und Lendenwirbelbereich große Ähnlichkeit mit dem Menschen aufweist und somit ein geeignetes anatomisches Modell für Eingriffe in diesem Bereich darstellt. So werden zum Beispiel Versuche zur operativen Versteifung der Wirbelsäule (Spondylodese) häufig an Schafen durchgeführt (KOBAYASHI et al. 2005; TOTH et al. 2006).

Auch für die verschiedenen Gebiete der Osteoporoseforschung ist das Schaf als Modell für den Menschen gut geeignet (TURNER 2002).

**Tab. 1: Vergleichende Zusammenfassung der Ähnlichkeiten zwischen tierischem und menschlichem Knochen (PEARCE et al. 2007).**

	Hund	Schaf/Ziege	Schwein	Kaninchen
<b>Makroskopischer Aufbau</b>	+++	+++	++	+
<b>Mikroskopischer Aufbau</b>	++	+	++	+
<b>Knochenzusammensetzung</b>	+++	++	+++	++
<b>Knochenumbauvorgänge</b>	++	++	+++	+

+ wenig Ähnlichkeiten ++ mäßige Ähnlichkeiten +++ große Ähnlichkeiten

## 2.2 Schmerz

### 2.2.1 Definitionen

Schmerz ist nach der Definition der „International Association for the Study of Pain“ (IASP 1979) ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, welches durch eine tatsächliche oder potentielle Gewebeschädigung ausgelöst wird.

Das Verständnis der verschiedenen Schmerzarten und den dem Schmerz zugrunde liegenden Mechanismen ist Voraussetzung für eine effektive Behandlung (LIVINGSTON u. CHAMBERS 2000). Es wird zwischen akutem und chronischem Schmerz, viszeralem und somatischem Schmerz sowie physiologischem und pathologischem Schmerz unterschieden.

Unter akutem Schmerz wird üblicherweise ein zeitlich begrenzter, lokalisierter Schmerzreiz verstanden, der sowohl als Schutzmechanismus wirken, als auch Rehabilitationsfunktion haben kann, wie z.B. Schonung nach einer Operation (LAMONT et al. 2000; HENKE et al. 2012). In der Schmerzforschung wird unter akutem Schmerz dagegen ein nur wenige Sekunden bis Minuten andauernder Schmerzreiz verstanden (wie z.B. bei einer Injektion) (NRC 2009).

Einen über einen lang andauernden Zeitraum anhaltenden Schmerzzustand, typischerweise mit degenerativen Krankheiten wie Osteoarthritis verbunden, bezeichnet man als chronischen Schmerz. In der Humanmedizin ist dieser Zeitraum auf sechs Monate festgelegt, für die Tiermedizin muss von wesentlich kürzeren Zeiträumen ausgegangen werden (LAMONT et al. 2000; NRC 2009; HENKE et al. 2012).

Beim somatischen Schmerz unterscheidet man zwei Qualitäten: den Oberflächenschmerz, der in der Haut entsteht, gut lokalisierbar ist und rasch abklingt, und den Tiefenschmerz, ein „dumpfer“, in die Umgebung ausstrahlender Schmerz, der in Muskeln, Gelenken und Knochen entsteht (LARSEN 2010b). Im Gegensatz dazu entsteht der viszerale Schmerz in den Bauch- und Beckeneingeweiden durch Dehnung der glatten Muskulatur und der Bänder sowie bei Ischämien und bei krampfartigen Kontraktionen; der Eingeweideschmerz wird oft als dumpf, ziehend und schlecht zu lokalisieren beschrieben (LARSEN 2010b; HENKE et al. 2012).

Zum physiologischen Schmerz zählt der akute Schmerz (LARSEN 2010b). Er ist ein wichtiger Schutzmechanismus, da er den Körper durch das Auslösen von Reaktionen wie

Wegziehbewegung, Herzfrequenz- und Blutdruckanstieg, Fluchtverhalten und Vokalisation vor Schäden schützt (WOOLF 1991). Der pathologische Schmerz unterscheidet sich vom physiologischen Schmerz durch das Bestehen einer pathologischen Hypersensibilität und ist häufig die Folge von Entzündungen und Neuropathien (WOOLF 1989; LAMONT et al. 2000).

### 2.2.2 Physiologische Grundlagen der Schmerzwahrnehmung

Nozizeption ist die Aufnahme und Umwandlung (Transduktion), Weiterleitung (Transmission) und zentralnervöse Verarbeitung (Modulation) von noxischen Signalen (LAMONT et al. 2000; LARSEN 2010b; HENKE et al. 2012). Die Nozizeption ist ein physiologischer Prozess, der, wenn er vollständig abläuft, zur bewussten Schmerzwahrnehmung führt (LAMONT et al. 2000; HENKE et al. 2012).

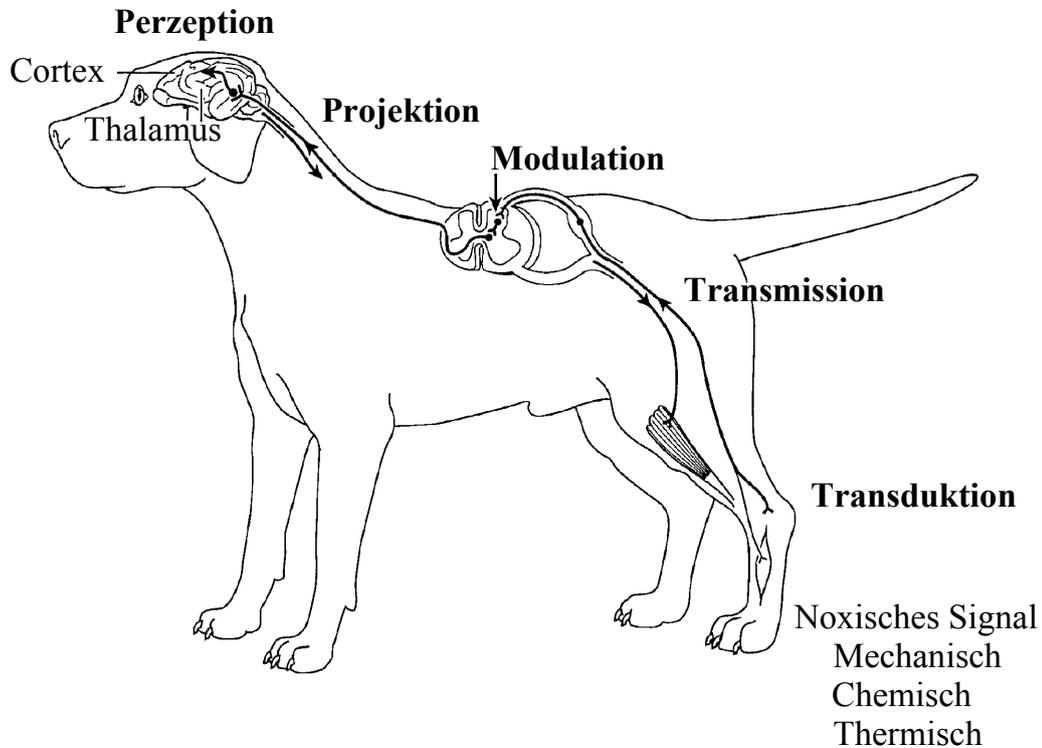


Abb. 1: Stufen der Schmerzwahrnehmung nach MUIR (2009)

### **2.2.2.1 Periphere Mechanismen**

Der erste Schritt in der Schmerzwahrnehmung ist die Umwandlung (Transduktion) eines mechanischen, thermischen oder chemischen Signals (Noxe) in elektrische Impulse an den Schmerzrezeptoren, den sog. Nozizeptoren. Es handelt sich dabei um freie Nervenendigungen, die vor allem in der Haut, aber auch in anderen Geweben, wie Peritoneum, Pleura, Periost, Gelenkkapsel, Muskel, Sehne, Blutgefäßen und manchen Eingeweiden zu finden sind (LAMONT et al. 2000; LARSEN 2010b; HENKE et al. 2012).

Morphologisch werden zwei Arten von Nozizeptoren, die myelinisierten, schnell leitenden A $\delta$ - und die nicht myelinisierten, daher langsam leitenden C-Nervenfasern, unterschieden. A $\delta$ -Nervenfasern lösen unmittelbar nach ihrer Erregung durch eine gut lokalisierte, stechende Schmerzempfindung Abwehr- und Fluchtreflexe aus. Die C-Nervenfasern sind durch eine allmählich zunehmende, dumpfe oder brennende Schmerzempfindung gekennzeichnet, die auch nach Ende des Stimulus noch anhält (BESSON u. CHAOUCH 1987; HELLYER et al. 2007; HENKE et al. 2012).

### **2.2.2.2 Zentrale Mechanismen**

Die aus der Peripherie kommenden A $\delta$ - und C-Nervenfasern enden im Hinterhorn des Rückenmarks, wo die Erregung auf ein zweites sensorisches Neuron übertragen wird (Transmission) (OTTO 2001a; SCHÄFER 2009; HENKE et al. 2012).

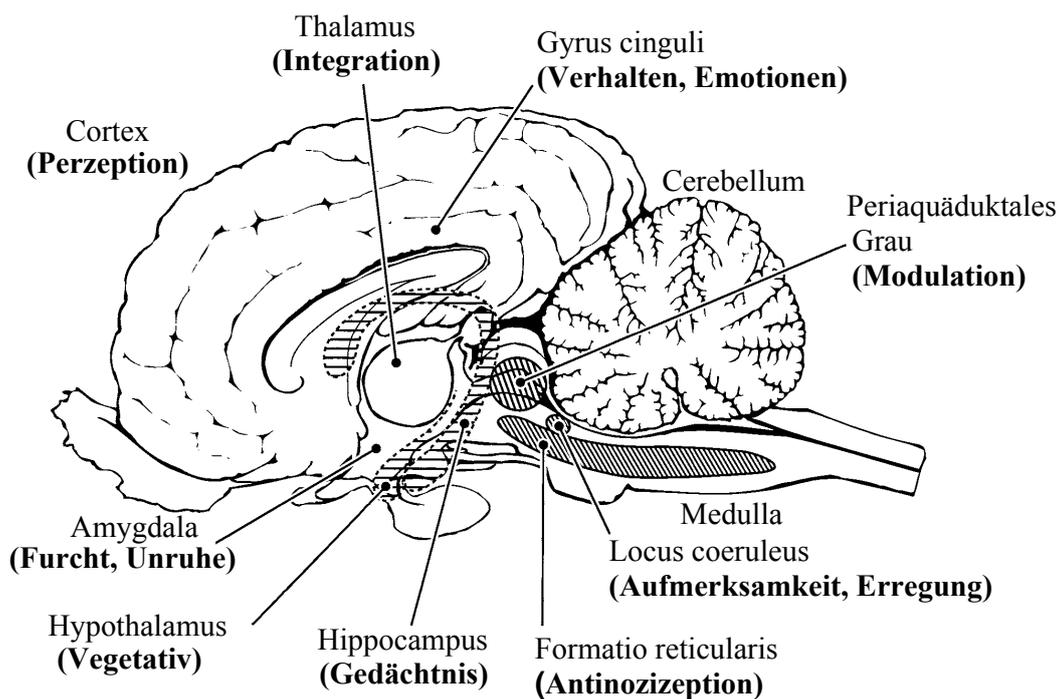
Das nachgeschaltete Hinterhornneuron kann entweder ein „nozizeptiv-spezifisches“ (NS-Neuron), ein „wide dynamic range“ (WDR-Neuron) oder ein Interneuron sein. Nozizeptiv-spezifische Neurone werden nur durch noxische Reize erregt, WDR-Neurone dagegen übermitteln Impulse sowohl von Nozizeptoren als auch von nicht-nozizeptiven Nervenfasern. Die Interneurone können die Weiterleitung von Informationen aus NS- und WDR-Neurone hemmen oder fördern (Modulation) (OTTO 2001a; MUIR 2009; SCHÄFER 2009).

Im Hinterhorn treffen zusätzlich zu den afferenten Nervenfasern auch absteigende, efferente Nervenfasern aus höheren Hirnregionen ein, welche als endogenes Hemmsystem wirken und schmerzhaft Impulse modulieren können. So ergibt sich auf Rückenmarksebene eine

„zentrale Schmerzschwelle“, die überschritten werden muss, damit ein Schmerzimpuls fortgeleitet (gebahnt) wird (SCHÄFER 2009).

Diese Fortleitung (Projektion) findet über schmerzleitende Nervenbahnen statt, die zunächst die Mittellinie des Rückenmarks kreuzen und dann im Vorderseitenstrang zum Gehirn laufen (SCHÄFER 2009; HENKE et al. 2012).

Die Verarbeitung und bewusste Wahrnehmung von sensorischen Informationen (Perzeption) findet in vielen verschiedenen spezialisierten Hirnarealen statt, die über Interneurone miteinander kommunizieren. Der Thalamus spielt darin eine zentrale Rolle, indem er Verbindung zur Formatio reticularis im Hirnstamm, zum aufsteigenden retikulären aktivierenden System (ARAS), zur Hirnrinde, zum limbischen System sowie zur Hypophyse hat (MUIR 2009; SCHÄFER 2009; HENKE et al. 2012).



**Abb. 2:** An der Schmerzverarbeitung beteiligte Gehirnregionen nach MUIR (2009)

## **2.2.3 Kniegelenk**

### **2.2.3.1 Innervation**

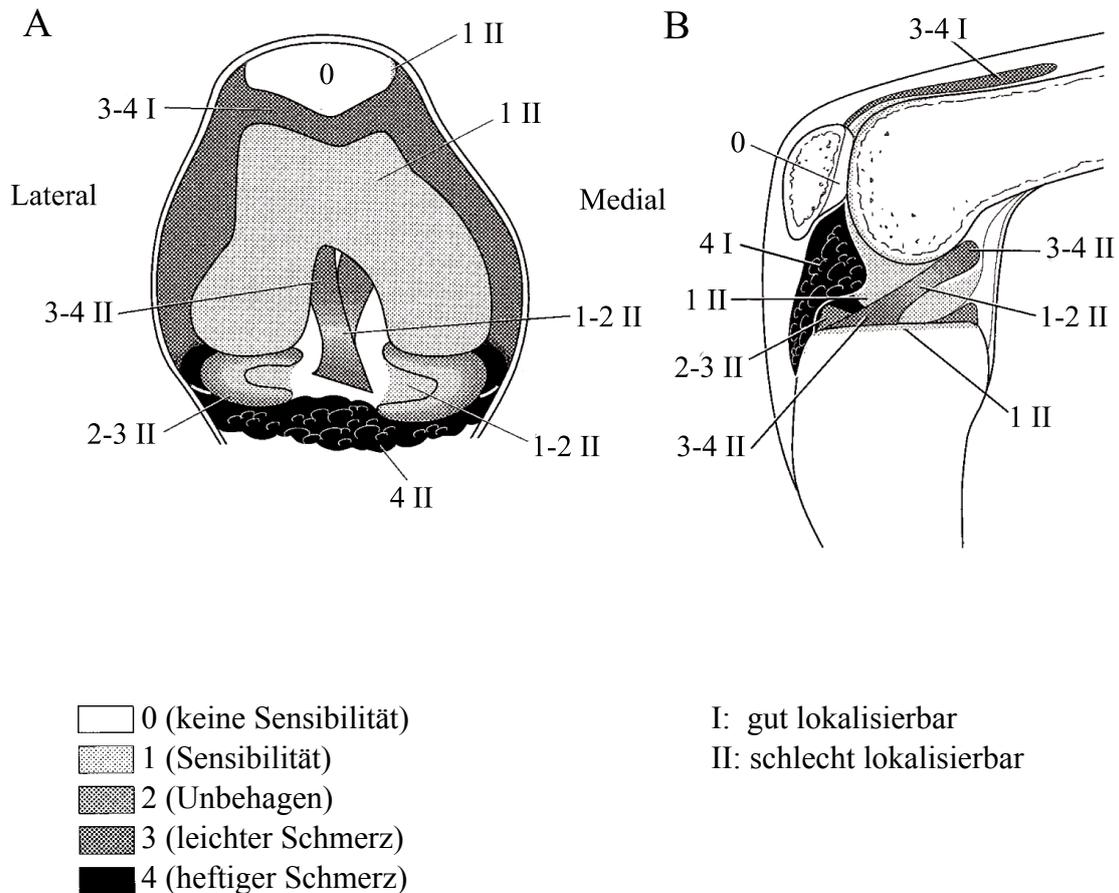
Das Kniegelenk wird, beim Schaf genauso wie beim Menschen, von vier verschiedenen Nerven innerviert: N. articularis medialis, N. lateralis, N. accessorius und N. caudalis (ALLEN et al. 1998).

Die sensible (nervale) Versorgung der äußeren, derbfaserigen Schicht der Gelenkkapsel (Stratum fibrosum) ist stark ausgeprägt. Bei Erkrankungen der Kapsel oder nach Überdehnung der Wand durch vermehrte Synoviabildung sind daher erhebliche Schmerzen zu erwarten (LIEBICH et al. 2012). Auch der Bandapparat des Kniegelenks, die äußeren Bereiche der Menisken und der Hoffa-Fettkörper sind reich innerviert (FREEMAN u. WYKE 1967). Außerdem finden sich auch im Periost und im Knochenmark sensible Nervenfasern, die zu Kniegelenkschmerzen führen können (FELSON et al. 2001). Der Gelenkknorpel dagegen enthält keine Nerven (LIEBICH et al. 2012).

### **2.2.3.2 Schmerzempfinden im Kniegelenk**

Aufgrund der Analogien in der Innervation und in der Aufnahme und Verarbeitung von schmerzhaften Reizen, kann davon ausgegangen werden, dass Wirbeltiere ein ähnlich ausgeprägtes Schmerzempfinden wie der Mensch haben (MORTON u. GRIFFITHS 1985; NRC 2009; HENKE et al. 2012).

DYE et al. (1998) haben im Selbstversuch die Sensibilität und Schmerzempfindung mittels arthroskopischer Palpation mit einer Sonde getestet. Insbesondere die vorderen Synovialgewebe, Fettpolster und die Kapsel waren höchst sensitiv für den mechanischen Reiz, während Kreuzbänder und Menisken weniger empfindlich waren. Obwohl Knorpelgewebe nicht innerviert ist, konnte auf dem Knorpel des Tibiaplateaus, der Femurkondylen und der Trochlea eine leichte Sensibilität festgestellt werden. Die Autoren erklären sich dies durch eine Übertragung des Druckes auf die subchondrale Knochenplatte.



**Abb. 3:** Sensibilität und Schmerzempfindung im Inneren des menschlichen Kniegelenks nach DYE et al. (1998); koronarer (A) und sagittaler (B) Schnitt

Die sensitiven Bereiche im Gelenk reagieren insbesondere auf Druck und Dehnung; ist das Gelenk angeschwollen, bewirkt jede Bewegung des Gelenks eine Erhöhung des Druckes und wird somit extrem schmerzhaft. Der entstehende Schmerz ist tief und oftmals sehr heftig (GREGORY 2004).

### 2.2.3.3 Einschätzung postoperativer Schmerzen im Kniegelenk

Die Schmerzsituation nach Gelenkeingriffen ist nicht zuverlässig einschätzbar, ausgedehnte Kniegelenkeröffnungen können zum Teil sehr starke Schmerzen bereiten (JAGE 1997).

Art, Lokalisation und Dauer einer Operation sowie das Ausmaß des chirurgischen Traumas beeinflussen die Intensität der postoperativen Schmerzen. Operationen an großen Gelenken bewirken eine massive Aktivierung des nozizeptiven Systems und führen zu starkem somatischen Tiefenschmerz. 50-70% der Patienten mit ausgedehnten Operationen an Knochen und Gelenken bezeichnen ihre Schmerzen als schwer, 20-40% als mäßig und 5-20% als leicht und nicht behandlungsbedürftig (LARSEN 2010b).

Nach BONICA (1990) ist bei großen Gelenkeingriffen beim Menschen mit einer Schmerzdauer von durchschnittlich drei (2-6) Tagen zu rechnen. Die Autoren der Initiative Tiermedizinische Schmerztherapie (ITIS 2012) gehen bei einer Arthrotomie von mittelgradigen Schmerzen über eine Dauer von 3 - 8 Tagen aus.

Für die postoperative Analgesie kann ein allgemeiner Leitfaden, angelehnt an das Stufenschema der WHO (World Health Organisation) von 1986, hilfreich sein (HENKE et al. 2012):

- Geringer Eingriff (z.B. oberflächliche Op.): eine einmalige Applikation eines Opiats oder eines Nichtopiats ist ausreichend;
- Mittelgroßer Eingriff (z.B. Laparotomie, Gelenkchirurgie): einmalig ein Opiat, danach für 24 bis 48 Stunden ein Nichtopiat;
- Großer Eingriff (z.B. Thorakotomie): mind. 3 Tage ein Opiat + ein Nichtopiat, danach für 2-3 Tage oder länger nach Bedarf ein Nichtopiat.

JAGE (1997) empfiehlt für Operationen am Kniegelenk eine Basisanalgesie mit NSAID und/ oder Metamizol in Kombination mit einer regionalen Katheteranalgesie oder alternativ ergänzt mit einem starken Opiat.

#### **2.2.4 Auswirkungen von Schmerzen auf Herz-Kreislauf-Funktionen**

Akuter Schmerz führt über eine Aktivierung des sympathoadrenergen Systems zu einer Ausschüttung von Katecholaminen (FREYE 2010a; LARSEN 2010b; HENKE et al. 2012). Gleichzeitig werden in Stress- und Angstsituationen die Gluko- und Mineralokortikoide aus der Nebenniere ausgeschüttet und die Hormone ADH (antidiuretisches Hormon) und STH (somatotropes Hormon) vom Hypophysenhinterlappen freigesetzt (FREYE 2010a).

Alle diese Abwehrreaktionen führen zu Veränderungen im kardiovaskulären System, wie Erhöhung der Herzfrequenz bis hin zur Tachykardie und Anstieg des arteriellen Blutdrucks durch Konstriktion der peripheren Gefäße. Es kommt zu einer gesteigerten kardialen Erregbarkeit und durch die Zunahme der Herzarbeit zu einer Erhöhung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs (FREYE 2010a; HENKE et al. 2012).

## **2.3 Schmerzerkennung bei Schafen**

### **2.3.1 Schmerzbedingtes Verhalten**

Wiederkäuer zeigen evolutionär bedingt wenig Schmerz, da dies in freier Wildbahn für ein Beutetier lebensbedrohliche Folgen haben könnte (DOBROMYLSKYJ et al. 2000a; STASIAK et al. 2003).

Aufgrund der ausgeprägten Fähigkeit, ihre Schmerzen zu verbergen, häufig auch als „stoisch“ bezeichnet, sind die Anzeichen oft nur von erfahrenen Personen zu erkennen (OTTO 1997; WOLFENSOHN u. LLOYD 2003a). Schafe erscheinen dann im Allgemeinbefinden etwas reduziert und matt und zeigen weniger Interesse an ihrer Umgebung. Hängende Ohren, widerwilliges Aufstehen und reduzierter Appetit können ebenfalls auf Schmerzen hindeuten (WOLFENSOHN u. LLOYD 2003a).

Bei viszeralen Schmerzen knirschen Schafe mit den Zähnen, flehmen und kauen nicht mehr wieder, neigen aber, im Gegensatz zu anderen Wiederkäuern wie Ziege und Rind, nicht zu Lautäußerungen oder Stöhnen. Bei sehr starken Schmerzen verstärkt sich das Zähneknirschen und häufig wird der Kopf gegen eine Wand gepresst (DOBROMYLSKYJ et al. 2000a).

Mit der Tierart vertraute Beobachter können bei Schaf und Ziege auch eine Veränderung des Gesichtsausdruckes als Anzeichen von Schmerz wahrnehmen (SANFORD et al. 1986).

THORNTON und WATERMAN-PEARSON (1999) sowie MOLONY et al. (2002) beschreiben folgende Verhaltensweisen bei Lämmern mit akutem Schmerz nach der Kastration: Unruhe mit Stampfen, Treten und Wälzen, sowie ungewöhnliche Liegepositionen, steifes Stehen, aufgezoogenes Abdomen, Flehmen und Abwehrreaktionen beim Berühren der Wunde.

### 3.3.2 Bewertungssysteme zur Einschätzung von Schmerzen bei Schafen

MORTON und GRIFFITHS (1985) entwickelten erstmals ein Bewertungssystem, das eine objektive Einschätzung von Schmerzen bei Tieren möglich machen sollte. Bewertet wurde das äußere Erscheinungsbild, Futter- und Wasseraufnahme, spezifische Verhaltensweisen sowie klinische Parameter wie Herzfrequenz, Pulsqualität, Atmung, Verdauung und Bewegungsverhalten. Diese Parameter sind jeweils in vier Schweregrade eingeteilt und es werden dementsprechend 0 - 4 Punkte pro Kategorie vergeben. Eine Interpretationshilfe mit Behandlungsvorschlägen je nach Gesamtpunktzahl vervollständigt das Bewertungssystem.

Ein solches Punktezählsystem (scoring system), auch numerische Bewertungstabelle (NRS) genannt, ermöglicht durch eine umfassende Befunderhebung die Identifizierung und Quantifizierung von Schmerzzuständen und ist die derzeit beim Tier am häufigsten eingesetzte Methode (OTTO 1997, 2001b).

WELSH et al. (1993) entwickelten für ihre Studie an Schafen mit Moderhinke eine Skala mit vier Stufen, um den Schweregrad von Lahmheiten zu beurteilen:

0= klinisch gesund

1= kaum zu erkennende Lahmheit

2= deutliche Lahmheit

3= starkes Kopfnicken, teilweise Entlastung im Stehen

4= keine Belastung des erkrankten Fußes im Trab

OTTO et al. (2000) beurteilten die Schmerzen von Schafen nach einem orthopädischen Eingriff anhand des Verhaltens und des Schweregrades der Lahmheit (Tab. 3 und Tab. 4).

Das Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC) der Colorado State University veröffentlichte verschiedene speziesspezifische Schmerzskalen für Versuchstiere nach orthopädischen Eingriffen, unter anderem eine für Großtiere. Neben Verhaltensmerkmalen und Lahmheit wird hier auch die operierte Gliedmaße mittels Palpation beurteilt (STASIAK et al. 2003). SHAFFORD et al. (2004) bauen ihr Punktezählsystem ähnlich dem der Colorado State University auf, nehmen aber zusätzlich noch die Wiederkautätigkeit der Schafe darin auf und verzichten im Gegenzug auf die Beurteilung der Atemfrequenz sowie die Palpation der Gliedmaße. Auch das scoring system von AHERN et al. (2009) basiert auf Verhaltensmerkmalen, jedoch wird hier im Gesamteindruck nur zwischen „normal und

aufmerksam“ und „Anzeichen von Mattigkeit“ unterschieden, dafür aber zusätzlich das Aufstehen der Tiere genauer beurteilt.

**Tab.: 2 Schmerzskala der CSU (STASIAK et al. 2003)**

Score	0	1	2	3	4
Allgemeinbefinden (Beobachtung von außerhalb)	wach, interessiert an der Umgebung, liegt, frisst	wach, kein Interesse an der Umgebung, liegt, reduzierter Appetit	lethargisch, matt, frisst nicht	lässt den Kopf hängen, lethargisch (hängende Ohren), frisst nicht, Zähneknirschen	liegt, starrer Blick, Augen halb geschlossen, kaum Reaktion auf Anstupsen, Zähneknirschen
Bewegungsverhalten	normale Bewegungen, keine Lahmheit	leichte Lahmheit, Zehe berührt den Boden	Lahmheit, Zehe berührt ab und zu den Boden	Lahmheit, Zehe berührt bei keinem Schritt den Boden, außer das Tier wird angetrieben	Lahmheit, Zehe berührt bei keinem Schritt den Boden, auch nicht wenn angetrieben
Herdenverhalten	normal, bewegt sich mit der Herde	leichte Veränderungen, bleibt zurück aber holt dann wieder auf	mittelgradige Veränderungen, bleibt zurück aber holt dann wieder auf	deutliche Veränderungen, kein Interesse an der Herde	/
Fressverhalten	normal, kommt zum Futtertrog	leichte Veränderungen	mittelgradige Veränderungen	deutliche Veränderungen, frisst nicht	/
Atemfrequenz (im Schatten)	Normal	leicht erhöht	Hyperventilation	Hyperventilation mit Maulatmung	/
Schmerzen bei Palpation und Bewegung	keine	geringgradig	mittelgradig (Bein wird zurückgezogen)	hochgradig (Bein wird zurückgezogen, versucht zu beißen oder flüchtet)	/
Weichteilschwellung, Gelenkschwellung, Wärme	keine	andeutungsweise	geringgradig	mittelgradig	hochgradig

**Tab. 3: Beurteilung des Verhaltens (OTTO et al. 2000)**

Bewertungskriterium	klinische Anzeichen	Score
Vokalisation	keine	0
	Zähneknirschen (gelegentlich)	1
	Zähneknirschen (häufig), Stöhn- und Brummgeräusche vor der Expiration	2
Aktivität	schläft; liegt oder steht ruhig	0
	häufige Positionswechsel; häufige Aufstehversuche	1
	Ruhelosigkeit; Umherlaufen; Austreten	2
Futter- /Tränkeaufnahme	frisst, trinkt	0
	keine Futter- /Tränkeaufnahme	1
Gesichtsausdruck	interessiert an der Umgebung, sucht nach Stroh, Heu oder Wasser	0
	niedergeschlagener Ausdruck, sieht sich zur Wunde um	1
Atemfrequenz	20 Atemzüge/Minute (normal)	0
	25 - 50% über normal	0,5
	mehr als 50% über normal	1

**Tab. 4: Beurteilung der Lahmheit (OTTO et al. 2000)**

Bewertungskriterium	klinische Anzeichen	Score
Lahmheit	steht und geht normal	0
	steht normal; geringgradige Lahmheit in der Bewegung	1
	steht normal; deutliche Lahmheit in der Bewegung	2
	unnormale Haltung im Stand; höchstgradige Lahmheit in der Bewegung	3
	keine Belastung der operierten Gliedmaße im Stand oder in der Bewegung	4

KALER et al. (2009) entwickelten einen speziellen Lahmheitsscore für Schafe, mit dem in der Einschätzung des Lahmheitsgrades erstmals eine große Übereinstimmung zwischen verschiedenen Beobachtern überprüft und nachgewiesen wurde. Die größten Unterschiede in den Beurteilungen lagen zwischen Score 0 und 1.

**Tab. 5: Lahmheitsscore nach KALER et al. (2009); Um den jeweiligen Score zu erreichen, müssen alle Beschreibungen mit dunklen Feldern zutreffend sein**

Score	0	1	2	3	4	5	6
Belastet alle vier Gliedmaßen gleichmäßig							
Ungleichmäßige Körperhaltung, aber keine eindeutige Verkürzung der Schritte							
Verkürzung der Schritte einer Gliedmaße							
Nicken mit dem Kopf während der verkürzten Schritte							
Heftige Kopfbewegungen während der verkürzten Schritte							
Keine Belastung der betroffenen Gliedmaße im Stand							
Beschwerden/Unwohlsein beim Gehen							
Keine Belastung der betroffenen Gliedmaße beim Gehen							
Deutlich erschwertes Aufstehen							
Läuft nur zögerlich nach dem Aufstehen							
Mehr als eine Gliedmaße betroffen							
Kann weder stehen noch gehen							

## **2.4 Schmerztherapie beim kleinen Wiederkäuer**

### **2.4.1 Schmerztherapie beim kleinen Wiederkäuer in der Praxis**

Der Einsatz von Analgetika beim kleinen Wiederkäuer ist in der Praxis häufig unzureichend (SCOTT 2010a; GALATOS 2011; LIZARRAGA u. CHAMBERS 2012). In den „Erhebungen zum Arzneimitteleinsatz durch bayerische Tierärzte bei Lebensmittel liefernden Tieren“ im Auftrag des Freistaats Bayern wurden praktizierende Tierärzte unter anderem zum Einsatz von Analgetika bei kleinen Wiederkäuern befragt (LAUEN 2006). Nur die Hälfte der Praktiker gab an, diese bei Schaf und Ziege überhaupt anzuwenden, 39% wenden bei diesen Tieren nie Analgetika an. Aus der Auswertung geht außerdem hervor, dass es sich bei den behandelten Schafen und Ziegen in den meisten Fällen um Hobbytiere handelt. Laut SMITH und SHERMAN (2009) sind die meisten Hobbyhalter bereit, höhere Behandlungskosten in Kauf zu nehmen, um ihren Tieren durch den Einsatz zugelassener Arzneimittel vermeidbares Leiden zu ersparen.

Zu den Routinemaßnahmen in der Schafhaltung gehört das Kastrieren der Bockklämmer und das Kupieren der Schwänze von Zuchtlämmern. Diese Maßnahmen dürfen gemäß §5 Abs. 3 Tierschutzgesetz (TierSchG) bei jungen Tieren (Kastration: bis vier Wochen; Kupieren: bis acht Tage) ohne Betäubung durchgeführt werden. Eine Applikation von Schmerzmitteln zur Kastration ist keine gesetzlich verankerte Pflicht, obwohl durch den Einsatz nichtsteroidaler Antiphlogistika (NSAID) meist ein positiver Effekt erzielt wird (STEINER et al. 2003; PANG et al. 2006).

Neben diesen Routinemaßnahmen werden bei kleinen Wiederkäuern chirurgische Eingriffe wie Kaiserschnitt und Klauenamputation meist im Stall unter Lokalanästhesie durchgeführt; eine anschließende dreitägige Behandlung mit NSAID wird empfohlen (SCOTT 2010a). Für Eingriffe im Perinealbereich, wie z.B. die Reponierung eines Vaginalprolapses, eignet sich die Epiduralanästhesie mit Xylazin und Lidocain, für Entzündungsschmerzen eignen sich NSAID (SCOTT 2010a; LIZARRAGA u. CHAMBERS 2012).

### **2.4.1.1 Gesetzlicher Hintergrund**

Die derzeitige Zulassungssituation für Arzneimittel für kleine Wiederkäuer in Deutschland ist wenig befriedigend: Es fehlen zugelassene Narkotika, Hypnotika, Sedativa und Analgetika, so dass der Tierarzt häufig Arzneimittel umwidmen muss (EMMERICH 2011).

Umwidmungen sind laut §56a Abs. 2 Arzneimittelgesetz (AMG) dann zulässig, wenn die notwendige arzneiliche Versorgung der Tiere ansonsten ernstlich gefährdet wäre.

Werden Tiere einer Art grundsätzlich auch zur Lebensmittelgewinnung herangezogen, wie dies bei Schaf und Ziege der Fall ist, sind sie als „Lebensmittel liefernde Tiere“ einzustufen (LGL 2012). Bei diesen Tieren dürfen angewendete Arzneimittel nur jene pharmakologisch wirksame Stoffe enthalten, die in Tabelle 1 des Anhangs der Verordnung (EU) Nr. 37/2010 aufgeführt sind (§56a Abs. 2 AMG). Es muss also bei der Umwidmung darauf geachtet werden, dass das Arzneimittel für Lebensmittel liefernde Tierarten zugelassen ist. Das AMG schreibt nicht vor, dass bei der Umwidmung für Schaf und Ziege Arzneimittel bevorzugt werden müssen, die für Vertreter der gleichen Familie, insbesondere Rinder, zugelassen sind, obwohl dies häufig pharmakologisch sinnvoll sein kann (EMMERICH 2011). Sind keine Wartezeiten für Schaf und Ziege angegeben, müssen Wartezeiten von mindestens 28 Tagen für essbares Gewebe und 7 Tagen für Milch eingehalten werden (§12a Tierärztliche Hausapothekenverordnung).

Bei der Umwidmung eines Arzneimittels übernimmt der Tierarzt die Produkthaftung und trägt somit die Verantwortung für auftretende Nebenwirkungen bei Patient oder Anwender (EMMERICH 2011). In der Umfrage von LAUEN (2006) äußerten viele Praktiker die Befürchtung, Fehler bei der Umwidmung zu begehen und dafür die rechtlichen Konsequenzen tragen zu müssen.

### **2.4.2 Schmerztherapie beim kleinen Wiederkäuer in der Forschung**

In einer Umfrage von 1996 zur Anwendung von Analgetika in der biomedizinischen Forschung in den USA gaben die Forscher an, bei Schaf und Ziege Buprenorphin, Flunixin-Meglumin und Butorphanol anzuwenden (HUBBELL u. MUIR 1996).

Der Ausschuss für Anästhesie, Analgesie und Schmerzprophylaxe der Gesellschaft für Versuchstierkunde (GV-SOLAS) hat in Zusammenarbeit mit der tierärztlichen Vereinigung für Tierschutz (TVT) eine Empfehlung zur Schmerztherapie bei Versuchstieren herausgegeben (GV-SOLAS 2010). Je nach Region und Schwere des Eingriffs werden Empfehlungen für verschiedene Analgesieverfahren ausgesprochen. So z.B. für Eingriffe am Gelenk zwei bis drei Tage NSAID, falls erforderlich in Kombination mit Opioiden.

Für Wiederkäuer werden Dosierungen angegeben bei: Acetylsalicylsäure, Metamizol, Carprofen, Flunixin-Meglumin, Ketoprofen, Meloxicam, Phenylbutazon, Tolfenamensäure, Buprenorphin, Butorphanol, Morphin und Pethidin. Fentanylpflaster bieten laut der Empfehlung langanhaltende Analgesie bis zu drei Tagen bei Hund, Kaninchen, Schwein und Wiederkäuer, wobei auf eine ungleichmäßige Absorption und individuell unterschiedliche Wirkungseintritte und -effekte hingewiesen wird (GV-SOLAS 2010).

Obwohl Opioide wie Buprenorphin, Butorphanol, Morphin und Pethidin in Großbritannien ebenfalls nicht für Schafe zugelassen sind, bestätigen WOLFENSOHN und LLOYD (2003a) eine sichere Anwendung beim Schaf. Allerdings wird für diese Stoffe eine Wirkdauer von maximal 2 bis 4 Stunden (für Buprenorphin 4 bis 6 Stunden) angegeben.

ERHARDT et al. (2012) raten dazu, bei kleinen Wiederkäuern im Experiment die postoperative Analgesie ähnlich wie beim Hund durchzuführen, bzw. bei besonders starken Schmerzen Piritramid i.v. oder auch Fentanylpflaster anzuwenden. Für operative Eingriffe an Gelenken wird für Hund und Katze folgendes Analgesieregime empfohlen: 24 Stunden präoperativ NSAID, dann über ein bis zwei Tage postoperativ Opioide mit NSAID und bei Bedarf Weiterführung der Analgesie mit NSAID oder Metamizol (HENKE et al. 2012).

#### **2.4.2.1 Gesetzlicher Hintergrund**

Das Tierschutzgesetz schreibt grundsätzlich bei jedem Tierversuch eine Minimierung der Schmerzen für die Tiere vor (§9 Abs. 2 Nr. 3), insbesondere postoperative Schmerzen bei Wirbeltieren müssen rechtzeitig mit Schmerzmitteln behandelt werden (§9 Abs. 2 Nr. 4).

Wenn Lebensmittel liefernde Tiere wie Pferd, Schwein, Schaf und Ziege als Versuchstiere für sehr schmerzhaft Operationen eingesetzt werden, kollidiert das Tierschutzgesetz mit dem Arzneimittelgesetz.

Das einzige für Lebensmittel liefernde Tiere zugelassene Opioid ist Levomethadon (EMMERICH 2011). Für Schlachtequiden gibt es unter bestimmten Voraussetzungen die Möglichkeit, einige Wirkstoffe abweichend von den Regelungen der Verordnung (EU) Nr. 37/2010 einzusetzen. Das "Verzeichnis der zur Behandlung von Equiden wesentlichen Stoffe", auch Positivliste genannt, wurde in der Verordnung (EG) Nr. 1950/2006 benannt. Unter anderem sind darin für die Analgesie Opioide wie Fentanyl und Morphin aufgelistet. Diese Stoffe können Schlachtequiden verabreicht werden, wenn keine gleichermaßen zufrieden stellende Ergebnisse mit für Equiden zugelassenen Arzneimitteln erreicht werden können und die erfolgreiche Behandlung des Tieres, die Vermeidung von unnötigem Leiden für das Tier oder die Sicherheit der behandelnden Personen gefährdet sind. Die Anwendung dieser Stoffe muss im Equidenpass dokumentiert werden und es ist eine Wartezeit von mindestens 6 Monaten einzuhalten.

Ein weiteres Argument für die von den Regelungen der Verordnung (EU) Nr. 37/2010 abweichende Anwendung einiger Wirkstoffe bei Versuchstieren ist die Entsorgungssituation. Versuchstiere sind nach ihrem Ableben laut Artikel 8 der Verordnung (EG) Nr. 1069/2009 als Material der Kategorie 1 einzustufen und somit durch Verbrennung zu beseitigen. Damit sind sie unwiederbringlich aus der Lebensmittelkette ausgeschlossen (ERHARDT et al. 2012a).

#### **2.4.2.2 Studien zur Anwendung von Opioiden beim Schaf**

Seit den 80er Jahren werden experimentelle Schmerzstudien an Schafen mittels thermischen und mechanischen Reizen durchgeführt (NOLAN et al. 1987a). Die Gruppe um NOLAN und LIVINGSTON hat mit dieser Technik die Wirksamkeit einiger intravenös verabreichter Opioide am Schaf untersucht (s. Tabelle 7). Die meisten Opioide scheinen einen Effekt auf thermische, nicht aber auf mechanische Reize zu haben. Nur bei Fentanyl konnte auch auf mechanische Reize ein deutlicher Effekt nachgewiesen werden (WATERMAN et al. 1990). GRANT et al. (1996) testeten die Reaktionen auf einen elektrischen Reiz nach der intramuskulären Gabe verschiedener Wirkstoffe und konnten dabei nur für Xylazin einen positiven Effekt verzeichnen.

Klinische Studien zur Wirksamkeit von Opioiden beim Schaf sind in Tab. 6 gelistet, die Wirksamkeit der eingesetzten Pharmaka wird hier meist mit einem sogenannten „Pain Score“,

einer numerischen Schmerzskala, verglichen. Betrachtet man die Ergebnisse, hat das Fentanylpflaster im klinischen Versuch deutliche Vorteile gegenüber Buprenorphin und Phenylbutazon.

Da die epidurale Applikation von Opioiden beim Schaf bisher zu keinen zufriedenstellenden Ergebnissen geführt hat (LIZARRAGA u. CHAMBERS 2012), wird an dieser Stelle auf eine nähere Betrachtung verzichtet.

**Tab. 6: Klinische Studien zur Wirksamkeit von Opioiden beim Schaf**

Referenz	Analgetika	Dosierung	Methode	Ergebnisse
O'HAIR et al. (1988)	Nalbuphin Butorphanol	1,0 mg/kg s.c. 0,5 mg/kg s.c.	Sedation Score, Abwehrreaktion auf schmerzhaften Stimulus	gleichwertige Analgesie über 2h, geringere Sedierung mit Nalbuphin
DOWD et al. (1998)	Phenylbutazon Fentanylpflaster	2 mg/kg 2x tgl. p.o. 150 µg/h	Pain Score, Plasma- Cortisol-Spiegel	niedrigeres Plasma-Cortisol und geringere Lahmheit mit Fentanyl
OTTO et al. (2000)	Buprenorphin Piritramid	0,01 mg/kg i.m. 0,57 mg/kg i.m.	Pain Score, erste Nachdosierung	gleichwertige Analgesie, erste Nachdosierung in beiden Gruppen nach ca. 5h
AHERN et al. (2009)	Buprenorphin Fentanylpflaster	0,01 mg/kg i.m. alle 6h 2 µg/kg/h	Pain Score	niedrigere Pain Scores mit Fentanyl

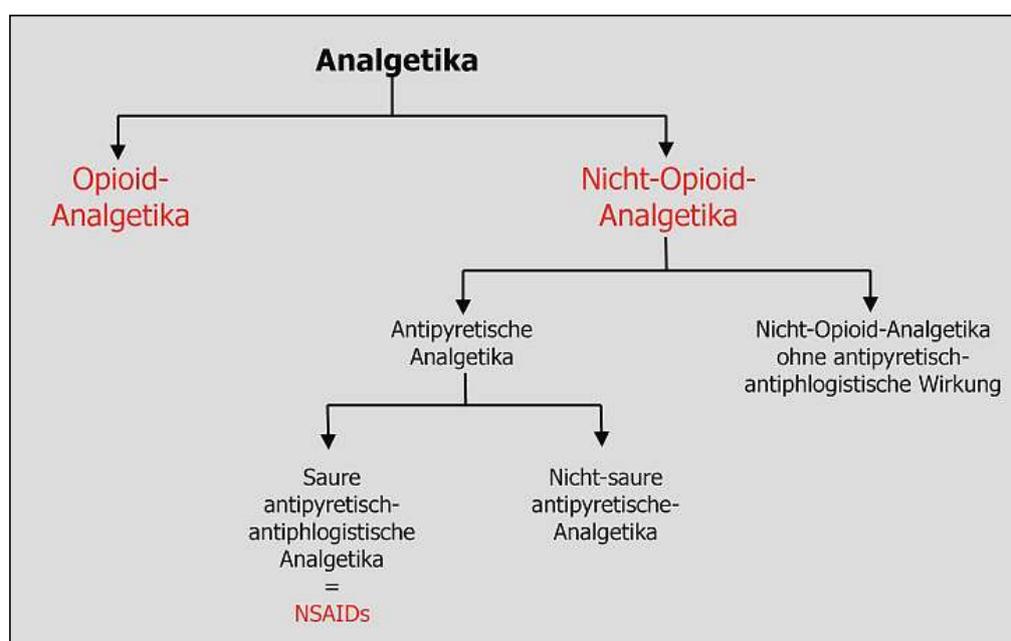
**Tab. 7: Experimentelle Studien zur Wirksamkeit von Opioiden beim Schaf**

Referenz	Analgetika	Dosierung	Methode	Ergebnisse (Verzögerte Reaktion)
NOLAN et al. (1987b)	Buprenorphin	0,006 mg/kg i.v.	thermische und mechanische Reize	deutlicher Effekt auf thermischen, kein Effekt auf mechanischen Reiz
NOLAN et al. (1988)	Pethidin	5 mg/kg i.v.	thermische und mechanische Reize	<ul style="list-style-type: none"> <li>• thermischer Reiz: 30min</li> <li>• mechanischer Reiz: 3 min</li> </ul>
WATERMAN et al. (1990)	Fentanyl	0,005 mg/kg i.v.	thermische und mechanische Reize	<ul style="list-style-type: none"> <li>• thermischer Reiz: 60min</li> <li>• mechanischer Reiz: 40 min</li> </ul>
WATERMAN et al.(1991b)	Buprenorphin	0,012 mg/kg i.v.	thermische und mechanische Reize	deutlicher Effekt auf thermischen, kein Effekt auf mechanischen Reiz
WATERMAN et al.(1991a)	Butorphanol	0,05 /0,1 /0,2 mg/kg i.v.	thermische und mechanische Reize	deutlicher Effekt auf thermischen, kein Effekt auf mechanischen Reiz
GRANT et al. (1996)	Buprenorphin Methadon Xylazin Flunixin/ Meglumin Acepromazin	0,005mg/kg i.m. 0,6 mg/kg i.m. 0,005-0,2 mg/kg 2 mg/kg i.m. 0,15 mg/kg i.m.	elektrischer Reiz	Verminderte Reaktion auf elektrischen Reiz nur bei Xylazin

## 2.5 In der vorliegenden Studie verwendete Analgetika

### 2.5.1 Metamizol

Metamizol ist der Hauptvertreter der heute verwendeten Pyrazolon-Derivate (THIEL u. ROEWER 2009a; ERHARDT et al. 2012b). Es wird synonym als Noraminomethansulfonat oder Novaminsulfon, im Englischen auch als Dipyrone bezeichnet (LÖSCHER 2010). Metamizol gehört zur Klasse der Nicht-Opioid-Analgetika, im Speziellen zu den nicht-sauren antipyretischen Analgetika (HÖLLT u. ALLGAIER 2009; THIEL u. ROEWER 2009a).



**Abb. 4: Einteilung der Analgetika (TACKE et al. 2008)**

Metamizol ist ein potentes Analgetikum: Die analgetische Wirkung ist mit der von Opioiden vergleichbar (TACKE et al. 2008; ERHARDT et al. 2012b). Es besitzt gute antipyretische Eigenschaften, ist aber nicht als Antiphlogistikum einsetzbar (DIENER et al. 2009; HÖLLT u. ALLGAIER 2009; THIEL u. ROEWER 2009a). Zudem hat es spasmolytische Eigenschaften, da es den Tonus der glatten Muskulatur senkt (DIENER et al. 2009; THIEL u. ROEWER 2009a; ERHARDT et al. 2012b).

Es werden sowohl zentrale als auch periphere Angriffsorte für Metamizol beschrieben, der vollständige Wirkmechanismus ist jedoch noch nicht endgültig geklärt (TACKE et al. 2008).

Nach LARSEN (2010b) aktiviert Metamizol vom periaquäduktalen Grau ausgehende Hemmmechanismen und wirkt dadurch dämpfend auf die synaptische Erregungsübertragung

in den Schmerzleitungsbahnen. So werden durch Metamizol auch Nervenschmerzen gelindert, obwohl diese nicht von peripheren Nozizeptoren ausgehen (LARSEN 2010b). Die antinozizeptive Wirkung konnte in einigen Studien durch den Opioidantagonist Naloxon aufgehoben werden (CHAMBERS et al. 1995; TORTORICI et al. 1996; AGUIRRE-BANUELOS u. GRANADOS-SOTO 1999).

Die Anwendungsgebiete von Metamizol sind vielfältig. Als Spasmolytikum kann es bei schmerzhaften Koliken sowie zur Behebung des Spasmus bei Schlundverstopfung eingesetzt werden (LÖSCHER 2010). Weiterhin kann es als Antipyretikum, zur intra- und postoperativen Analgesie sowie bei Neuralgien angewendet werden (TACKE et al. 2008; ERHARDT et al. 2012b).

Metamizol hat eine Wirkdauer von 4 - 6 Stunden und kann oral, i.v. oder i.m. verabreicht werden (LÖSCHER 2010; ERHARDT et al. 2012b). Die schnelle intravenöse Applikation kann durch eine ausgeprägte Abnahme des Gefäßtonus zu einem massiven Blutdruckabfall bis hin zu schockähnlichen Erscheinungen führen (ROHNER u. DEMUTH 1994; ERHARDT et al. 2012b). Es wird daher zum langsamen Injizieren bzw. zur Applikation als Kurzinfusion geraten (DIENER et al. 2009; THIEL u. ROEWER 2009a; ERHARDT et al. 2012b). Die subkutane Injektion verursacht schmerzhaftige Gewebsreizungen und bei der intramuskulären Injektion kann es auch zu Irritationen kommen, weswegen sie in der Humanmedizin heute obsolet ist (LAMONT u. MATHEWS 2007; DIENER et al. 2009).

Die in der Humanmedizin gefürchtete, wenn auch sehr seltene Agranulozytose (DIENER et al. 2009) ist in der Tiermedizin noch nicht beobachtet worden (LAMONT u. MATHEWS 2007; ERHARDT et al. 2012b). LÖSCHER (2010) berichtet von Leukozytendepressionen beim Pferd nach mehrfacher Verabreichung hoher Dosen über mehrere Tage hinweg.

Metamizol ist in Deutschland für die Anwendung bei Rind, Pferd, Schwein und Hund als Injektionslösung im Handel (LÖSCHER 2010).

### **2.5.1.1 Anwendung von Metamizol beim kleinen Wiederkäuer**

Für Metamizol ist beim Schaf bei einer Dosierung von 25 mg/kg i.v. eine über 2-3 Stunden anhaltende Analgesie nachgewiesen (CHAMBERS et al. 1995). Die guten antipyretischen Eigenschaften von Metamizol können endotoxinbedingtes Fieber bei Schafen verhindern,

während bei gesunden Tieren die Körperinnentemperatur nicht beeinflusst wird (NAYLOR et al. 1984). Bei Schafböcken reduziert Metamizol Spermavolumen und -konzentration, es sollte daher nicht während der Decksaison angewendet werden (TANYILDIZI u. BOZKURT 2003).

### 2.5.2 Ketoprofen

Das Propionsäurederivat Ketoprofen ist ein nichtsteroidales Antiphlogistikum (NSAID) und verdankt seine analgetische, entzündungshemmende und antipyretische Aktivität der Hemmung der Cyclooxygenase (COX) (VANE u. BOTTING 1998; UNGEMACH 2010). Es existieren zwei Isoformen der COX; lange Zeit ist man davon ausgegangen, dass die COX1 physiologischerweise (konstitutiv) in hohen Konzentrationen exprimiert wird, COX2 dagegen vorwiegend durch Entzündungsprozesse induziert wird (MATHEWS 2000; UNGEMACH 2010). Heute weiß man, dass beide Enzyme sowohl konstitutiv als auch induzierbar sind, die COX2 allerdings in weitaus größerem Ausmaß als die COX1 (ITIS 2012; KUKANICH et al. 2012). Studien bei Pferd, Schaf und Ziege haben nachgewiesen, dass Ketoprofen bei diesen Spezies nicht COX-selektiv ist (ARIFAH et al. 2001; ARIFAH et al. 2003; LAMONT u. MATHEWS 2007).

Eine zusätzlich zentral wirksame Komponente von Ketoprofen ist beim Menschen bereits mehrfach dokumentiert worden (WILLER et al. 1989; DEBEAUREPAIRE et al. 1990) und auch beim Schaf inzwischen nachgewiesen (LIZARRAGA u. CHAMBERS 2006).

Bei kleinen Labortieren hat Ketoprofen eine um ein vielfaches (bis zu 30fach) stärkere antiphlogistische und analgetische Wirksamkeit als Phenylbutazon und Aspirin. Es ist in seiner Wirkungsstärke mit dem Indometacin vergleichbar, verursacht aber geringere gastrointestinale Reizungen (KANTOR 1986).

OWENS et al. (1995) berichten, dass bei Pferden mit induzierter Synovitis die Konzentrationen von Ketoprofen in der Synovialflüssigkeit 6,5 Mal höher sind als bei gesunden Pferden, was darauf hindeutet, dass Gelenkentzündungen die Akkumulation von Ketoprofen begünstigen. Die Proteinbindung von Ketoprofen beträgt > 92% (UNGEMACH 2010), daher ist bei einer erhöhten Durchblutung die verstärkte Penetration in Entzündungsgebiete zu erklären (ARIFAH et al. 2003).

Es wird bei akuten und chronischen Schmerzen nach Weichteil- und auch orthopädischen Operationen, besonders aber nach Augenoperationen empfohlen (ERHARDT et al. 2012b). Da es in Einzelfällen unter der Behandlung mit Ketoprofen postoperativ zu verstärkten Blutungen gekommen ist, sollte Ketoprofen nicht bei Patienten mit Blutungsneigung bzw. während Operationen, bei denen mit starken Blutungen zu rechnen ist, angewendet werden (LAMONT u. MATHEWS 2007).

Ketoprofen ist in Deutschland für die Anwendung bei Rindern, Schweinen und Pferden zugelassen und sowohl als Injektionslösung als auch zur oralen Anwendung erhältlich. Es hat mit 1,5 -2 Stunden bei Katze, Rind und Schwein und bis zu 5 Stunden beim Hund eine recht kurze Halbwertszeit (UNGEMACH 2010).

### **2.5.2.1 Anwendung von Ketoprofen beim kleinen Wiederkäuer**

LIZARRAGA und CHAMBERS (2012) empfehlen bei Schafen zur Analgesie nach größeren Operationen die Anwendung von Ketoprofen. Ketoprofen wirkt bei Schafen fast unmittelbar nach i.v.-Injektion (LIZARRAGA u. CHAMBERS 2006). Bis zu drei Stunden nach Ketoprofen-Applikation kann eine verzögerte Reaktion auf Schmerzreize festgestellt werden (LIZARRAGA u. CHAMBERS 2006).

Die Halbwertszeit von Ketoprofen beträgt bei Ziegen 1,8 Stunden, bei Schafen nur 0,6 Stunden, wobei die Elimination aus dem Wundexsudat bis zum 10-fachen verlängert ist (ARIFAH et al. 2001; ARIFAH et al. 2003).

Die Dosierungsempfehlung für Wiederkäuer ist 3 mg/kg einmal tägl. i.m. oder langsam i.v. über 3 Tage (GV-SOLAS 2010; UNGEMACH 2010; LIZARRAGA u. CHAMBERS 2012).

### **2.5.3 Morphin**

Morphin ist ein natürliches Opiat, welches 1805 erstmals von Adam Sertürner aus Rohopium isoliert wurde (AMMER u. POTSCHKA 2010) und auch heute noch, da die chemische Synthese sehr aufwendig ist, aus Opium gewonnen wird (HEAVNER u. COOPER 2008; HÖLLT u. ALLGAIER 2009).

Der Opiatagonist Morphin wird zu den stark wirksamen Opioiden gezählt; er interagiert ausgesprochen stark mit dem  $\mu$ -Rezeptor, welcher für die Vermittlung folgender Opioideffekte

verantwortlich ist: tiefe Analgesie, Atemdepression, Abhängigkeitsentwicklung, Bradykardie, Hypothermie sowie Miosis (FREYE 2010c; ERHARDT et al. 2012b). Die Miosis ist insbesondere beim Hund ausgeprägt, bei anderen Spezies (Katze, Schaf, Pferd) kann ein gegenteiliger Effekt eintreten (LÖSCHER 2010).

Aufgrund seiner geringen Lipophilie hat Morphin eine lange Anflutungszeit (>30 min nach intravenöser Applikation) bis zum Erreichen seiner maximalen Wirkung (FREYE 2010b). Bei physiologischem pH von 7,4 im Blut liegen etwa 80% des Morphins in seiner ionisierten Form vor, was dazu führt, dass die Blut-Hirn-Schranke nur sehr langsam überwunden wird (HÖLLT u. ALLGAIER 2009; AMMER u. POTSCHKA 2010).

Systemisch verabreicht kann mit Morphin eine Analgesie über 4 Stunden erreicht werden (BARNHART et al. 2000; LAMONT u. MATHEWS 2007; ERHARDT et al. 2012b). Durch Glukuronidierung in Darmwand und Leber entsteht das inaktive Morphin-3-Glucuronid und zu einem deutlich geringeren Prozentsatz das analgetisch wirksame Morphin-6-Glucuronid, das eine hohe Affinität zu  $\mu$ -Rezeptoren aufweist (DIENER et al. 2009; HÖLLT u. ALLGAIER 2009). Bei Hunden konnte Morphin-6-Glucuronid bisher noch nicht nachgewiesen werden, was zusammen mit einer recht kurzen Halbwertszeit von 1-2h darauf hindeutet, dass die Wirkdauer bei Tieren kürzer sein könnte als bisher angenommen (NOLAN 2000; KUKANICH et al. 2005).

Morphin wird in der Tiermedizin zur Behandlung sowohl somatischer als auch viszeraler Schmerzen oder auch zur Prämedikation bei knochenchirurgischen Eingriffen angewendet (AMMER u. POTSCHKA 2010). Üblicherweise wird es intramuskulär oder subkutan appliziert (LAMONT u. MATHEWS 2007), aber auch die epidurale Applikation hat sich beim Tier bewährt (DOBROMYLSKYJ et al. 2000b; ERHARDT et al. 2012b). Nach oraler Gabe wird Morphin in einem First-pass-Effekt metabolisiert, so dass die orale Bioverfügbarkeit beim Menschen zwischen 30 und 69% (SAWE et al. 1985), beim Hund allerdings nur zwischen 15 und 18% liegt (DOHOO u. TASKER 1997).

### **2.5.3.1 Anwendung von Morphin beim kleinen Wiederkäuer**

Opioide können bei Wiederkäuern zu Verhaltensänderungen führen und werden daher seltener angewendet als bei anderen Tierarten (VALVERDE u. DOHERTY 2008). Auch LÖSCHER

(2010) rät aufgrund paradoxer Erregungserscheinungen bereits nach niedrigen Dosen von Morphin von der Anwendung beim Wiederkäuer ab.

CARROLL et al. (2007) konnten bei Ziegen nach intravenöser Gabe von 0,1 mg/kg Morphin keine Änderung des Verhaltens und nur geringfügige Auswirkungen auf physiologische Messparameter wie Atemfrequenz, Körpertemperatur und Blutdruck feststellen. In einer Studie zur Überwindung der Blut-Hirn-Schranke von Morphin bei Schafen berichten die Autoren nach einer Kurzinfusion von 30 mg Morphin (ca. 0,6 mg/kg) von einer leichten Dysphorie bei allen Tieren mit Unruhe, Kauen an der Stalleinrichtung und Nystagmus (UPTON et al. 2003).

WOLFENSOHN und LLOYD (2003b), wie auch die GV-SOLAS (2010), empfehlen bei Wiederkäuern Dosierungen von 0,2 bis 0,5 mg/kg i.m. alle 2-3 Stunden.

Intraoperativ verabreicht (2 mg/kg i.v.) reduziert Morphin bei Ziegen die minimale alveoläre Konzentration (MAC) von Isofluran deutlich, ohne die Aufwachphase nachteilig zu beeinflussen (DOHERTY et al. 2004). Die epidurale Applikation hat sich bei Ziegen ebenfalls bewährt (PABLO 1993; HENDRICKSON et al. 1996).

### **2.5.3.2 Intraartikuläre Anwendung von Morphin**

Die intraartikuläre Anwendung von Opioiden wird in der Humanmedizin seit mehr als 20 Jahren praktiziert und ist eine der am besten untersuchten Methoden zur Schmerzbekämpfung (STEIN 2006). Es gibt einige Literaturrecherchen zur intraartikulären Applikation von Opioiden in der Humanmedizin, wobei nicht alle zum gleichen Ergebnis kommen. So ergeben die Literaturrecherchen von GUPTA (2001) und KALSO (2002), dass Morphin intraartikulär, verglichen mit einem Placebo, über eine Dauer von 24h postoperativ analgetisch wirksam ist. Der beschriebene Effekt ist mild und könnte dosisabhängig sein (KALSO (2002) geht von 5mg aus), eine systemische Wirkung kann nicht ausgeschlossen werden. ROSSELAND (2005) kommt allerdings zu einem anderen Schluss: er vermutet, dass es, aufgrund der mangelhaften Qualität der meisten Studien, keinen zusätzlichen analgetischen Effekt von Morphin intraartikulär gibt (im Vergleich zu Kochsalzlösung alleine).

STEIN et al. (1995) zeigten, dass die Wirkung von intraartikulär injiziertem Morphin durch periphere Opioidrezeptoren vermittelt wird, da die analgetische Wirkung durch die

intraartikuläre Injektion von Naloxon aufgehoben werden kann. Die Wirkung lokal verabreichter Opioide wird unter entzündlichen Bedingungen durch einen Anstieg der funktionell aktiven Opioidrezeptoren - bzw. eine verbesserte Zugänglichkeit für die Opioid-Agonisten - verstärkt (RITTNER u. STEIN 2005).

Experimentelle Studien konnten spezifische Opioid-Bindungen im Synovialgewebe auch bei Hund (KEATES et al. 1999) und Pferd (SHEEHY et al. 2001) nachweisen, wobei bei Hunden in nichtentzündlichem Gelenkgewebe eine wesentlich geringere Dichte von Opioid-Bindungen gefunden wurde als in entzündeten Gelenken. SHEEHY et al. (2001) konnten bei Pferden diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede feststellen. Auch bei Katzen wurden in entzündeten Kniegelenken deutliche Hinweise auf Opioidrezeptoren gefunden (RUSSELL et al. 1987).

Potentiell toxische und pathologische Auswirkungen von Morphin auf Gelenkknorpel und Synovialflüssigkeit sind in mehreren Studien beim Menschen und beim Pferd untersucht worden. TULAMO und RAEKALLIO (1996) zeigten, dass die Veränderungen der Synovialflüssigkeit nach einer einmaligen Injektion von Morphin in gesunde Tarsalgelenke von Pferden mit den Veränderungen vergleichbar sind, die durch eine Injektion von physiologischer Kochsalzlösung hervorgerufen werden. In einer In-vitro-Studie (JAUREGUITO et al. 2002) wurde die Proteoglykansynthese von menschlichem Knorpel nur leicht durch Morphin beeinflusst. Diese Veränderungen, welche nach Behandlung mit Kochsalzlösung ähnlich zu beobachten sind, waren nach 72 Stunden nicht mehr feststellbar. Die Autoren schließen daraus, dass keinerlei Hinweise auf eine Kontraindikation für den intraartikulären Einsatz von Morphin zur postoperativen Schmerzbehandlung bestehen.

In der Tiermedizin wurde die intraartikuläre Wirkung von Morphin bisher bei Hund und Pferd untersucht. Nach explorativer Arthrotomie des Kniegelenks bei Hunden konnte mit intraartikulärem Morphin eine effektive Analgesie erreicht werden, die mit epidural verabreichtem Morphin vergleichbar war (DAY et al. 1995). SAMMARCO et al. (1996) berichten, dass Hunde, die mit Morphin intraartikulär behandelt werden, nach Operation des Kreuzbandes gute Analgesie zeigen, die Wirkung aber geringer ist als mit Bupivacain.

SANTOS et al. (2009), VAN LOON et al. (2010) und LINDEGAARD et al. (2010b) untersuchten die Wirksamkeit der intraartikulären Injektion von Morphin bei Pferden und kommen alle zu einem positiven Ergebnis. Die analgetische Wirkung scheint über 24 Stunden

anzuhalten (SANTOS et al. 2009) und es konnte zusätzlich eine entzündungshemmende Wirkung nachgewiesen werden (LINDEGAARD et al. 2010a; VAN LOON et al. 2010).

#### **2.5.4 Fentanyl**

Fentanyl ist ein Derivat des Pethidins, das in den 1960er Jahren auf den Markt gebracht wurde (HÖLLT u. ALLGAIER 2009). Es besitzt eine hohe Selektivität für  $\mu$ -Opioidrezeptoren (AMMER u. POTSCHKA 2010; FREYE 2010c; ERHARDT et al. 2012b). Zur Bemessung der analgetischen Potenz der Opioide wird als Maßstab stets das Morphin verwendet, wobei Fentanyl eine 100fach stärkere analgetische Potenz als Morphin aufweist (HÖLLT u. ALLGAIER 2009; FREYE 2010d; ERHARDT et al. 2012b).

Nach i.v.-Injektion von Opioiden mit ausgeprägter Lipophilie, wie Fentanyl, erfolgt zunächst eine Umverteilung in die gut durchbluteten Organe wie Lunge, Milz und Niere, danach folgt eine Anreicherung in Muskel- und Fettgewebe. Der lipophile Charakter ermöglicht auch eine schnelle Passage der Blut-Hirn-Schranke, so dass die maximale Wirkung bei intravenöser Gabe bereits nach 5-8 min erreicht wird. Die maximale Wirkdauer beträgt dann zwischen 20 und 30 Minuten, bei Kumulation in Muskel- und Fettgewebe sind aber verlängerte Wirkzeiten möglich (FREYE 2010b).

In der Tiermedizin findet Fentanyl Anwendung zur Narkoseprämedikation, Neuroleptanalgesie und zur Behandlung starker Schmerzzustände (AMMER u. POTSCHKA 2010). Es wird üblicherweise als Bolusinjektion oder als Dauertropfinfusion angewendet (NOLAN 2000; AMMER u. POTSCHKA 2010). Oral wird Fentanyl nur sehr schlecht absorbiert (LEHMANN u. ZECH 1992). Seit den 1990er Jahren wird es beim Menschen auch als transdermales Pflaster bei der Behandlung von chronischen Schmerzen erfolgreich angewandt (HÖLLT u. ALLGAIER 2009). Fentanylpflaster finden zunehmend auch in der Tiermedizin zur Behandlung schwerer Schmerzen beim Kleintier Verwendung (NOLAN 2000; AMMER u. POTSCHKA 2010; LÖSCHER 2010).

#### **2.5.4.1 Anwendung von Fentanyl beim kleinen Wiederkäuer**

VALVERDE und DOHERTY (2008) geben für Schafe eine Dosierung von 0,01 mg/kg Fentanyl i.v. an, mit einer Wirkdauer von 1 - 2 Stunden. Diese Angabe basiert auf den experimentellen Ergebnissen von WATERMAN et al. (1990), wonach Fentanyl in dieser Dosierung zu einer signifikanten Analgesie gegenüber thermischen (60 min) und mechanischen (40 min) Reizen führt. Während dieser Studie traten Dysphorien bei den Schafen auf, die über eine Stunde über die analgetische Wirksamkeit hinaus anhielten. Es wird vermehrte Aktivität, Lautäußerungen und Agitation beschrieben (ACEVEDO et al. 1991).

Die Pharmakokinetik von Fentanyl ist bei Schafen und Ziegen bei intravenöser und transdermaler Applikation untersucht worden (CARROLL et al. 1999; AHERN et al. 2010). Nach der intravenösen Gabe eines Bolus von 2,5 µg/kg wurde für Ziegen eine Halbwertszeit von 1,2 Stunden ermittelt - für Schafe dagegen bei gleicher Dosierung rund 3 Stunden. CARROLL et al. (1999) berichten bei den Ziegen in der Studie von verändertem Verhalten wie vermehrte Lautäußerung und Aktivität in der ersten Stunde nach der intravenösen Gabe. Intraoperativ kann Fentanyl bei Ziegen eine deutliche Senkung der erforderlichen Isoflurankonzentration bewirken, mit nur geringen Auswirkungen auf die Herz-Kreislauf-Funktion (DZIKITI et al. 2011).

#### **2.5.4.2 Transdermale Anwendung von Fentanyl**

Die Vorteile der topischen Anwendung von Medikamenten sind evident: Umgehung des First-Pass-Effektes in der Leber, keine Invasivität, Vermeidung der Magen-Darm-Passage sowie eine einfache Handhabung. Durch die Umgehung des Magen-Darm-Traktes wird sowohl ein Abbau des Wirkstoffes als auch eine Reizung des Verdauungstraktes verhindert (MAGNUSSON et al. 2001; ROBERTS et al. 2002). Allerdings sind viele der in der tierärztlichen Praxis verwendeten Pharmaka, einschließlich der Fentanylpflaster, nur für die Humanmedizin zugelassen und werden basierend auf den Daten, die für den Menschen bekannt sind, angewendet und umgewidmet (MILLS u. CROSS 2006).

Umfassende Studien haben gezeigt, dass die Haut sehr viel komplexer als eine reine Barriere ist; das wird besonders dann deutlich, wenn pharmakologisch wirksame Substanzen mit ihr in Kontakt kommen (MAGNUSSON et al. 2001; RIVIERE u. PAPICH 2001). Es gibt erhebliche Unterschiede bezüglich Hautdicke, Durchblutung sowie Anzahl von Haarfollikeln und Drüsen sowohl zwischen den einzelnen Körperregionen eines Individuums als auch zwischen den verschiedenen Tierarten (PITMAN u. ROSTAS 1981; MONTEIRO-RIVIERE et al. 1990). Die Übertragbarkeit von pharmakokinetischen Daten zwischen verschiedenen Spezies erscheint daher kaum möglich (RIVIERE u. PAPICH 2001; MILLS u. CROSS 2006). Das Stratum corneum stellt die Hauptbarriere zum Schutz gegen das Eindringen von chemischen Substanzen in die Haut dar (RIVIERE u. PAPICH 2001). Bei den üblichen Methoden zur Hautvorbereitung für eine transdermale Anwendung, wie Reinigen, Rasieren, Abdecken mit elastischen Verbänden, kann es zum versehentlichen Beschädigen des Stratum corneums und somit zu einer Überdosierung des Medikaments kommen (MILLS u. CROSS 2006). Vermehrte Wärme hat ebenfalls einen erheblichen Einfluss auf die transdermale Resorption: Bei einer Erhöhung der Hauttemperatur von 32°C auf 40°C verdoppelt sich die Permeationsrate von Fentanyl (PRODDUTURI et al. 2010).

Die ideale Substanz für die transdermale Anwendung muss einen nichtionischen Charakter haben, eine hohe Lipophilie besitzen und insbesondere von kleinem Molekulargewicht sein (ROBERTS et al. 2002; MAGNUSSON et al. 2004). Fentanyl besitzt alle diese Eigenschaften und ist somit für die Anwendung als Pflaster gut geeignet (JEAL u. BENFIELD 1997; GROND et al. 2000). Es ist das am häufigsten verwendete Pflaster in der Tiermedizin, es lassen sich klinische Studien zu Hund (KYLES et al. 1996; EGGER et al. 1998; KYLES et al. 1998; ROBINSON et al. 1999; WELCH et al. 2002; GILBERTO et al. 2003; PETTIFER u. HOSGOOD 2004; BELLEI et al. 2011), Katze (LEE et al. 2000; GELLASCH et al. 2002; EGGER et al. 2003; PETTIFER u. HOSGOOD 2003), Pferd (MAXWELL et al. 2003; THOMASY et al. 2004; SANCHEZ et al. 2007), Ziege (CARROLL et al. 1999) und Schaf (DOWD et al. 1998; AHERN et al. 2009; AHERN et al. 2010) finden.

In einer Literaturübersicht durch PENG und SANDLER (1999) wird berichtet, dass die mittlere analgetische Plasmakonzentration von Fentanyl beim Menschen zwischen 0,3 und 3 ng/ml liegt - je nach Studiendesign, Zeitpunkt der Blutentnahme, Art der chirurgischen

Verfahren und je nachdem, wie die analgetische Wirkung gemessen wurde bzw. ob die Patienten in Ruhe oder nach Bewegung beurteilt wurden.

Die minimal effektive analgetische Plasmakonzentration liegt beim Menschen bei Werten von  $0,63 \pm 0,25$  ng/ml (GOURLAY et al. 1988). Eine Konzentration von 0,95 ng/ml führt beim Hund vermutlich zu einer effektiven Analgesie (ROBINSON et al. 1999), während bei Katzen eine Plasmakonzentration von mindestens 1,07 ng/ml vermutet wird (ROBERTSON et al. 2005).

Sämtlichen bereits genannten tiermedizinischen Studien ist gemeinsam, dass Resorptionsgeschwindigkeit und die gemessenen maximalen Plasmakonzentrationen der Tiere stark variieren. Die transdermale Resorption wird sowohl durch die individuelle Dicke des subkutanen Fettgewebes als auch durch die Variabilität der Durchblutung, die wiederum von Umgebungs- und Körpertemperatur, Hautintegrität, Hydratationsstatus und Anästhesie abhängig ist, beeinflusst (GILBERTO et al. 2003; PETTIFER u. HOSGOOD 2003, 2004; BELLEI et al. 2011). Die Anwendung von Fentanylplastern wird generell nur bei Tieren empfohlen, die unter ständiger Beobachtung stehen, so dass unerwünschte Wirkungen durch Überdosierung oder Schmerzzustände durch zu niedrige Wirkspiegel vermieden werden können (CARROLL et al. 1999; EGGER et al. 2003; BELLEI et al. 2011).

Erhebliche Nebenwirkungen konnten PEKCAN und KOC (2010) feststellen: Hunde mit Fentanylpflaster zeigten mehr Unbehagen und Winseln, Speicheln und Appetitlosigkeit, waren sedierter, entwickelten vereinzelt ein leichtes Erythem und hatten höhere Cortisolwerte als Hunde mit Epiduralanästhesie.

Die transdermale Bioverfügbarkeit von Fentanyl liegt bei Hunden bei  $63,8 \pm 23,9\%$  (KYLES et al. 1996). Für Ziegen liegt der Wert im Mittel bei über 100% ( $225 \pm 180$ ) (CARROLL et al. 1999), was darauf hinweist, dass ein bestimmter Anteil recycelt wird. Eine Erklärung hierfür ist der Pansen-Speichel-Zyklus, der durch das Wiederkauen entsteht und durch den lipophile Stoffe wie Fentanyl immer wieder in den Blutkreislauf gelangen können (JENKINS 1986).

AHERN et al. (2009) berichten von guten Ergebnissen mit der Anwendung des Fentanylplasters beim Schaf, die Analgesie ist nach orthopädischen Eingriffen besser als mit Buprenorphin intramuskulär.

### 2.5.5 Ketamin

Ketamin wirkt als Antagonist am N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor (NMDA-Rezeptor), einem Subtyp der Glutamat-Rezeptorgruppe (DAVIES et al. 1988; AMMER u. POTSCHKA 2010; LARSEN 2010a). Ketamin interagiert außerdem mit muskarinergen und nikotinergen Rezeptoren sowie mit neuronalen Natriumkanälen und Opioid-Rezeptoren - die anästhetische und analgetische Wirksamkeit ist jedoch auf die NMDA-Rezeptoren zurückzuführen (KLEPSTAD et al. 1990; KOHRS u. DURIEUX 1998). Der NMDA-Rezeptorkomplex kommt überall im ZNS vor und wird über den exzitatorischen Transmitter L-Glutamat aktiviert (THIEL u. ROEWER 2009b). Die Bindung von Ketamin führt zu einer nichtkompetitiven Kanalblockade und hemmt so die exzitatorische neuronale Aktivität (O'SHAUGHNESSY u. LODGE 1988; THIEL u. ROEWER 2009b; AMMER u. POTSCHKA 2010). Mit diesem Wirkmechanismus erklärt man sich folgende Wirkungen des Ketamins: Amnesie, Sedation, Analgesie und Antikonvulsion (THIEL u. ROEWER 2009b). Die Analgesie bezieht sich vorwiegend auf somatische Schmerzen; bei Eingriffen, die zu viszeralen Schmerzen führen, ist Ketamin in jedem Fall mit einem anderen Analgetikum zu kombinieren (AMMER u. POTSCHKA 2010; LÖSCHER 2010).

Gewebeverletzungen bewirken eine Stimulation der NMDA-Rezeptoren im ZNS, wodurch diese empfindlicher für L-Glutamat werden. Durch diese Sensibilisierungsmechanismen kann es zum sogenannten „wind up“-Phänomen kommen, welches sich nach einem operativen Eingriff durch unverhältnismäßige Schmerzreaktionen äußert. Ketamin kann die zentrale Sensibilisierung nicht nur verhindern, sondern auch eine bereits entstandene Hypersensitivität vermindern (WOOLF u. THOMPSON 1991; STUBHAUG et al. 1997).

Zusätzlich zu ihrer Rolle in der Schmerzverarbeitung (KLEPSTAD et al. 1990) sind NMDA-Rezeptoren auch für die physiologischen Funktionen des ZNS wichtig und der Einsatz von Antagonisten ist in der Humanmedizin durch das Auftreten von psychotropen Effekten, Ataxie und unkoordinierten Bewegungen limitiert (PETRENKO et al. 2003).

In der Tiermedizin wird Ketamin seit 1970 vielfach eingesetzt (PADDLEFORD 1999) und gilt als wirksam und sicher für viele Anwendungsgebiete bei verschiedenen Spezies (WRIGHT 1982). Es ist das einzige intravenöse Anästhetikum, das die Herz-Kreislauf-Funktion stimuliert (LARSEN 2010a) und im Vergleich mit anderen Analgetika und Anästhetika verursacht es eine geringere Atemdepression (WRIGHT 1982). Die laryngealen

Schutzreflexe sowie Husten-, Schluck- und Lidreflex bleiben voll erhalten (WRIGHT 1982; LÖSCHER 2010).

Ketamin sollte aufgrund seiner kataleptischen Wirkung nicht alleine, sondern stets mit gut relaxierenden Pharmaka verabreicht werden (ERHARDT et al. 2012b). Insbesondere bei Hund und Pferd sind bei alleiniger Gabe in anästhetischen Dosen ausgeprägte initiale Erregungserscheinungen bekannt (AMMER u. POTSCHKA 2010; LÖSCHER 2010). Zur Kombination mit Ketamin haben sich Benzodiazepine und insbesondere die  $\alpha$ 2-Agonisten bewährt. Für eine Allgemeinanästhesie kann die Dosis von Ketamin durch die Kombination mit Xylazin etwa auf die Hälfte reduziert werden (LÖSCHER 2010).

Ketamin wird im Allgemeinen i.m. oder i.v. verabreicht (LÖSCHER 2010). Durch den sehr niedrigen pH-Wert (3,5 - 5) kann es bei intramuskulärer Injektion allerdings zu schmerzhaften Gewebeerregungen kommen (WRIGHT 1982; ERHARDT et al. 2012b).

### **2.5.5.1 Anwendung von Ketamin beim kleinen Wiederkäuer**

Erregungserscheinungen nach der Gabe von Ketamin sind bei Wiederkäuern in einem geringeren Ausmaß zu beobachten als bei Pferden; üblicherweise wird Ketamin aber auch bei Schaf und Ziege mit Xylazin oder Diazepam kombiniert (GRAY u. MCDONELL 1986; RIEBOLD 2007).

Bei der alleinigen Gabe von Ketamin in anästhetischen Dosen kommt es beim Schaf zu einer apnoischen, flachen Atmung; Palpebral- und Schluckreflexe bleiben erhalten und die Salivation ist verstärkt (THURMON et al. 1973; WATERMAN u. LIVINGSTON 1978b).

Ketamin kann auch als Anästhetikum bei trächtigen Schafen angewendet werden (TAYLOR et al. 1972; GREENWOOD et al. 1999). Die Eliminationshalbwertszeit beträgt beim Schaf 30 Minuten (WATERMAN u. LIVINGSTON 1978a), für Ziegen wurden bisher keine pharmakokinetischen Daten publiziert (JUD et al. 2010).

Eine Dauertropfinfusion (DTI) mit niedrig dosiertem Ketamin (10  $\mu$ g/kg/min) und Lidocain (20  $\mu$ g/kg/min) senkt die benötigte Isoflurankonzentration für orthopädische Eingriffe bei Schafen um rund 23% (RASKE et al. 2010). Auch bei Ziegen kann die Isoflurankonzentration durch Ketamin und Lidocain (allein oder in Kombination) deutlich gesenkt werden (QUEIROZ-CASTRO et al. 2006; DOHERTY et al. 2007).

Die epidurale Applikation von Ketamin hat sich bei Schaf und Ziege auch zur Analgesie im perinealen Bereich bzw. bei orthopädischen Eingriffen im Bereich der Hinterhand bewährt (AITHAL et al. 1997; GUEDES et al. 2006).

### **2.5.5.2 Niedrig dosiertes Ketamin**

Eine Definition von „niedrig dosiert“ wurde für Ketamin durch SCHMID et al. (1999) gegeben: bei einer intramuskulären Bolusgabe weniger als 2 mg/kg, bzw. weniger als 1 mg/kg i.v. oder epidural. Eine niedrig dosierte DTI wird mit  $\leq 20 \mu\text{g/kg/min}$  angegeben.

Beim Menschen ist der analgetische Effekt von Ketamin in niedrigen Dosierungen langanhaltend und bekannte Nebenwirkungen wie Dysphorie und Halluzinationen treten nicht auf (FU et al. 1997). WAGNER et al. (2002) haben bei Hunden mit Amputation der Vordergliedmaße den analgetischen Nutzen von niedrig dosiertem Ketamin nachgewiesen. Mit einer DTI in folgenden Dosierungen konnten die postoperativen Schmerzen der Hunde signifikant reduziert werden: 0,5 mg/kg als Bolusgabe vor dem chirurgischen Eingriff, gefolgt von  $10 \mu\text{g/kg/min}$  während des Eingriffs und  $2 \mu\text{g/kg/min}$  während der Aufwachphase und der folgenden 24 Stunden.

## 3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN

### 3.1 Zielvorstellungen

Die Schafe der vorliegenden Studie wurden im Rahmen einer Tierversuchsstudie zur Entwicklung von Prüfnormen für Tissue-Engineering-Konstrukte für den orthopädischen Einsatz operiert. Der geplante Eingriff beinhaltete die Eröffnung des Kniegelenks und es war sowohl intraoperativ als auch postoperativ mit nicht unerheblichen Schmerzen zu rechnen.

Da es keine einheitlichen Empfehlungen bezüglich des Schmerzmanagements bei orthopädischen Eingriffen an Schafen gibt, sollen dazu folgende Fragestellungen beantwortet werden:

1. Kann bei einem bestehenden Analgesieregime mit niedrig dosiertem Ketamin (8 mg/kg/h), Metamizol (25 mg/kg verdünnt) und 3 mg/kg Ketoprofen i.v. während eines orthopädischen Eingriffs im Kniegelenk mit der transdermalen Applikation von Fentanyl in der empfohlenen Dosierung von 2 µg/kg die intraoperative Schmerzabdeckung verbessert werden?
2. Ist die Applikation des Fentanylpflasters in Kombination mit der täglichen intramuskulären Injektion von 3 mg/kg Ketoprofen während der postoperativen Phase mit einer stärkeren analgetischen Wirkung verbunden als die alleinige Anwendung von 3 mg/kg Ketoprofen i.m. einmal täglich?
3. Welche Plasmaspiegel werden mit der Applikation des Fentanylpflasters in der empfohlenen Dosierung von 2 µg/kg erreicht?
4. Hat die intraartikuläre Injektion von Morphin in der Dosierung von 0,1 mg/kg während des orthopädischen Eingriffs einen positiven Effekt bezüglich der postoperativen Analgesie?
5. Sind sowohl bei der transdermalen Applikation von Fentanyl als auch bei der intraartikulären Injektion von Morphin in den empfohlenen Dosierungen unerwünschte Wirkungen festzustellen?

Sowohl die Studie zur Entwicklung von Prüfnormen für Tissue-Engineering-Konstrukte als auch die integrierte Studie zur Anwendung von Opioiden am Schaf wurden gemäß §8 TierSchG bei der Regierung von Oberbayern angezeigt und genehmigt (Aktenzeichen: 55.2.1.54-2532-167-10).

## 3.2 Material und Methoden

### 3.2.1 Tiere

Die Untersuchungen wurden an 18 weiblichen Schafen der Rasse Merino Landschaf durchgeführt. Alle Tiere stammten aus demselben Schafhaltungsbetrieb und waren zwischen 2 und 7 Jahren alt. Die Körpergewichte lagen zwischen 52 und 80 kg (Durchschnittsgewicht  $65,32 \pm 7,67$  kg). Im abgebenden Betrieb wurde eine Ankaufsuntersuchung durchgeführt. Untersucht wurde Ernährungs- und Pflegezustand, Verhalten in der Herde, Augen- und Nasenausfluss, Schleimhäute, Herzfrequenz und Körpertemperatur. Besonderes Augenmerk wurde auf einen ungestörten, lahmheitsfreien Gang, klare Gelenke und gesunde, gepflegte Klauen gelegt. Eine Blutuntersuchung mit kleinem Blutbild und Überprüfung der Nieren- und Leberwerte wurde vor dem Transport in die Versuchstierhaltung durchgeführt.

### 3.2.2 Behandlungsgruppen

Die Gruppenzuteilung der Schafe wurde randomisiert durchgeführt (Losverfahren). Es wurden folgende Behandlungsgruppen unterschieden:

- Behandlungsgruppe KK (n=6):
  - präoperativ Ketoprofen (3 mg/kg i.v.)
  - intraoperativ Ketamin (8 mg/kg/h i.v.) und Metamizol (25 mg/kg verdünnt i.v.)
  - postoperativ 3 Tage Ketoprofen (3 mg/kg/d i.m.)
- Behandlungsgruppe KF (n=6):
  - 12h präoperativ Fentanyl transdermal (2 µg/kg/h)
  - präoperativ Ketoprofen (3 mg/kg i.v.)
  - intraoperativ Ketamin (8 mg/kg/h i.v.) und Metamizol (25 mg/kg verdünnt i.v.)
  - postoperativ 3 Tage Ketoprofen (3 mg/kg/d i.m.)
- Behandlungsgruppe KM (n=6):
  - präoperativ Ketoprofen (3 mg/kg i.v.)
  - intraoperativ Ketamin (8 mg/kg/h i.v.) und Metamizol (25 mg/kg verdünnt i.v.)
  - intraoperativ Morphin intraartikulär (0,1mg/kg)
  - postoperativ 3 Tage Ketoprofen (3 mg/kg/d i.m.)

**Tab. 8:        Verwendete Medikamente zur Analgesie**

<b>Wirkstoff</b>	<b>Dosierung</b>	<b>Handelsname</b>	<b>Hersteller</b>
<b>Ketoprofen</b>	3 mg/kg i.v. und i.m.	Romefen®	Merial GmbH 85399 Hallbergmoos
<b>Ketamin</b>	8 mg/kg/h i.v.	Narketan®	Vètoquinol GmbH 88212 Ravensburg
<b>Metamizol</b>	25 mg/kg verdünnt i.v.	Novaminsulfon®	Ratiopharm GmbH 89079 Ulm
<b>Fentanyl</b>	2 µg/kg/h transdermal	Durogesic®	Janssen-Cilag GmbH 41470 Neuss
<b>Morphin</b>	0,1 mg/kg intraartikulär	Morphin Merck®	Merck KGaA 64293 Darmstadt

### 3.2.2.1 Applikation Fentanylpflaster:

Die Applikation der Fentanylpflaster erfolgte in Anlehnung an AHERN et al. (2010). Die Tiere aus der Behandlungsgruppe KF wurden am Tag vor dem Operationstermin gewogen und am Oberarm von Ellbogen- bis Karpalgelenk vorsichtig geschoren (Elektra II, Aeskulap Ag, 78532 Tuttlingen) und mit einem Einmalrasierer (Kai Europe GmbH, 42699 Solingen) und Seife (Softaskin®, B. Braun Melsungen AG, 34209 Melsungen) nass rasiert. 12 Stunden vor Operationsbeginn wurde die Haut mit Alkohol (Cutasept®, Bode Chemie GmbH, 22525 Hamburg) entfettet und anschließend die Fentanylpflaster auf der lateralen Beinseite angebracht. Es standen Pflaster in den Dosierungen 12,5 µg, 25 µg, 50 µg und 100 µg zur Verfügung. Die Pflastergrößen wurden so gewählt, dass die vorgegebene Dosierung von 2 µg/kg/h so genau wie möglich erreicht wurde (z.B. 72 - 78 kg KGW = ein 100 µg- und ein 50 µg-Pflaster). Damit die Pflaster haften blieben und nicht verrutschten, wurden sie 30 Sekunden in Position gehalten und anschließend mittels einer selbsthaftenden, elastischen Binde (Co-Flex®, Henry Schein Vet GmbH, 22041 Hamburg) und Fixierpflaster (Leukoplast®, BSN Medical GmbH, 22771 Hamburg) gesichert. Nach 84h wurden die Pflaster wieder entfernt.

**Tab. 9: Applikation Fentanylpflaster**

	Tag 0	Tag 1	Tag 4
<b>Morgens 08:00</b>	Vorbereitung Bein	OP	Fentanyl-Pflaster entfernen (nach 84h)
<b>Abends 20:00</b>	Fentanyl-Pflaster aufbringen (12h vor OP)		

**Abb. 5: Applikation Fentanylpflaster**

### 3.2.2.2 Morphininjektion

Die Morphininjektion erfolgte in Anlehnung an DAY et al. (1995) und SAMMARCO et al. (1996). Den Tieren aus der Behandlungsgruppe KM wurde intraoperativ, nach Kapselverschluss, 0,1 mg/kg Morphin verdünnt in 5ml isotoner Kochsalzlösung (NaCl 0,9%, B. Braun Melsungen AG, 34209 Melsungen) in das Kniegelenk injiziert. Allen anderen Tieren wurde die gleiche Menge reines NaCl injiziert.

### 3.2.3 Zeitlicher Ablauf

Pro Tag wurden 3 Tiere operiert; der zeitliche Ablauf des OP-Tages ist in Tab. 9 dargestellt.

**Tab. 10: Zeitlicher Ablauf am OP-Tag**

Zeit	Schaf 1	Schaf 2	Schaf 3
07:30	Allgemeine Vorbereitungen		
08:00	Sedation		
08:30	Einleitung + OP-Vorbereitung		
09:00	OP		
09:30	OP		
10:00	Aufwachphase	Allgemeine Vorbereitungen	
10:30	Extubation	Sedation	
11:00		Einleitung + OP-Vorbereitung	
11:30		OP	
12:00		OP	
12:30		Aufwachphase	Allgemeine Vorbereitungen
13:00		Extubation	Sedation
13:30			Einleitung + OP-Vorbereitung
14:00			OP
14:30			OP
15:00			Aufwachphase
15:30			Extubation
16:00			
16:30	1. Pain Score		
17:00			
18:00			
19:00		1. Pain Score	
20:00			
21:00			
21:30			1. Pain Score

### **3.2.4 Narkose und Operation**

#### **3.2.4.1 Vorbereitung**

Die Tiere wurden 3-4 Tage vor dem Operationstermin in Gruppen zu 6 Tieren in das Zentrum für Präklinische Forschung transportiert und in speziellen Tierhaltungsräumen untergebracht. Die Pflege der Tiere erfolgte durch ausgebildete Versuchstierpfleger.

Vor der Anästhesie erfolgte eine 24stündige Nüchternhaltung bei freiem Zugang zu Wasser.

Für die Sedation wurden die Tiere von einem Helfer in eine sitzende Position gebracht und nach Rasur und Desinfektion des entsprechenden Bereiches wurde ein Venenverweilkatheter (Vasofix® Safety 18 G, B. Braun Melsungen AG, 34209 Melsungen) in die V. cephalica antebrachii eingeführt. Über diesen Zugang wurde Diazepam (Diacepam-Ratiopharm®, Ratiopharm GmbH, 89070 Ulm) und Propofol 2% (Propofol®-Lipuro 2%, B. Braun Melsungen AG, 34209 Melsungen) langsam nach Wirkung injiziert. Nachdem eine ausreichende Relaxation erreicht war, wurde ein Transportnetz angelegt und die Tiere mithilfe eines Kranes auf einen Hubwagen gehoben. Daraufhin wurde das genaue Körpergewicht auf einer digitalen Viehwaage bestimmt.

#### **3.2.4.2 Narkoseeinleitung**

Für die Narkoseeinleitung wurde über den intravenösen Zugang Propofol 2% (Propofol®-Lipuro 2%, B. Braun Melsungen AG, 34209 Melsungen) bis zum Erreichen der Intubationsfähigkeit injiziert. Die Intubation erfolgte mit einem Endotrachealtubus der Größe 9 - 10 (Super Safety Clear, Willy Rüscher AG, 71394 Kernen). Im Anschluss an die Intubation wurden die Tiere in Rückenlage auf einen OP-Tisch gelagert und nach einem weiteren Propofolbolus an das Beatmungsgerät (Cicero EM, Dräger Medical GmbH, 23558 Lübeck) angeschlossen. Eine Magensonde (Equivet®, Henry Schein Vet GmbH, 22041 Hamburg) wurde zur Vermeidung einer Aspiration von Pansensaft eingeführt. Die Augen der Tiere wurden mit Augensalbe (Bepanthen®, Bayer Vital GmbH, 51368 Leverkusen) vor Austrocknung geschützt.

Die Überwachung der Narkose erfolgte mit einem Narkosemonitor (S/5, Datex-Ohmeda, Helsinki, Finland). Über einen an der Unterlippe befestigten Pulsoximetriesensor (Ohrsensor, Datex-Ohmeda, Helsinki, Finland) wurden Pulsfrequenz und Sauerstoffsättigung gemessen. Die kapnometrische Überwachung erfolgte im Nebenstromverfahren. Für die direkte invasive Blutdruckmessung wurde ein arterieller Zugang (Vasofix® Safety 20 G, B. Braun Melsungen AG, 34209 Melsungen) über die A. auricularis media gelegt und ein arterielles Blutdruckmesssystem (LogiCal®, Smiths Medical Deutschland GmbH, 85630 Grasbrunn) angeschlossen.

### 3.2.4.3 Narkosedurchführung

Die Anästhesie wurde mit Isofluran (Forene®, Abbott GmbH & Co. KG, 65205 Wiesbaden) unter Verwendung eines Präzisionsverdampfers (Cicero EM, Dräger Medical GmbH, 23558 Lübeck) fortgeführt. Für die Aufrechterhaltung des chirurgischen Toleranzstadiums während der Operation war eine expiratorische Isoflurankonzentration zwischen 1,6 und 1,9 Vol-% erforderlich.

Die Beatmung erfolgte mit einer Frequenz von 12-15 Atemzügen pro Minute, einem Atemzugsvolumen von ca. 8-10 ml/kg und einem Beatmungsdruck von maximal 20 mmHg. Zu Narkosebeginn wurde am Beatmungsgerät zunächst eine synchronisierte intermittierende Beatmung (SIMV) eingestellt, um eventuelle spontane Atemzüge noch zuzulassen, bei ausreichender Narkosetiefe wurde dann auf eine intermittierend positive Druckbeatmung (IPPV) umgestellt.

Analgesie: Über den intravenösen Zugang wurden zu Beginn der Narkose jedem Tier die Analgetika Ketoprofen und Metamizol verabreicht; niedrig dosiertes Ketamin wurde kontinuierlich über den gesamten OP-Verlauf mit einer Spritzenpumpe (Perfusor® compact, B. Braun Melsungen AG, 34209 Melsungen) verabreicht.

Antibiose: 750 mg Cefuroxim (Cefuroxim Hikma, Hikma Pharma GmbH, 82166 Gräfelfing) intravenös verdünnt in 100 ml isotoner Kochsalzlösung (NaCl 0,9%, B. Braun Melsungen AG, 34209 Melsungen) vor OP-Beginn.

Flüssigkeitssubstitution: Über die gesamte Narkosedauer wurde eine Ringerlösung (Viaflo-Infusionslösung, Baxter Deutschland GmbH, 85716 Unterschleißheim) infundiert (min. 10-15 ml/kg/h).

#### **3.2.4.4 Operation**

Während des experimentalchirurgischen Eingriffes wurde das Kniegelenk am medialen Rand des Lig. Patellae von der Tuberositas Tibiae bis zu Insertion des M. vastus medialis eröffnet. Der mediale Femurkondylus wurde durch Einsetzen eines Hohmannhakens dargestellt und anschließend das Knie in maximale Flexion gebracht. Mit einer Stanze wurden zwei standardisierte Defekte von 6 mm Durchmesser in die Knorpelschicht des Femurcondylus gesetzt. Die Patella wurde dabei nicht luxiert.

Die herausgestanzten Knorpelbiopate dienten der Herstellung von Tissue-Engineering-Konstrukten, während die freigelegte Knochenlamelle der entstandenen Defekte in einer Tiefe von 4 mm mikrofrakturiert wurde. Die Kapselnaht erfolgte mit Einzelknopfheften, Faszien- und Hautnaht fortlaufend.

Zur Wundabdeckung wurde ein Sprühverband (Silver Aluminium Aerosol, Henry Schein Vet GmbH, 22041 Hamburg) aufgetragen. Alle Schafe wurden von den gleichen Chirurgen und mit der selben Operationstechnik operiert. Die Dauer der OP lag im Mittel bei  $54,4 \pm 5,9$  Minuten.

#### **3.2.4.5 Aufwachphase**

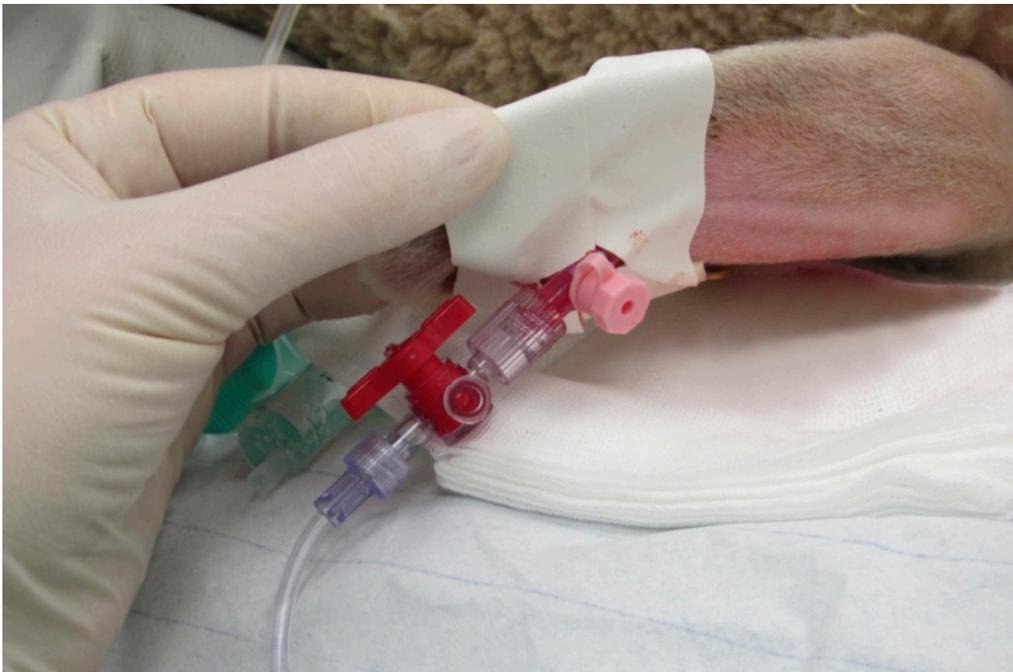
Bei OP-Ende wurden die Tiere in Seitenlage gebracht und die Beatmung wieder auf SIMV gestellt. Nach Einsetzen der Spontanatmung wurde die Pansensonde entfernt und das Tier auf den Transportwagen gehoben. Während des Transportes in die Aufwachbox wurde die Sauerstoffsättigung ständig mit einem tragbaren Pulsoxymeter (Modell 9847V, Nonin Medical Inc., MN, USA) überwacht und bei einem Abfall der Sauerstoffsättigung unter 95% wurde Sauerstoff zugeführt. Die Extubation erfolgte nach Einsetzen des Schluckreflexes. Die

Tiere wurden bis zum vollständigen selbstständigen Stehen durch zwei Personen unterstützt, um die Verletzungsgefahr durch Stürze zu minimieren.

### 3.2.5 Bewertungskriterien

#### 3.2.5.1 Blutdruck und Herzfrequenz intraoperativ

Um den Verlauf der Narkose und die intraoperative Analgesie der Behandlungsgruppen miteinander vergleichen zu können, wurden definierte Messzeitpunkte während des OP-Ablaufes festgelegt, an denen Herzfrequenz und der mittlere arterielle Blutdruck (MAD) notiert wurden. Diese Punkte wurden so gewählt, dass ein Wert vor Beginn der OP sowie zu den Zeitpunkten mit der größten erwarteten Schmerzhaftigkeit gemessen wurde. Diese waren: Hautschnitt, Gelenkeröffnung, maximale Flexion des Knies, Mikrofrakturierung und Hautnaht.



**Abb. 6:** Arterieller Zugang; die direkte invasive Messung erlaubte eine kontinuierliche und genaue Messung des Blutdrucks und der Herzfrequenz während der Operation.

Bei einem MAD unter 60 mmHg wurde Dopamin (Dopamin Fresenius 50 mg /5ml, Fresenius Kabi Deutschland GmbH, 61346 Bad Homburg) als Dauertropfinfusion nach Wirkung gegeben (50 mg auf 500 ml NaCl verdünnt), beginnend mit 1 Trpf/Sekunde. Bei einem MAD über 100 mmHg wurde die Ketamin-Dosierung um 0,5 ml/h erhöht.

**Tab. 11: Intraoperative Dokumentation**

	BD (MAD)	HF
Vor OP-Beginn		
Hautinzision		
Gelenkeröffnung		
Maximale Flexion des Knies		
Mikrofrakturierung		
Hautnaht		
Besonderheiten		

Während der gesamten Narkosedauer wurde ein Narkoseprotokoll geführt, in dem unter anderem die arterielle Sauerstoffsättigung (SpO<sub>2</sub>%) und der CO<sub>2</sub>-Partialdruck in der Ausatemluft (ETCO<sub>2</sub>) dokumentiert wurden. Der endexpiratorische CO<sub>2</sub>-Gehalt wurde durch Anpassung des Atemminutenvolumens im physiologischen Bereich (35-45 mmHg) gehalten und konnte daher, wie auch die Sauerstoffsättigung, nicht als Bewertungskriterium herangezogen werden.

### 3.2.5.2 Postoperative Analgesie

Die Beurteilung des Schmerzverhaltens erfolgte anhand eines Punktesystems (im Folgenden Pain Score genannt) über vier Tage postoperativ. Für die Bewertung wurden Verhaltensmerkmale herangezogen und der Grad der Lahmheit beurteilt. Grundlage hierfür waren Bewertungssysteme für Schafe, die in ähnlich aufgebauten Studien verwendet wurden (OTTO et al. 2000; SHAFFORD et al. 2004; AHERN et al. 2009), sowie eines der Colorado State University (STASIAK et al. 2003). Alle Bewertungskriterien wurden so ausgewählt,

dass eine Manipulation der Tiere und damit verbundener Stress möglichst vermieden werden konnte.

Die Beobachtung erfolgte nach folgendem Schema: Zunächst wurden die Tiere in Ruhe beobachtet, Allgemeinbefinden, Verhalten, Wiederkauen etc. notiert und die Atemfrequenz ausgezählt. Dann erfolgte die Beurteilung der Lahmheit: Es wurde darauf geachtet, dass jedes Tier zwei Mal an der beobachtenden Person vorbeilief und die Kopfbewegungen sowohl von vorn als auch von hinten beurteilt werden konnten. Zum Schluss wurde die Wunde aus der Nähe betrachtet und palpiert.

Die erste Beobachtung der Tiere erfolgte sechs Stunden nach Extubation, dann über drei Tage alle 12 Stunden (immer morgens und abends um 08:00 bzw. 20:00 Uhr) und noch einmal am vierten Tag um 08:00. Das ergibt insgesamt acht Pain Scores pro Tier.

Eine zusätzliche Behandlung mit 0,01 mg/kg Buprenorphin (Vetergesic®, Reckitt-Benckiser-Deutschland GmbH, 68165 Mannheim) i.m. war vorgesehen, wenn in einem der beobachteten Merkmale (außer der Atemfrequenz) die Maximalpunktzahl erreicht wurde bzw. die Gesamtpunktzahl über 9 Punkten lag. Die verwendete Bewertungstabelle ist auf der nachfolgenden Seite abgebildet.

**Tab. 12: Bewertungstabelle postoperative Analgesie (Pain Score)**

Deutl. =	Deutlich
Gldm. =	Gliedmaße
Ggr. =	Geringgradig
Hgr. =	Hochgradig

Datum:		Interne Tier-Nr.:	
Pain Score Nr.:	/		
Parameter	Verhalten	Score	Uhrzeit Uhrzeit
Futter- und Wasseraufnahme	Trinkt, frisst und kaut wieder Kein Wiederkauen, reduzierter Appetit Kein Wiederkauen, keine Futter- und Wasseraufnahme	0 1 2	
Verhalten / Gesichtsausdruck	Wach, aufmerksam, liegt oder steht still Wach, nicht an Umgebung interessiert Lethargisch, hängende Ohren Hängender Kopf, sehr lethargisch, Augen fast geschlossen, Zähneknirschen Festliegen, keine Reaktion auf Annäherung, kaum Reaktion auf Antreiben, Zähneknirschen	0 1 2 3 4	
Atemfrequenz	20 Atemzüge/ Minute (Referenz) 25 bis 50% über/unter Referenz Mehr als 50% über/ unter Referenz	0 1 2	
Bewegungsverhalten	Normaler Gang, volle Belastung der Gldm., keine Lahmheit Lahmheit an operierter Gldm. nur bei voller Belastung sichtbar (Wendeschmerz) Ggr Lahmheit an operierter Gldm., bei voller Belastung verstärkt Deutl. Lahmheit an operierter Gldm. (mit Kopfnicken) Hgr. Lahmheit an operierter Gldm., Zehe berührt ab und zu den Boden Hgr. Lahmheit an operierter Gldm., Zehe berührt bei keinem Schritt den Boden Normale Bewegungen in / mit der Herde	0 1 2 3 4 5	
Verhalten in der Herde	Leichte Veränderungen, läuft der Herde hinterher Mäßige Veränderungen, läuft der Herde hinterher, wenn man Tier antreibt Starke Veränderungen, immer von Herde separiert, kein Interesse an der Herde	0 1 2 3	
Gelenkschwellung, vermehrte Wärme, Weichteilschwellung	Keine Anzeichen Leicht Deutlich	0 1 2	
Summe		18	

### 3.2.5.3 Fentanylspiegel im Blut

Um einen Überblick über die tatsächlich über das Pflaster abgegebene Menge an Fentanyl zu erhalten, wurden über die Zeit der Beobachtung 5 Blutproben entnommen. Die erste Probe wurde in Narkose zu OP-Beginn entnommen, dann in den folgenden 4 Tagen jeweils gegen 08:30h (nach Erhebung des Pain Scores). Die Blutproben wurden mit dem S-Monovetten®-System (Serum-Monovette 7,5 ml, Sarstedt Ag & Co. KG, 51588 Nümbrecht) aus der V. jugularis entnommen.

Die Probenröhrchen wurden 5 Minuten bei 8000 U/Min zentrifugiert und anschließend der Überstand (Serum) in beschriftete Reaktionsgefäße (Safe-Lock Tubes 1,5ml, Eppendorf AG, 22339 Hamburg) überführt. Die Serumproben wurden bei -20°C aufbewahrt. Der Fentanylnachweis wurde mit der LC-MSMS-Methode in einem spezialisierten Labor durchgeführt (Medizinisches Labor Bremen GmbH, 28357 Bremen).

**Tab. 13: Zeitlicher Ablauf von Pain Score und Blutproben in Gruppe KF**

Zeit	Tag 0	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4
08:00	-1. Blutprobe - OP - 1. Pain Score 6h nach Extubation	2. Pain Score	4. Pain Score	6. Pain Score	8. Pain Score
08:30		2. Blutprobe	3. Blutprobe	4. Blutprobe	5. Blutprobe
20:00		3. Pain Score	5. Pain Score	7. Pain Score	

### 3.2.6 Auftreten von unerwünschten Wirkungen

Speziesuntypische Verhaltensweisen und andere Auffälligkeiten, die nicht im Bewertungssystem gelistet waren, wurden für jedes Schaf dokumentiert.

### 3.2.7 Auswertung

Die statistische Auswertung des Datenmaterials erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS für Windows, Version 19.0.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA). Als Signifikanzniveau wird die Irrtumswahrscheinlichkeit von  $\alpha = 5\%$  festgelegt.

Ein statistischer Vergleich zwischen den drei Behandlungsgruppen wurde für die Daten von BD und HF intraoperativ und für den gesamten Pain Score sowie den Lahmheitsscore alleine durchgeführt. Zur Beschreibung der Daten sind für quantitative Größen Mittelwerte und Standardabweichungen präsentiert, für qualitative Größen absolute und relative Häufigkeiten. Für relevante Größen wurden 95%-Konfidenzintervalle abgeschätzt.

Um die wiederholten Messungen im Zeitverlauf zu berücksichtigen, wurden die Daten mit einem linearen gemischten Modell ausgewertet, in dem die Schafe die Untersuchungseinheiten darstellen. Für die Korrelation der wiederholten Messungen wurde eine autoregressive Struktur 1. Ordnung (AR(1)) angenommen. Es wurde ein Modell mit den Einflussgrößen Zeit und Gruppe an die Daten angepasst, wobei der Faktor Zeit durch die wiederholten Messungen (Pain Score alle 12h, Messzeitpunkte im OP-Verlauf) definiert wird. Der Gruppenvergleich basiert auf den geschätzten festen Effekten des Modells. Zur Untersuchung der intraoperativen Daten (HF und BD) wurde zusätzlich für die Einflussgröße „Medikament“ adjustiert. Konnte die globale Nullhypothese (Mittelwerte aller drei Gruppen sind gleich) abgelehnt werden, wurden anschließend paarweise Vergleiche mit Bonferroni-Adjustierung durchgeführt.

Zum Vergleich der zeitlichen Verläufe zwischen den Gruppen wurde ein Test auf Interaktion durchgeführt. Waren bezüglich der zeitlichen Verläufe innerhalb der einzelnen Gruppen Unterschiede erkennbar, wurde ein Gruppenvergleich zu den einzelnen Zeitpunkten mit dem nichtparametrischen Kruskal-Wallis-Test durchgeführt.

Die Ergebnisse der Fentanylspiegelmessungen in Gruppe KF wurden ebenfalls mit dem linearen gemischten Modell ausgewertet und es wurde von der gleichen Korrelation ausgegangen. Einflussfaktoren sind hier die Zeit (definiert durch die fünf wiederholten Messungen im Abstand von 24h),  $\text{Zeit}^2$  und  $\text{Zeit}^3$  um den nicht linearen Verlauf der Daten zu berücksichtigen.

Unterschiede bezüglich der relativen Häufigkeit von Ketamin- bzw. Dopamingaben zwischen den Behandlungsgruppen wurden mit dem exakten Test nach Fisher überprüft.

### **3.3 Ergebnisse**

#### **3.3.1 Blutdruck und Herzfrequenz intraoperativ**

Gruppe KF unterscheidet sich von Gruppe KK und KM durch die präoperative Applikation des Fentanylplasters und damit einer zusätzlichen analgetischen Komponente im Narkoseprotokoll. Das Analgesieregime der Gruppen KK und KM ist bis zur intraartikulären Injektion von Morphin - und damit nahezu über die gesamte OP-Dauer - identisch. Aus diesem Grund können die intraoperativen Daten der Gruppen KK und KM zusammengefasst (n=12) und denen von Gruppe KF (n=6) gegenübergestellt werden.

##### **3.3.1.1 Einfluss der Medikamente auf die intraoperativen Daten**

Bei vier Tieren lag der MAD vor OP-Beginn unter 60 mmHg und es musste Dopamin infundiert werden. Bei ebenfalls vier Tieren war der MAD erhöht (>100 mmHg) und es musste die Ketamindosis angepasst werden. In der Gruppe KF war die Dopamingabe bei 3 von 6 Tieren notwendig, in der Gruppe KK+KF nur bei einem von 12 Tieren. Mit Ketamin verhält es sich andersherum: In der Gruppe KF musste die Dosierung nicht erhöht werden, während in der Gruppe KK+KM dies 4-mal der Fall war. Diese Auffälligkeiten zeigen bei der statistischen Auswertung (Fisher`s Exact Test) keine Signifikanz ( $p=0,08$ ), es ist jedoch klinisch ein Trend erkennbar.

Um den Einfluss der Medikamentengaben auf die Daten von Herzfrequenz und Blutdruck mit einzubeziehen, wurde im Regressionsmodell mit einer Medikamentenadjustierung (Medikament als Kovariante) gerechnet.

Der Mittelwert der präoperativ gemessenen Herzfrequenz- und Blutdruckwerte ergibt jeweils innerhalb einer Gruppe den Basalwert. Dieser Wert wird einem relativen Mittelwert von 100% gleichgesetzt, so dass die anschließend gemessenen Werte als prozentuale Veränderungen dargestellt werden können.

### 3.3.1.2 Blutdruck

Die Ergebnisse der invasiven Blutdruckmessungen sind in Tabelle 14 dargestellt.

Für die zusammengefasste Gruppe KK+KM liegt der präoperative Basalwert bei  $76,8 \pm 17,7$  mmHg, für die Gruppe KF bei  $69,3 \pm 14,5$  mmHg.

Der statistische Vergleich der Gruppen über die Zeit mit einem linearen gemischten Modell ergab keinen signifikanten Unterschied bezüglich der prozentualen Veränderung des Blutdrucks im longitudinalen Verlauf. Der vom Regressionsmodell berechnete mittlere Gruppenunterschied liegt bei  $7,7 \pm 8,6$  Prozentpunkten, wobei bei KK+KM die tendenziell höheren Werte zu finden sind ( $p=0,383$ ).

**Tab. 14: MAD-Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung während intraoperativer Messzeitpunkte im Vergleich**

Messzeitpunkt	Gruppe	MW $\pm$ SD mmHg	MW $\pm$ SD %
Vor OP-Beginn	KK + KM	$76,8 \pm 17,7$	100
	KF	$69,3 \pm 14,5$	100
Bei Hautinzision	KK + KM	$80,4 \pm 17,9$	$106,1 \pm 12,0$
	KF	$73,5 \pm 21,9$	$104,6 \pm 11,3$
Bei Gelenkeröffnung	KK + KM	$102,8 \pm 24,9$	$134,7 \pm 19,7$
	KF	$85,2 \pm 25,2$	$121,5 \pm 17,8$
Bei maximaler Flexion des Knies	KK + KM	$106,9 \pm 18,4$	$142,8 \pm 21,0$
	KF	$86,7 \pm 23,6$	$123,9 \pm 13,8$
Mikrofrakturierung	KK + KM	$100,6 \pm 19,3$	$133,9 \pm 20,4$
	KF	$85,2 \pm 18,5$	$122,9 \pm 12,7$
Hautnaht	KK + KM	$105,0 \pm 20,7$	$139,7 \pm 22,0$
	KF	$94,8 \pm 23,9$	$136,9 \pm 23,6$

MW = Mittelwert

SD = Standardabweichung

Der paarweise Vergleich der Messzeitpunkte ergab einen Blutdruckanstieg von über 20 Prozentpunkten im Mittel zwischen Hautinzision und allen späteren Messzeitpunkten ( $p < 0,001$ ). Der Blutdruck ist demnach bei allen Tieren im Verlauf der OP signifikant angestiegen.

**Tab. 15: Paarweiser Vergleich MAD**

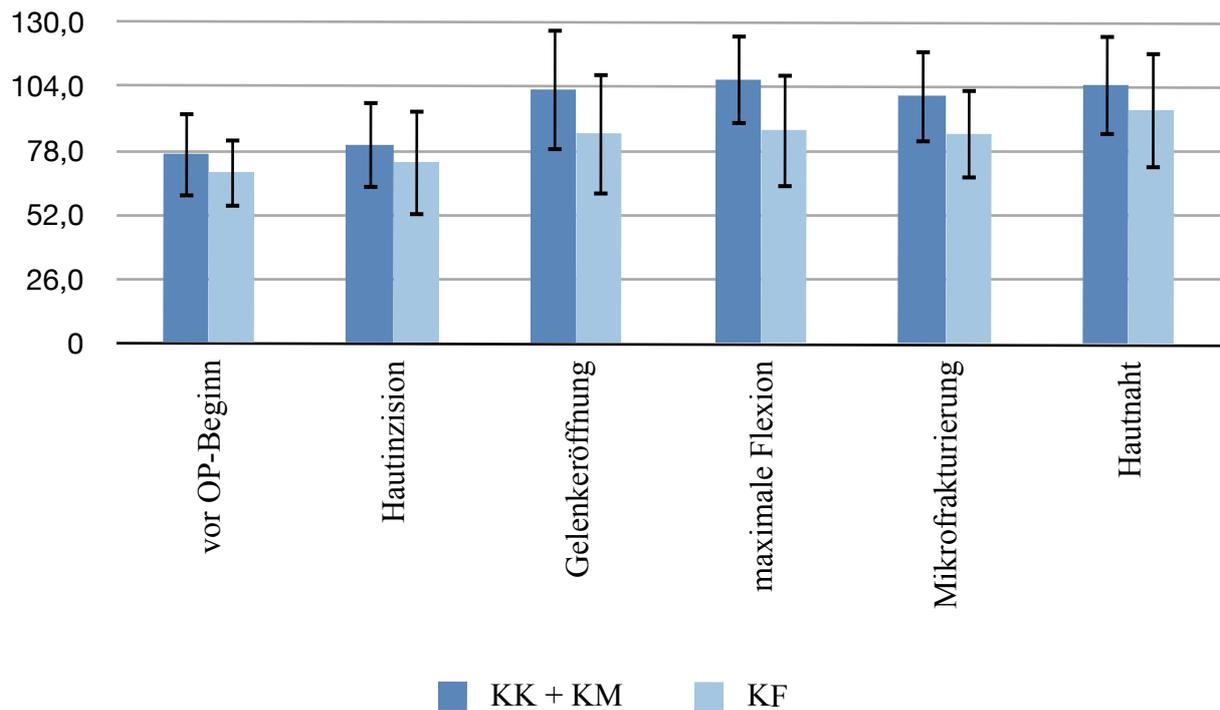
Messzeitpunkt a	Messzeitpunkt b	Differenz der MW $\pm$ SD % (b-a)
Hautinzision	Gelenkeröffnung	24,8 $\pm$ 3,5
	Maximale Flexion des Knies	30,9 $\pm$ 4,5
	Mikrofrakturierung	24,7 $\pm$ 5,2
	Hautnaht	33,2 $\pm$ 5,5

MW = Mittelwert

SD = Standardabweichung

Der stärkste Blutdruckanstieg ist zwischen „Hautinzision“ und „Maximale Flexion des Knies“ zu finden; für Gruppe KK+KM ergibt sich hier ein Anstieg von 36,7 Prozentpunkten, für Gruppe KF ein Anstieg von 19,3 Prozentpunkten.

Der Test auf Unterschiedlichkeit des Blutdruck-Anstieges über die Zeit zwischen den Gruppen (Interaktion: Gruppe x Zeit) erbrachte keine Hinweise auf signifikante Unterschiede ( $p=0,279$ ): es können also keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede hinsichtlich des Niveaus bzw. auch keine signifikant unterschiedliche Verlaufsformen (Anstiege) dokumentiert werden.



**Abb. 7: MAD-Mittelwerte (mmHg) mit Standardabweichung während intraoperativer Messzeitpunkte im Balkendiagramm**

### 3.3.1.3 Herzfrequenz

Die Ergebnisse der Herzfrequenzmessungen sind in Tabelle 16 dargestellt.

Für die zusammengefasste Gruppe KK+KM liegt der präoperative Basalwert bei  $83,3 \pm 14,4$  mmHg, für die Gruppe KF bei  $77,7 \pm 18,5$  mmHg. Diese Werte wurden einem relativen Mittelwert von 100% gleichgesetzt.

Der statistische Vergleich der Gruppen über die Zeit mit einem linearen gemischten Modell ergab keinen signifikanten Unterschied bezüglich der prozentualen Veränderung der Herzfrequenz im longitudinalen Verlauf. Der vom Regressionsmodell berechnete mittlere Gruppenunterschied liegt bei  $3,5 \pm 4,0$  Prozentpunkten, wobei bei KK+KM die tendenziell höheren Werte zu finden sind ( $p=0,399$ ).

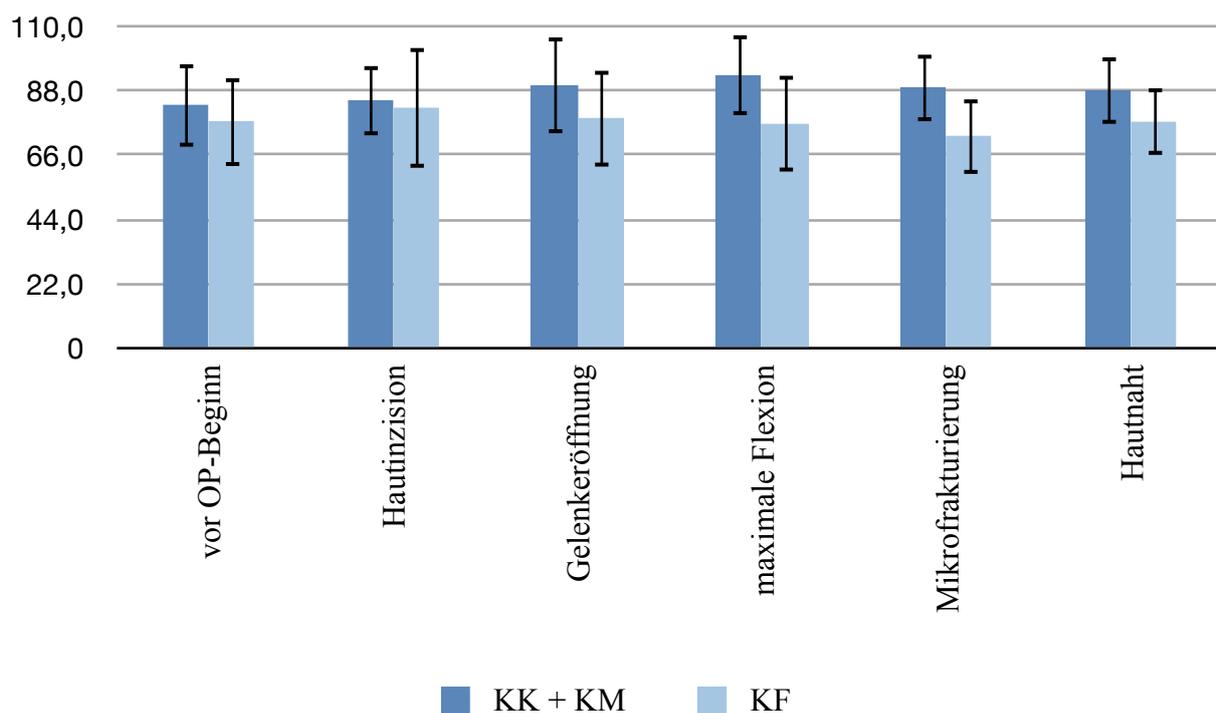
**Tab. 16: Herzfrequenzmittelwerte  $\pm$  Standardabweichung während intraoperativer Messzeitpunkte im Vergleich**

Messzeitpunkt	Gruppe	MW $\pm$ SD mmHg	MW $\pm$ SD %
Vor OP-Beginn	KK + KM	83,8 $\pm$ 14,4	100
	KF	77,7 $\pm$ 18,5	100
Bei Hautinzision	KK + KM	84,8 $\pm$ 12,0	101,9 $\pm$ 7,0
	KF	82,3 $\pm$ 20,6	105,8 $\pm$ 7,7
Bei Gelenkeröffnung	KK + KM	89,9 $\pm$ 16,4	108,0 $\pm$ 13,6
	KF	78,8 $\pm$ 16,7	102,2 $\pm$ 5,0
Bei maximaler Flexion des Knies	KK + KM	93,4 $\pm$ 13,7	112,5 $\pm$ 11,8
	KF	76,8 $\pm$ 16,4	99,7 $\pm$ 6,3
Mikrofrakturierung	KK + KM	89,3 $\pm$ 11,7	107,6 $\pm$ 9,3
	KF	72,7 $\pm$ 13,1	94,8 $\pm$ 6,3
Hautnaht	KK + KM	88,2 $\pm$ 11,5	105,9 $\pm$ 6,0
	KF	77,5 $\pm$ 11,4	102,2 $\pm$ 14,4

MW = Mittelwert

SD = Standardabweichung

Der Test auf Unterschiedlichkeit des Herzfrequenz-Anstieges über die Zeit zwischen den Gruppen (Interaktion: Gruppe x Zeit) ergab, dass die Herzfrequenz statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen verläuft ( $p=0,03$ ). Die Herzfrequenz der Gruppe KK +KM steigt bis zur maximalen Flexion des Knies stetig an, z.B. zwischen Hautinzision und Gelenkeröffnung um ca. 6 Prozentpunkte. Die Herzfrequenz der KF-Gruppe fällt dagegen im OP-Verlauf eher ab, im oben genannten Beispiel um ca. 4 Prozentpunkte.



**Abb. 8:** Herzfrequenzmittelwerte (1/min) mit Standardabweichung während intraoperativer Messzeitpunkte im Balkendiagramm

### 3.3.2 Postoperative Analgesie

#### 3.3.2.1 Pain Score

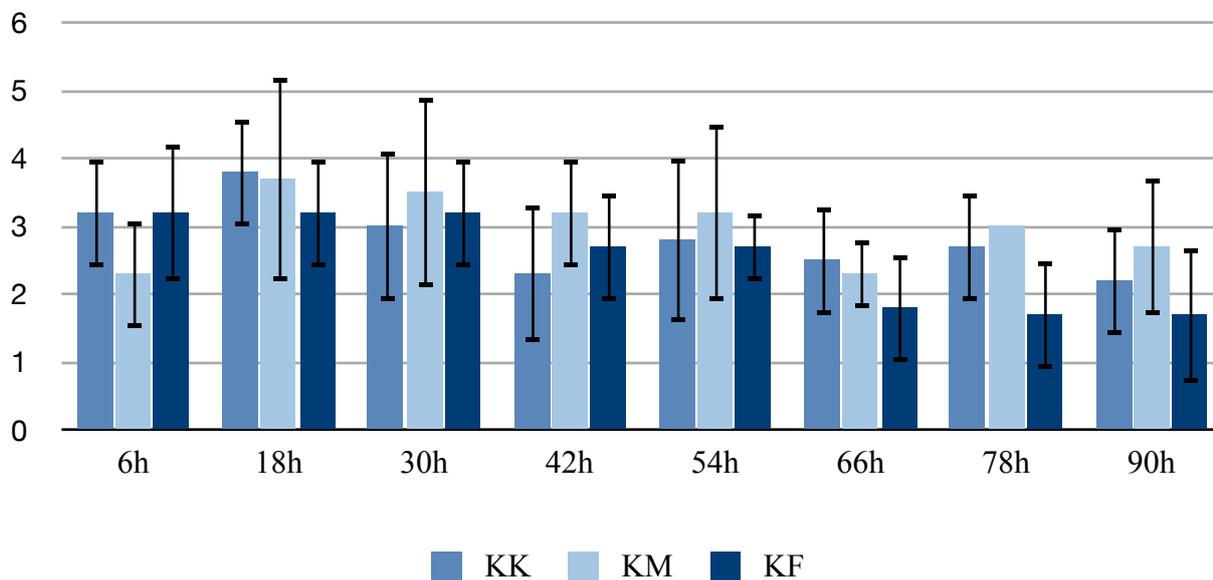
Die höchsten Werte, die im Pain Score insgesamt vergeben wurden, lagen bei 5 von 18 möglichen Punkten in allen Kategorien. Dies kam bei 5 Tieren innerhalb der ersten 30 Stunden postoperativ vor. Die Punkte, die in der Kategorie „Bewegungsverhalten“ vergeben wurden, machen dabei den Hauptanteil am gesamten Pain Score aus und bilden den sogenannten Lahmheitsscore.

Die Ergebnisse der Pain Scores (Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung) in den Behandlungsgruppen sind in Tabelle 17 aufgelistet:

**Tab. 17: Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung der Pain Scores**

Gruppe	6h	18h	30h	42h	54h	66h	78h	90h
KK	3,2 $\pm$ 0,8	3,8 $\pm$ 0,8	3,0 $\pm$ 1,1	2,3 $\pm$ 1,0	2,8 $\pm$ 1,2	2,5 $\pm$ 0,8	2,7 $\pm$ 0,8	2,2 $\pm$ 0,8
KM	2,3 $\pm$ 0,8	3,7 $\pm$ 1,5	3,5 $\pm$ 1,4	3,2 $\pm$ 0,8	3,2 $\pm$ 1,3	2,3 $\pm$ 0,5	3,0 $\pm$ 0,0	2,7 $\pm$ 1,0
KF	3,2 $\pm$ 1,0	3,2 $\pm$ 0,8	3,2 $\pm$ 0,8	2,7 $\pm$ 0,8	2,7 $\pm$ 0,5	1,8 $\pm$ 0,8	1,7 $\pm$ 0,8	1,7 $\pm$ 1,0

Der statistische Vergleich der Gruppen über die Zeit mit einem linearen gemischten Modell ergab keinen signifikanten Gruppeneffekt ( $p=0,415$ ), jedoch einen signifikanten zeitlichen Effekt. Der vom Regressionsmodell berechnete zeitliche Abfall der Pain Scores insgesamt je 12h-Intervall beträgt  $0,13 \pm 0,04$  Punkte im Mittel ( $p=0,004$ ).

**Abb. 9: Mittelwerte der Pain Scores mit Standardabweichung im Balkendiagramm**

Der geschätzte Gruppenmittelwert über die Zeit mit 95% Konfidenzintervall liegt für Gruppe KF bei  $2,5 \pm 0,2$ , für Gruppe KK bei  $2,8 \pm 0,2$  und für Gruppe KM bei  $2,9 \pm 0,2$ .

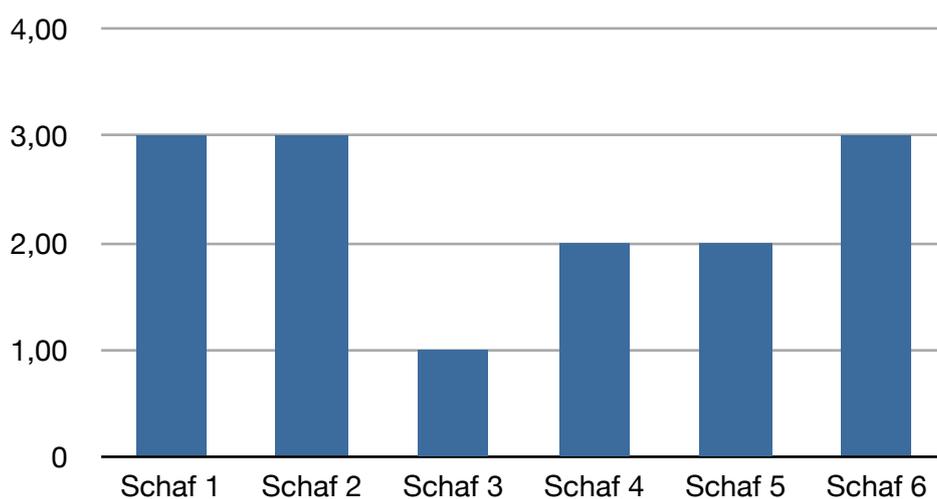
Im paarweisen Vergleich konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Gruppenmittelwerten über die Zeit gefunden werden. Der geschätzte Gruppenmittelwert von KF ist tendenziell niedriger als der der Gruppen KK und KM. Der mittlere Unterschied liegt bei  $0,3 \pm 0,3$  gegenüber KK bzw.  $0,4 \pm 0,3$  gegenüber KM ( $p > 0,99$  bzw.  $p = 0,62$ ).

Bezüglich zeitlicher Effekte innerhalb der einzelnen Gruppen ist festzustellen, dass in der Gruppe KF ein Abfall der Pain Scores um  $0,24 \pm 0,07$  erfolgt ( $p = 0,002$ ). Bei Gruppe KK gibt es einen Abfall um  $0,15 \pm 0,07$  ( $p = 0,051$ ) und bei Gruppe KM geht der Wert gegen 0 ( $p = 0,82$ ).

Die zeitlichen Abfälle der Pain Scores in den Gruppen sind signifikant unterschiedlich ( $p = 0,045$ ). Der stärkste Abfall des Pain Scores über die Zeit ist in Gruppe KF zu finden.

Mit dem Kruskal-Wallis-Test konnte festgestellt werden, dass der signifikante Unterschied nach 78 Stunden zu finden ist ( $p = 0,02$ ).

Im folgenden Diagramm sind die Werte der einzelnen Tiere der Gruppe KM im Pain Score sechs Stunden postoperativ dargestellt. Ein signifikanter Unterschied zu Gruppe KM und KF konnte nicht festgestellt werden.



**Abb. 10: Pain Score in Gruppe KM sechs Stunden postoperativ**

### 3.3.2.2 Einzelne Bewertungskriterien

#### 3.3.2.2.1 Bewegungsverhalten

Die Beurteilung der Lahmheit ist das Kriterium, welches für die Beurteilung von Schmerzen im Bewegungsapparat wesentlich ist. Darum wurden die Werte des Lahmheitsscores statistisch separat ausgewertet. Zu keinem Zeitpunkt wurde die Maximalpunktzahl von fünf Punkten in dieser Kategorie erreicht, d.h. selbst bei hochgradiger Lahmheit wurde die Zehe zumindest ab und zu auf den Boden aufgesetzt.

Die Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung der Lahmheitsscores in den Behandlungsgruppen sind in Tab. 18 aufgelistet:

**Tab. 18: Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung der Lahmheitsscores**

Gruppe	6h	18h	30h	42h	54h	66h	78h	90h
KK	2,7 $\pm$ 0,5	3,2 $\pm$ 0,8	2,5 $\pm$ 0,8	2,2 $\pm$ 0,8	2,5 $\pm$ 1,0	2,3 $\pm$ 1,0	2,3 $\pm$ 0,8	2,2 $\pm$ 0,8
KM	1,8 $\pm$ 0,8	3,0 $\pm$ 1,1	2,7 $\pm$ 0,8	2,7 $\pm$ 0,5	2,3 $\pm$ 0,8	2,2 $\pm$ 0,4	2,2 $\pm$ 0,4	2,3 $\pm$ 0,8
KF	2,0 $\pm$ 0,9	2,5 $\pm$ 0,8	2,5 $\pm$ 0,5	2,3 $\pm$ 0,5	2,3 $\pm$ 0,5	1,8 $\pm$ 0,8	1,5 $\pm$ 0,5	1,3 $\pm$ 0,8

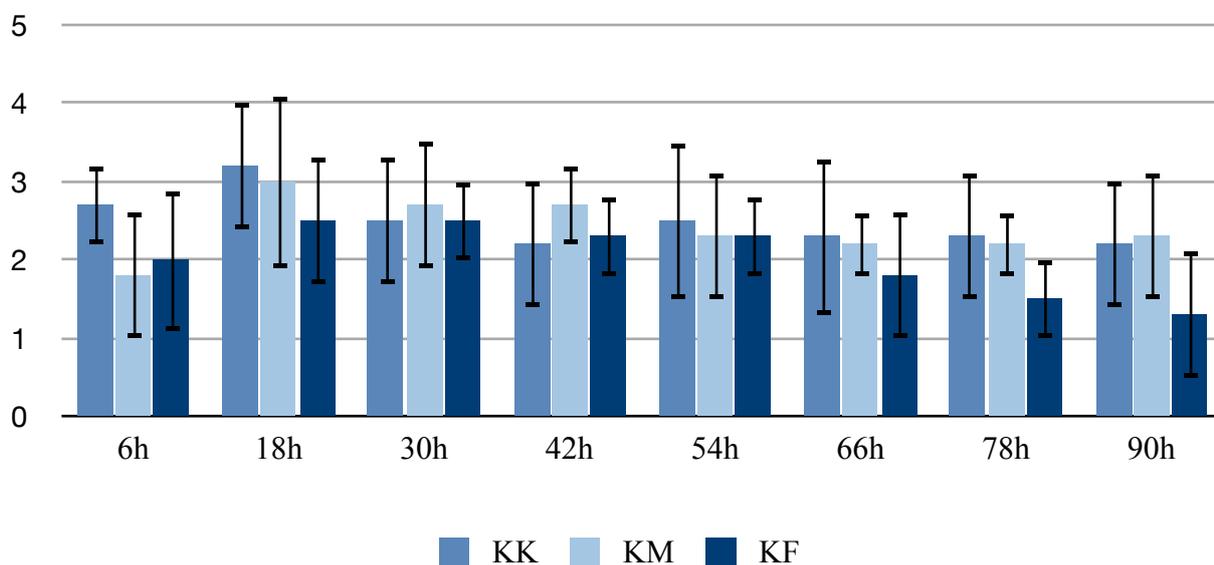
Der statistische Vergleich der Gruppen über die Zeit mit einem linearen gemischten Modell ergab keinen signifikanten Unterschied der Lahmheitsscores, weder im zeitlichen Verlauf, noch innerhalb der Gruppen.

Der vom Regressionsmodell geschätzte Abfall des Lahmheitsscores insgesamt je 12h-Intervall beträgt  $0,05 \pm 0,04$  Punkte ( $p=0,15$ ).

Der geschätzte Gruppenmittelwert über die Zeit mit 95% Konfidenzintervall liegt für Gruppe KF bei  $1,9 \pm 0,2$ , für Gruppe KK bei  $2,5 \pm 0,2$  und für Gruppe KM bei  $2,3 \pm 0,2$ .

Im paarweisen Vergleich konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Gruppenmittelwerten über die Zeit nachgewiesen werden. Der geschätzte Gruppenmittelwert von KF ist tendenziell niedriger als der der Gruppen KK und KM. Der mittlere Unterschied liegt bei  $0,5 \pm 0,3$  gegenüber KK bzw.  $0,4 \pm 0,3$  gegenüber KM ( $p=0,22$  bzw.  $p=0,58$ ).

Zeitliche Effekte innerhalb der einzelnen Gruppen: In Gruppe KF ist ein Abfall der Lahmheitsscores um  $0,1 \pm 0,06$  erfolgt ( $p=0,07$ ), bei den Gruppen KK und KM geht dieser gegen 0.



**Abb. 11: Mittelwerte der Lahmheitsscores mit Standardabweichung im Balkendiagramm**

### 3.3.2.2.2 Futter- und Wasseraufnahme

Wenn bei den Tieren zum Zeitpunkt der Beobachtung kein Fressen oder Wiederkauen beobachtet werden konnte, wurde zur Beurteilung der Futter- und Wasseraufnahme häufiger zwischenevaluiert. Bei zwei Tieren war während der ersten sechs Stunden postoperativ reduzierter Appetit bzw. kein Wiederkauen zu dokumentieren, bei einem der zwei Tiere hielt dies bis zum nächsten Morgen an. Bei allen anderen Tieren war bereits kurz nach dem Aufstehen ein guter Appetit festzustellen.

### **3.3.2.2.3 Verhalten/ Gesichtsausdruck**

Alle Tiere waren zu jedem Zeitpunkt aufmerksam und an ihrer Umgebung interessiert. Gelegentliches Zähneknirschen wurde vermerkt, da aber keines der anderen Kriterien, wie z.B. hängende Ohren und Lethargie, bei diesen Tieren zutraf, wurden hierfür keine Punkte vergeben.

### **3.3.2.2.4 Atemfrequenz**

Die Atemfrequenz lag beim Großteil der Tiere im Referenzbereich oder 25 - 50% darüber. Bei drei Tieren (zwei Tiere aus Gruppe KM, eines aus Gruppe KF) lag die Atemfrequenz einmalig mehr als 50% über der Referenz.

### **3.3.2.2.5 Verhalten in der Herde**

Alle Tiere zeigten über die gesamte Versuchsdauer ein normales Herdenverhalten. Bei Öffnen der Boxentüren zog sich stets die gesamte Gruppe in die gegenüberliegende Ecke zurück. Auch wenn die Gruppe getrieben wurde, z.B. für die Injektion von Antibiose und Schmerzmittel, war keines der Tiere dabei erkennbar langsamer oder in irgendeiner Form separiert.

### **3.3.2.2.6 Gelenkschwellung, vermehrte Wärme, Weichteilschwellung**

Bei einem Tier aus Gruppe KF gab es vorübergehend leichte Anzeichen einer Weichteilschwellung mit vermehrter Wärme, die aber keiner weiteren Behandlung bedurfte. Bei allen anderen Tieren verlief die Wundheilung komplikationslos.

### 3.3.3 Fentanylspiegel im Blut

Alle geplanten Blutproben konnten entnommen und untersucht werden. Die niedrigste Konzentration liegt bei  $0,05 \mu\text{g/l}$  und somit über der Quantifizierungsgrenze (LOQ) des Labors von  $0,03 \mu\text{g/l}$ .

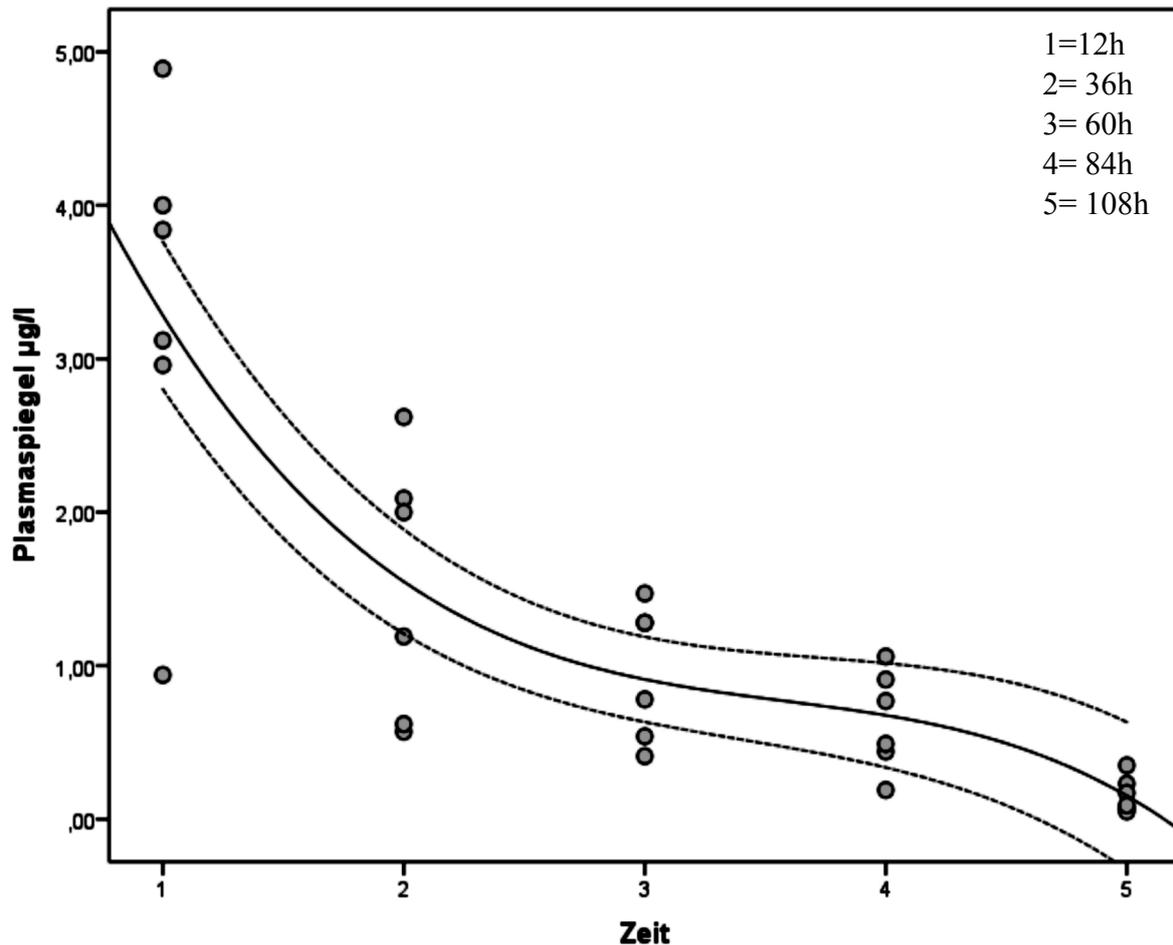


Abb. 12: Plasmaspiegel mit 95%-Konfidenzintervall

Die Maximalwerte werden 12 Stunden nach Applikation des Pflasters erreicht; der Mittelwert liegt hier bei  $3,3 \mu\text{g/l}$  ( $0,94 - 4,89$ ). Danach folgt ein Abfall der Konzentrationen mit leichter Plateaubildung zwischen 60 und 84 Stunden nach Applikation des Pflasters. 24 Stunden nach Entfernen des Fentanylpflasters sind noch Werte von  $0,16 \mu\text{g/l}$  im Mittel festzustellen ( $0,05 - 0,35$ ).

Die statistische Auswertung der Ergebnisse der Plasmaspiegelmessung ergab einen signifikanten zeitlichen Abfall des Plasmaspiegels. Dieser Abfall wird im Regressionsmodell durch eine kubische Anpassungsgleichung erklärt. Die p-Werte für den quadratischen bzw.

kubischen Effekt sind:  $p=0,002$  bzw.  $p=0,005$ . Das Bestimmtheitsmaß zeigt mit  $R^2=0,713$  eine gute Anpassung des Zeit-Plasmaspiegelmodells an.

### 3.3.4 Auffällige Verhaltensweisen

Unter „auffällige Verhaltensweisen“ wurden Verhaltensweisen notiert, welche weder zum speziestypischen Verhalten von Schafen gehören, noch als Anzeichen von Schmerz in der Bewertungstabelle zu finden waren. Sie traten nur in der Gruppe KF auf. Diese Verhaltensweisen wurden nicht quantitativ erfasst, es sind reine Beobachtungen.

Sedation - Die Schafe der Gruppe KF wirkten schon am Morgen des OP-Tages ruhiger als andere Tiere. Sie waren leichter einzufangen und waren kooperativer beim Legen des venösen Zuganges für die Narkose. In den ersten Stunden nach der OP konnte ein Anlehnen des Kopfes gegen die Stallwand oder gegen die Trenngitter zwischen den Boxen beobachtet werden. Die Tiere lagen mehr und sprangen beim Öffnen der Stalltür nicht so schnell auf wie andere Tiere in der gleichen Box. Gegenüber den Tierpflegern waren die Tiere zutraulicher.

Flehmen - Nach dem Aufwachen aus der Narkose bis zum Abend des nächsten Tages war bei einigen Tieren häufiges Flehmen zu beobachten.



**Abb. 13:** Flehmen bei einem Tier aus Gruppe KF (ca. 26h post OP - Fentanylkonz. 1,20 µg/l)

Im Kreis laufen - Ein Tier lief am ersten Morgen nach dem OP-Tag in seiner Box über längere Zeit im Kreis. Dieses Verhalten stoppte beim Öffnen der Stalltür.



**Abb. 14: Kreisförmige Spuren in der Einstreu deuten auf ein „Im Kreis laufen“ bei einem Tier aus Gruppe KF (ca. 24h post OP - Fentanylkonz. 2,25 µg/l)**

Auffällig war außerdem, dass die Schleimhäute und Nasen der Tiere aus Gruppe KF, insbesondere nach dem Aufwachen aus der Narkose, eine kräftig dunkelrosa Farbe aufwiesen.



**Abb. 15: Sediertes Schaf aus Gruppe KF mit dunkelrosa gefärbter Nase (ca. 5h post OP - Fentanylkonz. bei OP-Beginn 1,47 µg/l)**

## 4 DISKUSSION

Die vorliegende Studie verfolgte das Ziel, das Schmerzmanagement für Schafe in der orthopädischen Forschung zu verbessern.

Am 9. November 2010 ist die Richtlinie 2010/63/EU des Europäischen Parlaments und des Rates vom 22. September 2010 zum Schutz der für wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tiere in Kraft getreten. Mit ihr wird die Richtlinie zum Schutz von Versuchstieren aus dem Jahre 1986 abgelöst. Das Ziel der neuen Richtlinie ist es, die bestehenden Rechtsvorschriften zu verschärfen und das Wohlbefinden der noch immer benötigten Versuchstiere zu verbessern, sowie das Prinzip der drei R's - Replace, Reduce, Refine - fest in der europäischen Gesetzgebung zu verankern (EU-KOMMISSION 2012).

In Artikel 4, genannt Grundsatz der Vermeidung, Verminderung, Verbesserung, wird diese Absicht deutlich: Die Mitgliedstaaten werden verpflichtet, Zucht, Unterbringung und Pflege sowie die Methoden, die in den Tierversuchen angewandt werden, zu verbessern, damit mögliche Schmerzen, Leiden, Ängste oder dauerhafte Schäden ausgeschaltet oder auf ein Minimum reduziert werden. Eine Anpassung der entsprechenden nationalen Regelungen in Form einer Tierschutz-Versuchstierverordnung (TierSchVersV) soll im November 2012 in Kraft treten.

Wie in Kapitel 2.1 ausgeführt, werden Schafe in der orthopädischen Forschung immer häufiger als Versuchstiere eingesetzt. In der vorliegenden Studie wurde der Einsatz von Knorpelimplantaten im Knie der Schafe getestet. Für Versuche dieser Art empfiehlt die Europäische Arzneimittelbehörde EMA (European Medicines Agency) in ihrem „Reflection paper on in-vitro cultured chondrocyte containing products for cartilage repair of the knee“ neben Ziege und Pferd die Verwendung von Schafen. Es ist davon auszugehen, dass sich der Einsatz von Schafen in der orthopädischen Forschung auch in Zukunft noch weiter etablieren wird.

Die Gesellschaft für Versuchstierkunde (GV-SOLAS 2010) empfiehlt für Eingriffe am Gelenk zwei bis drei Tage NSAID, falls erforderlich in Kombination mit Opioiden. Eine lückenlose Versorgung mit Opioiden über eine längere Dauer ist beim Schaf jedoch aufgrund der kurzen Wirkdauer schwer umzusetzen (DOBROMYLSKYJ et al. 2000b; WOLFENSOHN u.

LLOYD 2003a). AHERN et al. (2009) empfehlen daher für orthopädische Eingriffe beim Schaf den Einsatz eines Fentanylpflasters; es hat im klinischen Versuch eine bessere analgetische Wirksamkeit gezeigt als Buprenorphin intramuskulär.

Allerdings sind insbesondere bei Wiederkäuern unerwünschte Wirkungen von Opioiden bekannt (VALVERDE u. DOHERTY 2008) und beim Schaf konnte häufig keine bzw. nur eine eingeschränkte Wirksamkeit nachgewiesen werden (NOLAN et al. 1987b; NOLAN et al. 1988; WATERMAN et al. 1991a, b; GRANT et al. 1996). Es sollte daher sowohl die systemische als auch die lokale Anwendung von Opioiden beim Schaf, insbesondere im Vergleich mit einem rein auf NSAID beruhenden Schmerzmanagement, untersucht werden.

Hierbei galt es, folgende Fragestellungen zu beantworten:

1. Kann bei einem bestehenden Analgesieregime mit niedrig dosiertem Ketamin (8 mg/kg/h), Metamizol (25 mg/kg verdünnt) und 3 mg/kg Ketoprofen i.v. während eines orthopädischen Eingriffs im Kniegelenk mit der transdermalen Applikation von Fentanyl in der empfohlenen Dosierung von 2 µg/kg die intraoperative Schmerzabdeckung verbessert werden?
2. Ist die Applikation des Fentanylpflasters in Kombination mit der täglichen intramuskulären Injektion von 3 mg/kg Ketoprofen während der postoperativen Phase mit einer stärkeren analgetischen Wirkung verbunden als die alleinige Anwendung von 3 mg/kg Ketoprofen i.m. einmal täglich?
3. Welche Plasmaspiegel werden mit der Applikation des Fentanylpflasters in der empfohlenen Dosierung von 2 µg/kg erreicht?
4. Hat die intraartikuläre Injektion von Morphin in der Dosierung von 0,1 mg/kg während des orthopädischen Eingriffs einen positiven Effekt bezüglich der postoperativen Analgesie?
5. Sind sowohl bei der transdermalen Applikation von Fentanyl als auch bei der intraartikulären Injektion von Morphin in den empfohlenen Dosierungen unerwünschte Wirkungen festzustellen?

Zur Klärung der genannten Fragestellungen wurde der intraoperative Verlauf von Herzfrequenz und Blutdruck mittels definierter Messzeitpunkte im OP-Ablauf untersucht. Postoperativ wurden die Schmerzen der Tiere morgens und abends über vier Tage mit einer numerischen Bewertungstabelle (Pain Score) anhand von Verhaltensmerkmalen beurteilt.

### **Herzfrequenz/ Blutdruck intraoperativ**

In der vorliegenden Studie wurden Herzfrequenz und Blutdruck über einen arteriellen Zugang in der A. auricularis caudalis gemessen. Die direkte arterielle Blutdruckmessung erlaubt genauere und kontinuierlichere Messungen als indirekte Methoden (HASKINS 2007). Für die arterielle Punktion sind Gefäße geeignet, die von wenig subkutanem Bindegewebe umgeben sind, so dass beim Entfernen des Zuganges eine Hämatombildung vermieden werden kann (HASKINS 2007). Beim Schaf ist insbesondere die A. auricularis caudalis für die arterielle Punktion gut geeignet (DUNLOP u. HOYT JR 1997; FLECKNELL 2009).

Intraoperative hämodynamische Reaktionen wie Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz sind auf eine erhöhte sympathoadrenale Aktivität nach einem schmerzhaften Reiz zurückzuführen (OTTO 2008); sie eignen sich daher auch zur Beurteilung der Narkosetiefe (STEFFEY 1983). TAYLOR und WALSH (2003) betrachten bei Hunden einen Herzfrequenz- und/oder Blutdruckanstieg von mindestens 20% als Hinweis auf eine stimulationsinduzierte hämodynamische Reaktion.

Während des operativen Eingriffs ist der Blutdruck in allen Behandlungsgruppen signifikant angestiegen, es stellt sich also die Frage, ob die intraoperative Analgesie ausreichend war. Der stärkste Blutdruckanstieg (um über 30% in Gruppe KK+KM) ist zwischen „Hautinzision“ und „Maximale Flexion des Knies“, kurz nach der Eröffnung des Kniegelenks, zu finden.

Um einen optimalen Zugang zum Femurkondylus zu erhalten, musste das eröffnete Gelenk im OP-Verlauf in maximale Flexion gebracht werden. Dabei kam es zu einer erheblichen Zug- und Druckbelastung auf die empfindlichen Strukturen des Kniegelenks. Die sensitiven Bereiche im Kniegelenk reagieren insbesondere auf Druck und Dehnung; es findet eine massive Aktivierung des nozizeptiven Systems statt, die zu starkem somatischen Tiefenschmerz führt (GREGORY 2004; LARSEN 2010b). Über eine Aktivierung des sympathoadrenergen Systems kommt es dann zum Blutdruckanstieg (HENKE et al. 2012).

Die Tiere der Gruppe KF hatten durch die präoperative Applikation des Fentanylpflasters eine zusätzliche analgetische Komponente im Narkoseprotokoll. Dies äußerte sich in einem signifikant unterschiedlichen Verlauf der Herzfrequenz: die Herzfrequenz in Gruppe KF fiel im OP-Verlauf, während sie in Gruppe KK + KM mit dem Blutdruck anstieg.

Fentanyl kann eine ausgeprägte Sinusbradykardie induzieren; diese korreliert mit der Schmerzlinderung durch Fentanyl und kann zur Steuerung des intraoperativen Bedarfs herangezogen werden. Arterieller Blutdruck, Herzzeitvolumen und Herzkontraktilität werden

durch Fentanyl nur unwesentlich beeinflusst (ERHARDT et al. 2012b). Auch DZIKITI et al. (2011) konnten bei Ziegen eine dosisabhängige Abnahme der Herzfrequenz nach der intravenösen Applikation von Fentanyl dokumentieren, während der Blutdruck weitgehend stabil blieb. Es ist also davon auszugehen, dass der Abfall der Herzfrequenz in Gruppe KF direkt auf die Wirkung des Fentanyls zurückzuführen ist.

Nach HAGA et al. (2001) ist bei Schweinen der mittlere arterielle Blutdruck (MAD) der sensitivste Indikator für schmerzhafte Stimuli während einer Isoflurannarkose, da starke chirurgische Stimuli zu arteriellen Blutdruckanstiegen führen können, auch ohne eine Veränderung der Herzfrequenz zu bewirken. Der MAD stieg in Gruppe KF zwischen „Hautinzision“ und „Maximale Flexion des Knies“ um 19,3% im Mittel an, blieb also unter der von TAYLOR und WALSH (2003) festgelegten Grenze für eine stimulationsinduzierte hämodynamische Reaktion. Jedoch ist dieser Unterschied im Blutdruckanstieg zwischen den Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant.

Der Abfall der Herzfrequenz im OP-Verlauf in Gruppe KF lässt auf eine verbesserte intraoperative Schmerzabdeckung durch das Fentanylpflaster schließen. Auch der geringere Blutdruckanstieg bei einzelnen Tieren in Gruppe KF ist in diesem Zusammenhang zu sehen, jedoch muss diese Vermutung erst in einer weiteren Studie mit größeren Tierzahlen bestätigt werden.

### **Dopamintropf**

Ab einer Dosierung von 20 µg/kg/min erhöht Dopamin bei Schafen in Isoflurannarkose den MAD dosisabhängig (MYBURGH et al. 2003). Bei drei von sechs Tieren der Gruppe KF musste Dopamin infundiert werden, da der MAD vor OP-Beginn unter 60 mmHg lag. Ein Zusammenhang zwischen dem niedrigen Blutdruck vor OP-Beginn und der Applikation des Fentanylplasters ließ sich jedoch statistisch nicht belegen. Es zeigt aber, dass bei einem Narkoseprotokoll, wie es in dieser Studie angewandt wurde, eine Überwachung des Blutdrucks bei Schafen dringend angezeigt ist.

### **Postoperative Beurteilung der Schmerzen (Pain Score)**

Für die Quantifizierung von postoperativen Schmerzen wird zwischen subjektiven und physiologischen Bewertungskriterien unterschieden; als subjektive Kriterien werden die äußere Erscheinung und das Spontanverhalten genannt, physiologische Kriterien sind Herz-

Kreislauf-Parameter, Atmung, endokrine Parameter und Stoffwechselfparameter (OTTO 2008). Physiologische Parameter werden in der Literatur häufig auch als objektive Kriterien bezeichnet (CONZEMIUS et al. 1997; CAMBRIDGE et al. 2000). Die Veränderungen physiologischer Parameter sind anhand der verfügbaren Maßeinheiten (1/min, mmHg, pg/ml) direkt mess- und quantifizierbar (OTTO 2008).

In der vorliegenden Studie wurde das postoperative Schmerzempfinden der Tiere anhand von Verhaltenskriterien, der Lahmheit, der Atemfrequenz und dem Zustand der OP-Wunde beurteilt - abgesehen von der Atemfrequenz also mittels subjektiver Kriterien.

Auf eine Messung des Cortisol-Spiegels wurde verzichtet; die Aussagekraft von Cortisol-Werten ist noch immer fraglich. Verschiedene Studien haben versucht, eine Korrelation zwischen den Plasma-Cortisol-Veränderungen und dem Grad der auftretenden Schmerzen nachzuweisen. In einem Modell mit induzierter Synovitis bei Hunden konnte gezeigt werden, dass bei einem erhöhtem Cortisol-Spiegel die Wahrscheinlichkeit steigt, dass das Tier eine Lahmheit zeigt (FELDSIEN et al. 2010). CAMBRIDGE et al. (2000) konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede in den Plasma-Konzentrationen zwischen tatsächlich operierten Katzen und der Kontrollgruppe feststellen. An diesen beiden Beispielen wird deutlich, dass Veränderungen im Plasma-Cortisol-Spiegel im Rahmen einer „Stressantwort“ des Organismus auftreten, die durch Schmerzen, oder aber auch durch andere Faktoren wie Narkose, Handling, ungewohntes Umfeld, Isolation u.s.w. ausgelöst werden kann (HERSKIN et al. 2004). In einer aktuellen Studie zur Anästhesie bei Kälbern wird eine Steigerung der Cortisolausschüttung allein durch die Applikation von Ketamin vermutet (HEFTI et al. 2012). Bei Schafen steigt die Cortisolkonzentration bereits während Eingriffen, die im Allgemeinen nicht schmerzhaft sind, aber erheblichen Stress für die Tiere bedeuten, wie z.B. bei der Venenpunktion (BASSETT u. HINKS 1969), der Immobilisation (DOMANSKI et al. 1986), beim Transport (HALL et al. 1998) oder auch beim Scheren (FULKERSON u. JAMIESON 1982). Zudem beschreiben MOLONY und KENT (1997) bei Lämmern einen Ceiling-Effekt für die Plasmakonzentration von Cortisol, der eine Abstufung von Schmerzintensitäten verhindert.

Die Beurteilung der Lahmheit ist ein wesentlicher Bestandteil in der Bewertung der postoperativen Schmerzen in dieser Studie; die meisten Punkte im Pain Score wurden hier vergeben.

Lahmheiten lassen sich am besten beurteilen, wenn das Tier auf einer geraden Linie auf festem Boden auf den Untersucher zu und wieder weg trabt. Schafe lassen sich aber einzeln kaum antreiben, entweder sie bewegen sich gar nicht oder sie versuchen zu flüchten und über Absperrungen zu springen. Der beste Kompromiss, um Lahmheiten bei Schafen zu beurteilen, besteht darin, das betroffene Tier mit einem zweiten Tier aus der gleichen Gruppe in einem eingezäunten Bereich mit festem Boden frei laufen zu lassen und die Bewegungen aus einer Entfernung von 15 - 20 m zu beobachten (SCOTT 2010b).

In den Stallungen der Versuchstierhaltung waren die Möglichkeiten zur Lahmheitsbeurteilung teilweise eingeschränkt. Die Größe der Boxen erlaubte es nicht, das Gangbild über eine längere Strecke zu beurteilen und Beobachtungen aus größerer Entfernung waren durch die baulichen Gegebenheiten ebenfalls nicht möglich. Stattdessen wurde durch die engen Begrenzungen der Wendeschmerz der Tiere, d.h. eine Verstärkung der Lahmheit während enger Wendungen, sichtbar.

Die in der Literatur vorhandenen Bewertungstabellen für Lahmheiten bei Schafen konnten nicht ohne Einschränkungen übernommen werden. Der Lahmheitsscore von KALER et al. (2009) ist für die Beobachtung von Schafen in Weidehaltung konzipiert und weist insbesondere in der Beurteilung von geringgradigen Lahmheiten Schwächen auf. In der Versuchsplanung wurde auf eine Placebogruppe verzichtet und im Hinblick auf die Größe des Eingriffs war mit gering- bis mittelgradigen Schmerzen der Tiere zu rechnen. Um eine an die Gegebenheiten möglichst gut angepasste Bewertungsskala zu erstellen, wurde die Einteilung nach STASIAK et al. (2003) als Grundlage genommen und um den Wendeschmerz und das Kopfnicken, d.h. das Heben von Kopf und Hals während des Auftretens mit der betroffenen Gliedmaße, ergänzt.

Die Ergebnisse der Kategorie Bewegungsverhalten im Pain Score wurden separat statistisch ausgewertet. Es konnten keine signifikanten Gruppenunterschiede bezüglich der Lahmheit festgestellt werden, obwohl die Tiere aus Gruppe KF insbesondere ab dem dritten Tag postoperativ die Tendenz zu geringeren Lahmheiten zeigten.

Die quantitative Messung spezifischer Verhaltensweisen erlaubt eine sehr zuverlässige Einschätzung von Schmerzen bei Tieren (HANSEN 1997), eine gute Kenntnis des Normalverhaltens des beobachteten Tieres ist dabei essentiell (HELLYER et al. 2007). Ein wesentliches Merkmal im Verhalten von Schafen ist der sehr stark ausgeprägte Herdentrieb. Schafe leiden unter größerem Stress, wenn sie von der Herde separiert werden, als z.B. bei einem Transport mit der Herde (BALDOCK u. SIBLY 1990). Bleibt ein Schaf zurück und hat kein Interesse an der Herde, deutet das auf eine ernsthafte Erkrankung des Tieres hin (EKESBO 2011). Die Beurteilung des Herdenverhaltens wird daher bei Schafen häufig zur Einschätzung von postoperativen Schmerzen herangezogen. Dazu kommen allgemeine Anzeichen wie Mattigkeit und fehlendes Interesse an der Umgebung (OTTO et al. 2000; STASIAK et al. 2003; AHERN et al. 2009).

Die Möglichkeit, Schmerzen auszudrücken, sind bei Säuglingen, im Vergleich zu Erwachsenen, stark eingeschränkt; durch Beurteilen von Verhalten und Gesichtsausdruck ist aber meist eine Einschätzung der Schmerzen möglich (RANGER et al. 2007). LANGFORD et al. (2010) entwickelten, in Analogie zu den in der humanmedizinischen Neonatologie verwendeten Methoden, einen sogenannten „mouse grimace scale“, eine Skala, mit der die Schmerzen von Mäusen anhand des Gesichtsausdruckes gemessen werden können. Inzwischen ist von der gleichen Arbeitsgruppe eine solche Schmerzskala auch für Ratten entwickelt worden (SOTOCINAL et al. 2011). Bei anderen Tierarten sind Veränderungen des Gesichtsausdrucks unter Schmerzen ebenfalls bekannt. Bei Kühen wird ein sogenanntes „Schmerzgesicht“ beschrieben, was durch gesenkte Kopfhaltung, veränderten Augenausdruck, verändertes Ohrenspiel und Ohrenstellung gekennzeichnet ist (FEIST 2004). Auch SANFORD et al. (1986) erwähnen veränderte Gesichtszüge bei Schaf und Ziege als Merkmal für Schmerzen, wobei auf eine nähere Beschreibung verzichtet wird. In der vorliegenden Studie wurde, in Anlehnung an STASIAK et al. (2003), bei der postoperativen Beobachtung der Tiere auf einen hängenden Kopf, hängende Ohren und fast geschlossene Augen geachtet.

Bei der Auswertung der gesamten Bewertungstabelle, inklusive der Punkte, die für Lahmheit vergeben wurden, ist zunächst auffällig, dass nur sehr niedrige Gesamtpunktzahlen erreicht wurden. Dies mag einerseits auf den eher mittelgroßen Eingriff und das Fehlen einer Placebogruppe zurückzuführen sein, zeigt andererseits aber auch, wie reduziert das Schmerzausdrucksverhalten von Schafen ist.

In allen drei Behandlungsgruppen kam es im zeitlichen Verlauf zu signifikant niedrigeren Werten in der Bewertungstabelle und somit zu einer Besserung der postoperativen Schmerzen. In Gruppe KF ist dieser Abfall in der Gesamtpunktzahl signifikant stärker als in Gruppe KK und KM. Nach 78 Stunden, am Abend des dritten Tages nach der OP, sind die Werte der Schmerzbewertungstabelle in Gruppe KF signifikant niedriger. Es ist also ein positiver Effekt des Fentanylpflasters, insbesondere ab dem dritten postoperativen Tag, auf Schmerzausdrucksverhalten und Lahmheit zu verzeichnen.

Der Mittelwert der Pain Scores von Gruppe KM ist in der ersten Beurteilung - sechs Stunden postoperativ - niedriger, als in Gruppe KK und KF. Die statistische Auswertung ergab jedoch, dass hier keine relevanten Gruppenunterschiede festzustellen sind.

Die Vermutung liegt nahe, dass ein möglicherweise geringgradig positiver Effekt des Morphins aufgrund der kleinen Gruppengröße nicht dargestellt werden konnte. Morphin hat intraartikulär bei Pferd und Hund eine analgetische Wirkungsdauer von etwa 24 Stunden (DAY et al. 1995; SANTOS et al. 2009). Eine einzige Beurteilung der Schmerzhaftigkeit in diesem Zeitraum (nach sechs Stunden) war möglicherweise nicht ausreichend, um eine Veränderung festzustellen. Festzuhalten ist, dass keine Verhaltensänderungen in Gruppe KM aufgefallen sind, die auf eine systemische Wirkung des Morphins deuten würden.

### **Fentanylspiegel im Blut**

Die Resorptionsgeschwindigkeit und die gemessenen maximalen Plasmakonzentrationen von Fentanyl können individuell zwischen einzelnen Tieren stark variieren (KYLES et al. 1996; CARROLL et al. 1999; EGGER et al. 2003; ORSINI et al. 2006). Auch AHERN et al. (2010) verzeichnen Maximalwerte zwischen 0,62 und 2,73 µg/l beim Schaf - das bedeutet, einige Tiere hatten bis zu vierfach höhere Plasmaspiegel als andere. Es war daher unerlässlich, die Fentanylspiegel der Schafe in der vorliegenden Studie regelmäßig zu überprüfen, um Unter- oder Überdosierungen aufzudecken.

Zu OP-Beginn lagen die Fentanylspiegel der Tiere im Mittel bei 3,3 µg/l, die Werte lagen hier zwischen 0,94 - 4,89 µg/l. Danach kam es zu einem Abfall der Konzentrationen mit einer leichten Plateaubildung zwischen dem zweiten und dritten Tag postoperativ. An dieser Stelle muss darauf hingewiesen werden, dass das Pflaster aus versuchstechnischen Gründen nicht wie generell üblich nach 72 Stunden, sondern erst nach 84 Stunden entfernt wurde. Dadurch konnte es, im Gegensatz zu den bisherigen Ergebnissen bei kleinen Wiederkäuern

(CARROLL et al. 1999; AHERN et al. 2010), überhaupt zu einer Plateaubildung des Fentanylspiegels kommen. 24 Stunden nach Entfernen des Pflasters waren noch Werte von 0,16 µg/l im Mittel ( 0,05 - 0,35 µg/l) messbar.

Trotz gleicher Dosierung hatten die Schafe in der vorliegenden Studie also wesentlich höhere Fentanylspiegel als in der Studie von AHERN et al. (2010); auch der Bereich, in dem die gemessenen Werte liegen, ist größer.

Die Applikation des Pflasters könnte dabei eine Rolle spielen. AHERN et al. (2009) beschreiben die Vorgehensweise sehr detailliert: zunächst wird das Bein oberhalb des Karpalgelenks geschoren und auf der lateralen Fläche vorsichtig rasiert, anschließend die Haut mit Chlorhexidin gereinigt und mit Alkohol entfettet. Das Pflaster wird 30 Sekunden lang in Position gehalten und mit zwei Schichten selbstklebendem Verbandmaterial fixiert. Nach diesem Schema wurden auch die Fentanylpflaster in der vorliegenden Studie angebracht - mit kleinen Abweichungen: Um die Hautreizung so gering wie möglich zu halten, wurde auf die Reinigung mit Chlorhexidin verzichtet und das Pflaster erst 12 Stunden nach dem Scheren und Rasieren der Haut angebracht. Zur Fixation wurde ebenfalls ein selbstklebendes Verbandmaterial verwendet, allerdings das eines anderen Herstellers. Möglicherweise war das von AHERN et al. (2010) verwendete Verbandmaterial luftdurchlässiger und es kam zu einem geringeren Wärmestau unter dem Verband. Die transdermale Resorption von Fentanyl wird durch Wärme stark erhöht (PRODDUTURI et al. 2010).

Eine weitere Erklärung für die hohen Fentanylspiegel könnte in den rassespezifischen Unterschieden liegen; AHERN et al. (2010) verwendeten Polypay-Mix-Schafe, während in der vorliegenden Studie Merinoschafe eingesetzt wurden. Die Follikeldichte in der Haut von Merinoschafen ist höher als bei anderen Schafrassen, wie beispielsweise Suffolk oder Southdown (LYNE u. HOLLIS 1968). Tiere mit einer hohen Follikeldichte neigen zu einer dünnen interfollikulären Epidermis, was zu einer verminderten Hautbarriere führt und damit die Penetration von topisch applizierten Wirkstoffen erleichtert (RIVIERE u. PAPICH 2001). In der Tiermedizin sind rassespezifische Unterschiede auch bezüglich der Pharmakokinetik von Arzneimitteln bekannt (FLEISCHER et al. 2008; VERCRUYSSSE et al. 2008; GOKBULUT et al. 2009). Möglicherweise gibt es zwischen Merinoschafen und Polypay-Mix-Schafen Unterschiede bei der Metabolisierung und der Elimination von Fentanyl.

Die minimal effektive Plasmakonzentration von Fentanyl wird auf 0,95 µg/l beim Hund (ROBINSON et al. 1999) und auf 1,07 µg/l bei der Katze (ROBERTSON et al. 2005)

geschätzt. AHERN et al. (2010) gehen davon aus, dass beim Schaf Werte über 0,5 µg/l benötigt werden. Der zusätzliche analgetische Effekt des Fentanylpflasters in Gruppe KF macht sich in der vorliegenden Studie insbesondere ab dem dritten postoperativen Tag bemerkbar, dann, wenn die Wirkspiegel im Mittel bei 0,64 µg/l liegen und ein Plateau bilden. Die hohen Fentanylkonzentrationen in der akut postoperativen Phase könnten zu den im Folgenden beschriebenen auffälligen Verhaltensweisen geführt haben, die einen möglicherweise positiven Effekt überlagerten.

### **Auffällige Verhaltensweisen in Gruppe KF**

In Gruppe KF sind Verhaltensweisen aufgefallen, welche weder zum speziestypischen Verhalten von Schafen gehören, noch als Anzeichen von Schmerz in der Bewertungstabelle zu finden waren. Insgesamt zeigten die Tiere ein rauschartiges Verhalten.

Geringe Sedationserscheinungen gelten als bekannte Nebenwirkung bei der Anwendung des Fentanylpflasters; insbesondere bei unvorhergesehenen Plasmaspiegelerhöhungen kann es zu Sedation, Inappetenz und narkoseähnlichen Zuständen kommen (ERHARDT et al. 2012b). In der vorliegenden Studie wurde bei zwei Tieren aus Gruppe KF am Abend des OP-Tages reduzierter Appetit festgestellt, bei einem Tier hielt dies bis zum nächsten Morgen an. Darüber hinaus äußerte sich die leichte Sedation für die Tierpfleger und behandelnden Personen in einem vereinfachten und dadurch ruhigeren Handling der Tiere.

Flehmen ist eine Verhaltensweise, die bei den meisten Huftieren vorkommt. Es wird als ein Hochziehen der Oberlippe bei gestrecktem Hals und erhobenem Kopf beschrieben (ESTES 1972). Üblicherweise wird dieses Verhalten bei Schafböcken während der Paarung beobachtet (ODAGIRI et al. 1995), um mit dem vomeronasalen Organ den Pheromonreiz weiblicher Tiere im Östrus aufzunehmen (UNGERFELD et al. 2006).

Die Vermutung liegt nahe, dass die Tiere im Fentanylrausch eine veränderte Wahrnehmung von Gerüchen entwickelten. Opioide bewirken beim Menschen jedoch eher eine Beeinträchtigung der Geruchswahrnehmung: Es kommt zu einer Erhöhung der Reizschwelle für Gerüche (LÖTSCH et al. 2001).

Bei Pferden ist das Flehmen auch ein bekanntes Zeichen von abdominalen Schmerzen bei Kolik (GLITZ et al. 2010). MOLONY et al. (2002) beschreiben häufiges Flehmen bei Lämmern nach Kastration und Schwanzkupieren. Auch VOLMERT (1998) deutet das Flehmen bei Schafen, insbesondere in Verbindung mit Zähneknirschen, als ein Anzeichen von

Schmerz, da es nur bei operierten Tieren und unmittelbar im Zusammenhang mit dem Aufstehen oder Hinlegen beobachtet wurde. Zähneknirschen und Flehmen treten nach DOBROMYLSKY et al. (2000a) bei Schafen mit viszeralen Schmerzen auf.

Aus der Humanmedizin sind nach Fentanylinfusionen, bei denen Plasmakonzentrationen von 1 - 2,5 µg/l erreicht werden, Übelkeit und Erbrechen bekannt; bekannte positive Effekte wie Entspannung und Euphorie werden dadurch überlagert (VESELIS et al. 1994). Es wäre denkbar, dass die Schafe in der vorliegenden Studie ebenfalls unter Übelkeit litten.

Das in der vorliegenden Studie bei einem einzelnen Tier beobachtete stereotypes „Kreise laufen“ spricht für einen verstärkten Bewegungsdrang und ist als Nebenwirkung von Fentanyl bei Pferden bekannt (KAMERLING et al. 1985). Auch bei Ziegen (CARROLL et al. 1999) und Schafen (ACEVEDO et al. 1991) wird von vermehrter Aktivität nach Fentanylgabe berichtet.

Für die beobachtete Rötung von Konjunktiven und Nase sind mehrere Ursachen denkbar. Wiederkäuer neigen zu einer starken Shuntbildung in der Lunge während der Allgemeinanästhesie (ERHARDT et al. 1985), d.h. es kommt zu einem Kollaps der Alveolen und einer anschließenden Umgehung der betroffenen Lungenareale. Dies wiederum zu führt zu einer verminderten Oxygenierung des Blutes und damit zu einer zyanotischen Färbung von Haut und Schleimhäuten. Die Sauerstoffsättigung während der Narkose lag bei allen Tieren durchgehend bei 97 - 100%, es gibt also keine Hinweise auf ein ausgeprägtes Shuntgeschehen.

Bei Schafen ist eine leichte, etwa 15 Minuten andauernde, Beeinflussung der Atmung nach intravenöser Fentanylgabe nachgewiesen (WATERMAN et al. 1990); eine zyanotische Färbung könnte also auch durch eine Hypoxie infolge von Hypoventilation entstanden sein. Beim Auszählen der Atemfrequenz ist allerdings keine Hypoventilation aufgefallen und die Färbung von Konjunktiven und Nase war zudem weniger zyanotisch als vielmehr mit „leuchtend rosa“ zu beschreiben. Dies deutet auf eine verstärkte Durchblutung durch Vasodilatation in der Peripherie (Hyperämie), welche durch eine Erhöhung des CO<sub>2</sub>-Partialdruckes im Blut (Hyperkapnie) ausgelöst werden kann (RATHGEBER 2010). Die Auswirkung des Fentanyls auf die Atmung der Tiere könnte, neben der Hypoventilation, auch zu einer ineffektiven, flachen Atmung geführt haben, die beim Auszählen der Atemfrequenz nicht aufgefallen ist, und die im folgenden zur Hyperkapnie führte. Die klinischen Anzeichen

einer Hyperkapnie sind nicht eindeutig, zu beweisen ist sie nur durch die arterielle Blutgasanalyse (LARSEN 2010c).

Neben ihrer bedeutenden Rolle in der Frühphase von Entzündungen entsteht eine Hyperämie auch physiologisch bei der Wärmeableitung über die Haut (Thermoregulation) und bei erhöhter funktioneller Beanspruchung des Gewebes (SCHOON et al. 2011). Fentanyl bewirkt bei Ziegen nach intravenöser Gabe eine Erhöhung der Körpertemperatur, nicht aber bei der transdermalen Applikation (CARROLL et al. 1999). Auch in der vorliegenden Studie sind während Narkose und Aufwachphase keine Temperaturerhöhungen aufgefallen.

Bei Kälbern ist eine Hyperämie von Konjunktiven und Nase in Zusammenhang mit einer allergischen Reaktion beobachtet worden (FLEDDERUS et al. 1988). Eine solche Beobachtung nach Fentanylgabe ist in der Literatur bisher nicht beschrieben worden.

Eine Objektivierung und Quantifizierung der beobachteten Verhaltensänderungen mittels Videoüberwachung oder speziellen Scores sowie eine arterielle Blutgasanalyse, um die Ursachen der Schleimhaurötung zu klären, steht noch aus.

### **Fazit**

Es konnte gezeigt werden, dass die Applikation des Fentanylpflasters bei Schafen einige Vorteile im Schmerzmanagement hat, und zwar sowohl gegenüber der alleinigen Anwendung von Ketoprofen, als auch gegenüber der intraartikulären Applikation von Morphin. Dazu gehören insbesondere die besseren Werte im Pain Score ab dem dritten Tag postoperativ, welche auf eine schnellere Rekonvaleszenz der Tiere schließen lassen. Durch die kontinuierliche transdermale Abgabe des Wirkstoffs können Therapielücken vermieden werden. Intraoperativ sind die Vorteile nicht so eindeutig: Einerseits deutet der Abfall der Herzfrequenz auf eine analgetische Wirksamkeit des Fentanyls hin, andererseits war während der schmerzhaften Schritte im Ablauf der OP auch in Gruppe KF ein deutlicher stimulusinduzierter Blutdruckanstieg zu verzeichnen. Eine Überwachung des Blutdrucks, und bei Bedarf auch eine medikamentöse Regulierung, ist angezeigt. Positiv ist die leichte Sedation insbesondere präoperativ zu bewerten, die Tiere sind ruhiger und Manipulationen (wie das Legen des venösen Zuganges) sind einfacher durchzuführen und für die behandelnden Personen mit weniger Risiken verbunden.

Als negativ zu werten ist die Unvorhersehbarkeit der mit dem Fentanylpflaster erreichten Wirkspiegel. Genaue Dosierungen sind nicht möglich und bei Überdosierung kommt es zu

ungewöhnlichen Verhaltensweisen, wodurch eine Einschätzung des Wohlbefindens der Tiere schwierig wird. Das rauschartige Verhalten der Tiere kann zu einer vermehrten Belastung der operierten Gliedmaße führen, einerseits durch den erhöhten Bewegungsdrang, andererseits auch durch ein unvorsichtiges Ablegen. Bei Schmerzen in der Hinterhand lagern Schafe das betroffene Bein üblicherweise oben; diese Position erlaubt den Tieren, beim Aufstehen das schmerzhafteste Bein zu schonen und stattdessen das gesunde Bein zu belasten (SCOTT 2010b). Die Applikation des Pflasters ist mit einigem Aufwand verbunden, der wiederum zusätzlichen Stress für die Tiere bedeutet. Dazu kommt die Anflutungszeit von 12 Stunden, welche in der OP-Vorbereitung eingeplant werden muss.

Möglicherweise muss bei Merinoschafen mit niedrigeren Dosierungen des Fentanylpflasters ( $< 2 \mu\text{g}/\text{kg}$ ) gearbeitet werden bzw. das Verbandmaterial sehr sorgfältig ausgewählt werden, um erhöhte Wirkspiegel und damit verbundene unerwünschte Auswirkungen auf das Verhalten zu vermeiden. Die Unsicherheit bezüglich des tatsächlich erreichten Fentanylspiegels bleibt dennoch. Bei großen Eingriffen, die mit erheblichen Schmerzen für die Tiere verbunden sind, mögen der zusätzliche Aufwand und Stress für die Tiere sowie das Auftreten von Nebenwirkungen durch eine etwas bessere Schmerzabdeckung gerechtfertigt sein.

Bei kleinen bis mittelgroßen Eingriffen bietet postoperativ die alleinige Anwendung von Ketoprofen eine brauchbare Alternative zur Anwendung von Opioiden. LIZARRAGA und CHAMBERS (2006) konnten eine zentral wirksame Komponente von Ketoprofen beim Schaf nachweisen. Bei Hund und Katze wurden in experimentellen Studien Vorteile im postoperativen Schmerzmanagement bei der Anwendung von Ketoprofen gegenüber dem Einsatz von Opioiden deutlich (PIBAROT et al. 1997; SLINGSBY u. WATERMAN-PEARSON 1998). PIBAROT et al. (1997) berichten, dass Ketoprofen zur Behandlung von postoperativen Schmerzen bei Hunden eine bessere und länger andauernde Analgesie als Oxymorphon und Butorphanol bietet.

Auffällig ist, dass die Halbwertszeit von Ketoprofen bei Schafen mit 0,6 Stunden (ARIFAH et al. 2001) um ein vielfaches kürzer als bei Hunden und auch deutlich kürzer als beim Rind ist. Eliminationshalbwertszeit und Wirkdauer eines Stoffes dürfen zwar nicht gleichgesetzt werden, da die Wirkdauer auch von anderen Faktoren maßgeblich beeinflusst wird, es kann jedoch von einer Korrelation ausgegangen werden (THIEL u. ROEWER 2009c). Es

wäre daher denkbar, dass die empfohlene Dosierung für Wiederkäuer von 3 mg/kg einmal tägl. i.m. (GV-SOLAS 2010; UNGEMACH 2010; LIZARRAGA u. CHAMBERS 2012) für Schafe nicht ausreichend ist, und eine zweimal tägliche Applikation zu besseren Ergebnissen führen würde. Dies sollte in einer zukünftigen Studie überprüft werden.

Eine analgetische Wirksamkeit von intraartikulär appliziertem Morphin konnte in der vorliegenden Studie nicht gezeigt werden. Es bleibt die begründete Vermutung, welche in einer weiteren Studie mit größeren Tierzahlen und einer häufigeren Bewertung der Schmerzhaftigkeit während der ersten 24 Stunden postoperativ nochmals überprüft werden sollte.

Zusammenfassend kann für operative Gelenkeingriffe bei Schafen in der orthopädischen Forschung folgendes Analgesieregime empfohlen werden:

- Präoperativ 3 mg/kg Ketoprofen i.v.
- Intraoperativ Ketamin (8 mg/kg/h i.v.) und Metamizol (25 mg/kg verdünnt i.v.)
- Postoperativ 3 mg/kg Ketoprofen i.m. (evtl. 2 x tägl.)
- Bei großen Eingriffen und bei guter intra- und postoperativer Überwachung der Tiere Fentanylpflaster (2 µg/kg/h - bei Merinoschafen evtl. geringere Dosierung)

Abschließend ist zu sagen, dass die gängigen Methoden zur Beurteilung postoperativer Schmerzen beim Schaf wenig zufriedenstellende Ergebnisse liefern. Auch aus der Kleintiermedizin ist bekannt, dass in klinischen Studien häufig keine Unterschiede zwischen mit Schmerzmitteln behandelten Tieren und einer Placebogruppe ausgemacht werden können (KUKANICH 2011). Der neue Ansatz, ein „Schmerzgesicht“ für unterschiedliche Schmerzgrade bei den verschiedenen Tierarten zu definieren, könnte eine vielversprechende Alternative zu den gängigen numerischen Bewertungstabellen darstellen (FLECKNELL 2010). Eine solche „Schmerzgesicht-Skala“ ist auch für das Schaf durchaus vorstellbar.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

Ein optimales intra- und postoperatives Schmerzmanagement für Versuchstiere ist aus ethischen und tierschutzrechtlichen Gründen unerlässlich. Für schmerzhafte Eingriffe, wie sie in der orthopädischen Forschung häufig vorgenommen werden, werden im Schmerzmanagement meist Opioide eingesetzt. Die Anwendung von Opioiden bei Schafen wird kontrovers diskutiert und entsprechend gibt es diesbezüglich keine einheitlichen Empfehlungen.

Ziel dieser Untersuchung war es, die Anwendung von Opioiden beim Schaf unter experimentellen Bedingungen zu untersuchen. In einer vergleichenden Studie mit 18 Merinoschafen wurden drei verschiedene Analgesieregime miteinander verglichen:

Als Basisanalgesie (Behandlungsgruppe KK) wurde präoperativ Ketoprofen (3 mg/kg i.v.), intraoperativ Ketamin (8 mg/kg/h i.v.) und Metamizol (25 mg/kg verdünnt i.v.) sowie postoperativ 3 Tage Ketoprofen (3 mg/kg/d i.m.) verabreicht. Den Tieren aus Behandlungsgruppe KF wurden zusätzlich zur Basisanalgesie 12h präoperativ Fentanylpflaster (2 µg/kg/h) appliziert. Behandlungsgruppe KM erhielt zusätzlich intraoperativ eine intraartikuläre Morphininjektion (0,1 mg/kg).

Zur Bewertung der analgetischen Wirksamkeit der unterschiedlichen Analgesieregime wurden intraoperativ arterieller Blutdruck und Herzfrequenz gemessen. Postoperativ wurden die Schmerzen der Tiere morgens und abends über vier Tage mit einer numerischen Bewertungstabelle (Pain Score) anhand von Verhaltensmerkmalen beurteilt. Zusätzlich wurde der Fentanylspiegel im Blut gemessen und auf unerwünschte Wirkungen geachtet.

Die Applikation des Fentanylpflasters bewirkte intraoperativ einen Abfall der Herzfrequenz, während diese in den anderen Behandlungsgruppen im OP-Verlauf anstieg. Der Blutdruck stieg bei allen Tieren als Reaktion auf die schmerzhaften Stimuli während des Eingriffs deutlich an. Der Einfluss des Fentanylpflasters auf die intraoperative Analgesie wird daher als geringgradig eingeschätzt.

In der postoperativen Phase wurden in der Gruppe KF insbesondere ab dem dritten Tag bessere Ergebnisse im Pain Score erzielt als in den anderen Behandlungsgruppen. In den ersten beiden Tagen postoperativ wurde in Gruppe KF die Bewertung mit dem Pain Score durch die auftretenden Verhaltensauffälligkeiten, wie Sedation, Flehmen und verändertes Bewegungsverhalten, erschwert. Die gemessenen Fentanylspiegel waren während der ersten

24h postoperativ, im Vergleich zu bereits publizierten Daten, stark erhöht und erreichten erst am dritten und vierten Tag die zu erwartenden Werte. Die positiven Effekte des Fentanyls auf die postoperative Analgesie wurden somit von den auftretenden Nebenwirkungen durch teilweise stark erhöhte Wirkspiegel überlagert. Die Anwendung des Fentanylpflasters kann daher nur eingeschränkt empfohlen werden.

Eine analgetische Wirksamkeit von intraartikulär appliziertem Morphin bei Schafen konnte in der vorliegenden Studie nicht gezeigt werden.

## 6 SUMMARY

Optimal intra- and postoperative pain management for laboratory animals is essential for ethical and animal welfare reasons. For painful procedures, as they are often performed in orthopedic research, opioids are commonly administered for pain relief. There is some controversy over the use of opioids in sheep and accordingly there are no consistent recommendations in this respect.

The aim of this study was to investigate the use of opioids in sheep under experimental conditions. In a comparative study with 18 Merino sheep three analgesic regimens were compared:

For basic analgesia (treatment group KK) ketoprofen (3 mg/kg i.v.) was administered preoperatively, while during surgery ketamine (8 mg/kg/h i.v.) and dipyrone (25 mg/kg deluted i.v.) and 3 days postoperatively ketoprofen (3 mg/kg/d i.m.) were applied. In treatment group KF fentanyl patches (2 µg/kg/h) were administered 12h preoperatively and treatment group KM received an intraoperative intra-articular injection of morphine (0,1 mg/kg) in addition to the basic analgesia.

To assess the analgesic efficacy of the different analgesic regimens, heart rate and arterial blood pressure were measured during surgery. In the following four days after surgery, pain was recorded with a numeral rating scale (pain score) on the basis of behavioural traits. In addition, plasma levels of fentanyl were measured and possible adverse effects were monitored as well.

The application of the fentanyl patches caused an intraoperative drop in heart rate, while the heart rate increased in the other treatment groups during the surgical procedure. The blood pressure rose significantly in all animals in response to the painful stimuli during surgery. The influence of fentanyl patches on intraoperative analgesia, therefore, can be considered as mild.

In the postoperative period, in particular from the third day on, better results in pain score were achieved in group KF than in the other treatment groups. In the first two days after surgery behavioural problems, such as sedation, flehmen and altered movement behaviour, made the assessment of the pain score in treatment group KF more difficult. The fentanyl levels measured during the first 24h postoperatively were highly increased, compared to data already published, and showed the expected values only on the third and fourth day.

The positive effects of fentanyl on postoperative analgesia were thereby overlaid with the side effects of highly elevated blood levels. The use of fentanyl patches can therefore not be recommended unconditionally.

An analgesic efficacy of intra-articular administered morphine in sheep could not be shown in the present study.

## 7 LITERATURVERZEICHNIS

- ACEVEDO, M. E., A. KYLES, A. LIVINGSTON u. A. WATERMAN (1991): The effects of droperidol on fentanyl-induced dysphoria in the sheep. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)* 5, 375
- AGUIRRE-BANUELOS, P. u. V. GRANADOS-SOTO (1999): Evidence for a peripheral mechanism of action for the potentiation of the antinociceptive effect of morphine by dipyrone. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods* 42, 79-85
- AHERN, B. J., L. R. SOMA, R. C. BOSTON u. T. P. SCHAER (2009): Comparison of the analgesic properties of transdermally administered fentanyl and intramuscularly administered buprenorphine during and following experimental orthopedic surgery in sheep. *Am. J. Vet. Res.* 70, 418-422
- AHERN, B. J., L. R. SOMA, J. A. RUDY, C. E. UBOH u. T. P. SCHAER (2010): Pharmacokinetics of fentanyl administered transdermally and intravenously in sheep. *Am. J. Vet. Res.* 71, 1127-1132
- AITHAL, H. P., AMARPAL, K. PRATAP u. G. R. SINGH (1997): Clinical effects of epidurally administered ketamine and xylazine in goats. *Small Ruminant Res.* 24, 55-64
- ALLEN, M. J., J. E. F. HOULTON, S. B. ADAMS u. N. RUSHTON (1998): The surgical anatomy of the stifle joint in sheep. *Vet. Surg.* 27, 596-605
- AMMER, H. u. H. POTSCHKA (2010): Pharmakologie des zentralen Nervensystems. In: *Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin*. Enke Verlag, Stuttgart, S. 115-166
- AN, Y. H. u. R. J. FRIEDMAN (1999): Animal selections in orthopedic research. In: *Animal models in orthopedic research*. CRC Press, Boca Raton, S. 39-58

- ARIFAH, A. K., M. F. LANDONI, S. P. FREAN u. P. LEES (2001): Pharmacodynamics and pharmacokinetics of ketoprofen enantiomers in sheep. *Am. J. Vet. Res.* 62, 77-86
- ARIFAH, A. K., M. F. LANDONI u. P. LEES (2003): Pharmacodynamics, chiral pharmacokinetics and PK-PD modelling of ketoprofen in the goat. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 26, 139-150
- BALDOCK, N. M. u. R. M. SIBLY (1990): Effects of handling and transportation on the heart-rate and behaviour of sheep. *Appl. Anim. Behav. Sci.* 28, 15-39
- BARNHART, M. D., J. A. E. HUBBELL, W. W. MUIR, R. A. SAMS u. R. M. BEDNARSKI (2000): Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and analgesic effects of morphine after rectal, intramuscular, and intravenous administration in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 61, 24-28
- BASSETT, J. M. u. N. T. HINKS (1969): Micro-determination of corticosteroids in ovine peripheral plasma - Effects of venipuncture, corticotrophin, insulin and glucose. *J. Endocrinol.* 44, 387-&
- BELLEI, E., P. RONCADA, L. PISONI, M. JOECHLER u. A. ZAGHINI (2011): The use of fentanyl-patch in dogs undergoing spinal surgery: plasma concentration and analgesic efficacy. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 34, 437-441
- BERGMANN, G., J. SIRAKY, A. ROHLMANN u. R. KOELBEL (1984): A comparison of hip-joint forces in sheep, dog and man. *Journal of Biomechanics* 17, 907-&
- BESSION, J. M. u. A. CHAOUCH (1987): Peripheral and spinal mechanisms of nociception. *Physiol. Rev.* 67, 67-186
- CAMBRIDGE, A. J., K. M. TOBIAS, R. C. NEWBERRY u. D. K. SARKAR (2000): Subjective and objective measurements of postoperative pain in cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 217, 685-690

- CARROLL, G. L., R. N. HOOPER, D. M. BOOTHE, S. M. HARTSFIELD u. L. A. RANDOLL (1999): Pharmacokinetics of fentanyl after intravenous and transdermal administration in goats. *Am. J. Vet. Res.* 60, 986-991
- CARROLL, G. L., N. S. MATTHEWS, M. A. CRIST, T. H. CHAMPNEY u. S. M. HARTSFIELD (2007): Behavioral, physiologic, and stress-related hormonal and metabolic responses to intravenous and epidural morphine in goats. *Int. J. Appl. Res. Vet. Med.* 5, 77-86
- CHAMBERS, J. P., A. E. WATERMAN u. A. LIVINGSTON (1995): The effect of opioid and alpha2 adrenergic-blockade on non-steroidal antiinflammatory drug analgesia in sheep. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 18, 161-166
- CONZEMIUS, M. G., C. M. HILL, J. L. SAMMARCO u. S. Z. PERKOWSKI (1997): Correlation between subjective and objective measures used to determine severity of postoperative pain in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 210, 1619-&
- DAVIES, S. N., S. T. ALFORD, E. J. COAN, R. A. J. LESTER u. G. L. COLLINGRIDGE (1988): Ketamine blocks an NMDA receptor-mediated component of synaptic transmission in rat hippocampus in a voltage-dependent manner. *Neurosci. Lett.* 92, 213-217
- DAY, T. K., W. T. PEPPER, T. A. TOBIAS, M. F. FLYNN u. K. M. CLARKE (1995): Comparison of intraarticular and epidural morphine for analgesia following stifle arthrotomy in dogs. *Vet. Surg.* 24, 522-530
- DEBEAUREPAIRE, R., C. SUAUDEAU, A. CHAIT u. C. CIMETIERE (1990): Anatomical mapping of brain sites involved in the antinociceptive effects of ketoprofen. *Brain Res.* 536, 201-206
- DIENER, H. C., C. MAIER, D. KINDLER u. M. GERWIG (2009): Medikamentöse Schmerztherapie. In: *Die Schmerztherapie*. Elsevier GmbH, München, S. 338-397

- DOBROMYLSKYJ, P., P. A. FLECKNELL, B. D. LASCELLES, A. LIVINGSTON, P. TAYLOR u. A. WATERMAN-PEARSON (2000a): Pain Assessment. In: Pain Management in Animals. WB Saunders, London, S. 53-80
- DOBROMYLSKYJ, P., P. A. FLECKNELL, B. D. LASCELLES, P. J. PASCOE, P. TAYLOR u. A. WATERMAN-PEARSON (2000b): Management of postoperative and other acute pain. In: Pain Management in Animals. WB Saunders, London, S. 81-146
- DOHERTY, T., M. A. REDUA, P. QUEIROZ-CASTRO, C. EGGERF, S. K. COX u. B. W. ROHRBACH (2007): Effect of intravenous lidocaine and ketamine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in goats. *Vet. Anaesth. Analg.* 34, 125-131
- DOHERTY, T., W. A. WILL, B. W. ROHRBACH u. D. R. GEISER (2004): Effect of morphine and flunixin meglumine on isoflurane minimum alveolar concentration in goats. *Vet. Anaesth. Analg.* 31, 97-101
- DOHOO, S. E. u. R. A. R. TASKER (1997): Pharmacokinetics of oral morphine sulfate in dogs: A comparison of sustained release and conventional formulations. *Can. J. Vet. Res.-Rev. Can. Rech. Vet.* 61, 251-255
- DOMANSKI, E., F. PRZEKOP, E. WOLINSKAWITORT, K. MATEUSIAK, L. CHOMICKA u. S. GARWACKI (1986): Differential behavioural and hormonal responses to 2 different stressors (footshocking and immobilisation) in sheep. *Exp. Clin. Endocrinol.* 88, 165-172
- DOWD, G., J. S. GAYNOR, M. ALVIS, M. SALMAN u. A. S. TURNER (1998): A comparison of transdermal fentanyl and oral phenylbutazone for postoperative analgesia in sheep. *Vet. Surg.* 27, 168
- DUNLOP, C. I. u. R. F. HOYT JR (1997): Anesthesia and Analgesia in Ruminants. In: *Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals*. Academic Press, San Diego, S. 281-311

- DYE, S. F. (1987): An evolutionary perspective of the knee. *J. Bone Joint Surg.-Am.* Vol. 69A, 976-983
- DYE, S. F., G. L. VAUPEL u. C. C. DYE (1998): Conscious neurosensory mapping of the internal structures of the human knee without intraarticular anesthesia. *Am. J. Sports Med.* 26, 773-777
- DZIKITI, T. B., G. F. STEGMANN, L. N. DZIKITI u. L. J. HELLEBREKERS (2011): Effects of fentanyl on isoflurane minimum alveolar concentration and cardiovascular function in mechanically ventilated goats. *Vet. Rec.* 168, 429
- EGGER, C. M., T. DUKE, J. ARCHER u. P. H. CRIBB (1998): Comparison of plasma fentanyl concentrations by using three transdermal fentanyl patch sizes in dogs. *Vet. Surg.* 27, 159-166
- EGGER, C. M., L. E. GLERUM, S. W. ALLEN u. M. HAAG (2003): Plasma fentanyl concentrations in awake cats and cats undergoing anesthesia and ovariohysterectomy using transdermal administration. *Vet. Anaesth. Analg.* 30, 229-236
- EKESBO, I. (2011): Sheep. In: *Farm Animal Behaviour: Assessment of Health and Welfare.* CAB International, Wallingford, S. 82 - 92
- EMA (2010): Reflection paper on in-vitro cultured chondrocyte containing products for cartilage repair of the knee. European Medicines Agency, [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)
- EMMERICH, I. U. (2011): Licensed drugs for small ruminants. *Tierärztliche Praxis. Ausgabe G, Grosstiere/Nutztiere* 39, 241-250
- ERHARDT, W., J. HENKE u. C. BAUMGARTNER (2012a): Labortiere. In: *Anästhesie und Analgesie beim klein- und Heimtier.* Schattauer, Stuttgart, S. 758-789

- ERHARDT, W., J. HENKE, S. TACKE, C. BAUMGARTNER u. R. KROKER (2012b):  
Pharmaka im Rahmen der Anästhesie und der perioperativen Schmerzlinderung. In:  
Anästhesie und Analgesie beim Klein- und Heimtier. Schattauer, Stuttgart, S. 15-140
- ERHARDT, W., R. KOSTLIN, R. SEILER, G. TONZER, B. TIELEBIER-  
LANGENSCHIEDT, R. LIMMER, U. PFEIFFER u. G. BLUMEL (1985): Respiratory  
functional hypoxia in ruminants under general anesthesia. Tierärztliche Praxis.  
Supplement 1, 45-49
- ESTES, R. D. (1972): The role of the vomero nasal organ in mammalian reproduction.  
Mammalia 36, 315-341
- EU-KOMMISSION (2012): Laboratory Animals. [http://ec.europa.eu/environment/chemicals/  
lab\\_animals/home\\_en.htm](http://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/home_en.htm)
- FEIST, M. (2004): Untersuchungen zum Schmerzausdrucksverhalten bei Kühen nach  
Klauenoperationen. München, Tierärztliche Fakultät, Inaugural-Dissertation.
- FELDSIEN, J. D., V. L. WILKE, R. B. EVANS u. M. G. CONZEMIUS (2010): Serum  
cortisol concentration and force plate analysis in the assessment of pain associated  
with sodium urate-induced acute synovitis in dogs. Am. J. Vet. Res. 71, 940-945
- FELSON, D. T., C. E. CHAISSON, C. L. HILL, S. M. S. TOTTERMAN, M. E. GALE, K. M.  
SKINNER, L. KAZIS u. D. R. GALE (2001): The association of bone marrow lesions  
with pain in knee osteoarthritis. Ann. Intern. Med. 134, 541-549
- FLECKNELL, P. A. (2009): Anaesthetic Management. In: Laboratory Animal Anaesthesia.  
Academic Press, San Diego, S. 79-108
- FLECKNELL, P. A. (2010): Do mice have a pain face? Nat. Methods 7, 437-439

- FLEDDERUS, A., J. E. VANDIJK, C. HOLZHAUER u. J. MOUWEN (1988): Conjunctivitis, red nose and skin hypersensitivity as signs of food allergy in veal calves. *Vet. Rec.* 122, 633-634
- FLEISCHER, S., M. SHARKEY, K. MEALEY, E. A. OSTRANDER u. M. MARTINEZ (2008): Pharmacogenetic and metabolic differences between dog breeds: Their impact on canine medicine and the use of the dog as a preclinical animal model. *Aaps Journal* 10, 110-119
- FREEMAN, M. A. R. u. B. WYKE (1967): Innervation of knee joint. An anatomical and histological study in cat. *J. Anat.* 101, 505-&
- FREYE, E. (2010a): Der Schmerz, Teil des protektiven Systems. In: *Opioide in der Medizin*. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, S. 1-7
- FREYE, E. (2010b): Pharmakokinetik der Opioide: Bedeutung für den praktischen Einsatz. In: *Opioide in der Medizin*. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, S. 229 - 236
- FREYE, E. (2010c): Rezeptorinteraktion von Agonisten, Antagonisten und partiellen Agonisten. In: *Opioide in der Medizin*. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, S. 45-54
- FREYE, E. (2010d): Wirkungen und Nebenwirkungen der Opioide. In: *Opioide in der Medizin*. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, S. 55-77
- FRISBIE, D. D., M. W. CROSS u. C. W. MCILWRAITH (2006): A comparative study of articular cartilage thickness in the stifle of animal species used in human pre-clinical studies compared to articular cartilage thickness in the human knee. *Vet. Comp. Orthop. Traumatol.* 19, 142-146
- FU, E. S., R. MIGUEL u. J. E. SCHARF (1997): Preemptive ketamine decreases postoperative narcotic requirements in patients undergoing abdominal surgery. *Anesth. Analg.* 84, 1086-1090

- FULKERSON, W. J. u. A. P. JAMIESON (1982): Pattern of Cortisol Release in Sheep following Administration of Synthetic ACTH or Imposition of Various Stressor Agents. *Australian Journal of Biological Sciences* 35, 215-222
- GALATOS, A. D. (2011): Anesthesia and Analgesia in Sheep and Goats. *Vet. Clin. N. Am.- Food Anim. Pract.* 27, 47-+
- GELLASCH, K. L., K. T. KRUSE-ELLIOTT, C. S. OSMOND, A. N. C. SHIH u. D. E. BJORLING (2002): Comparison of transdermal administration of fentanyl versus intramuscular administration of butorphanol for analgesia after onychectomy in cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 220, 1020-1024
- GILBERTO, D. B., S. L. MOTZEL u. S. R. DAS (2003): Postoperative pain management using fentanyl patches in dogs. *Contemp. Top. Lab. Anim. Sci.* 42, 21-26
- GLITZ, F., C. P. BARTMANN, E. DEEGEN, H. WISSDORF u. C. STASZYK (2010): Verdauungsorgane einschließlich Bauchwand und Bauchhöhle. In: *Praxisorientierte Anatomie und Propädeutik des Pferdes*. M.&H. Schaper, Hannover, S. 926-941
- GOKBULUT, C., A. BILGILI, B. HANEDAN, D. AKSIT, A. M. AKSOY u. C. TURGUT (2009): Breed-related plasma disposition of ivermectin following subcutaneous administration in Kilis and Damascus goats. *Res. Vet. Sci.* 87, 445-448
- GOURLAY, G. K., S. R. KOWALSKI, J. L. PLUMMER, M. J. COUSINS u. P. J. ARMSTRONG (1988): Fentanyl blood-concentration - analgesic response relationship in the treatment of postoperative pain. *Anesth. Analg.* 67, 329-337
- GRANT, C., R. N. UPTON u. T. R. KUCHEL (1996): Efficacy of intra-muscular analgesics for acute pain in sheep. *Aust. Vet. J.* 73, 129-132
- GRAY, P. R. u. W. N. MCDONELL (1986): Anesthesia in goats and sheep. 2. General Anesthesia. *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.* 8, S127-&

- GREENWOOD, P. L., R. M. SLEPETIS, J. W. HERMANSON u. A. W. BELL (1999): An ultrasound-guided procedure to administer a label of DNA synthesis into fetal sheep. *Reprod. Fertil. Dev.* 11, 303-307
- GREGORY, N. G. (2004): Pain. In: *Physiology and Behaviour of Animal Suffering*. Blackwell, Oxford, S. 94-130
- GROND, S., L. RADBRUCH u. K. A. LEHMANN (2000): Clinical pharmacokinetics of transdermal opioids - Focus on transdermal fentanyl. *Clin. Pharmacokinet.* 38, 59-89
- GUEDES, A. G. P., G. E. PLUHAR, B. M. DAUBS u. E. P. RUDE (2006): Effects of preoperative epidural administration of racemic ketamine for analgesia in sheep undergoing surgery. *Am. J. Vet. Res.* 67, 222-229
- GUPTA, A., L. BODIN, B. HOLMSTROM u. L. BERGGREN (2001): A systematic review of the peripheral analgesic effects of intraarticular morphine. *Anesth. Analg.* 93, 761-770
- GV-SOLAS (2010): Schmerztherapie bei Versuchstieren. [www.gv-solas.de](http://www.gv-solas.de)
- HAGA, H. A., A. TEVIK u. H. MOERCH (2001): Electroencephalographic and cardiovascular indicators of nociception during isoflurane anaesthesia in pigs. *Vet. Anaesth. Analg.* 28, 126-131
- HALL, S. J. G., M. L. FORSLING u. D. M. BROOM (1998): Stress responses of sheep to routine procedures: changes in plasma concentrations of vasopressin, oxytocin and cortisol. *Vet. Rec.* 142, 91-93
- HANSEN, B. (1997): Through a glass darkly: Using behavior to assess pain. *Semin. Vet. Med. Surg.-Small Anim.* 12, 61-74

- HASKINS, S. C. (2007): Monitoring Anesthetized Patients. In: Lumb and Jones' veterinary anesthesia and analgesia. Blackwell Publishing, Iowa, USA, S. 533 - 558
- HEAVNER, J. E. u. D. M. COOPER (2008): Pharmacology of Analgesics. In: Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals. Elsevier, Acad. Press Amsterdam, S. 97-124
- HEFTI, A., I. SCHLEMMER, C. SAUTER-LOUIS u. M. METZNER (2012): Comparison of three different procedures for anaesthesia of calves with respect to possible pain-associated reactions. Berliner Munchener Tierarztl. Wochenschr. 125, 315-325
- HELLYER, P. W., S. A. ROBERTSON u. A. D. FAILS (2007): Pain and Its Management In: Lumb and Jones' veterinary anesthesia and analgesia. Blackwell Publishing, Iowa, USA, S. 31-58
- HENDRICKSON, D. A., K. T. KRUSEELLIOTT u. R. V. BROADSTONE (1996): A comparison of epidural saline, morphine, and bupivacaine for pain relief after abdominal surgery in goats. Vet. Surg. 25, 83-87
- HENKE, J., S. TACKE u. W. ERHARDT (2012): Analgesie. In: Anästhesie und Analgesie beim Klein- und Heimtier. Schattauer, Stuttgart, S. 383-431
- HERSKIN, M. S., L. MUNKSGAARD u. J. LADEWIG (2004): Effects of acute stressors on nociception, adrenocortical responses and behavior of dairy cows. Physiol. Behav. 83, 411-420
- HÖLLT, V. u. C. ALLGAIER (2009): Analgetika. In: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Elsevier GmbH, München, S. 219-244
- HUBBELL, J. A. E. u. W. W. MUIR (1996): Evaluation of a survey of the diplomates of the American College of Laboratory Animal Medicine on use of analgesic agents in animals used in biomedical research. J. Am. Vet. Med. Assoc. 209, 918-921

- IASP (1979): Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain* 6, 249
- ITIS (2012): Empfehlungen für die Schmerztherapie bei Kleintieren. [www.i-tis.de](http://www.i-tis.de)
- IVKOVIC, A., A. PASCHER, D. HUDETZ, D. MATICIC, M. JELIC, S. DICKINSON, M. LOPARIC, M. HASPL, R. WINDHAGER u. M. PECINA (2010): Articular cartilage repair by genetically modified bone marrow aspirate in sheep. *Gene Ther.* 17, 779-789
- JAGE, J. (1997): Schmerztherapie nach speziellen Operationen. In: Schmerz nach Operationen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, S. 66 - 101
- JAUREGUITO, J. W., J. F. WILCOX, R. A. THISTED, C. PHILLIPS, B. CUNNINGHAM u. B. REIDER (2002): The effects of morphine on human articular cartilage of the knee: An in vitro study. *Arthroscopy* 18, 631-636
- JEAL, W. u. P. BENFIELD (1997): Transdermal fentanyl - A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in pain control. *Drugs* 53, 109-138
- JENKINS, W. L. (1986): Disposition of anesthetic and anesthetic-related agents in ruminants. *Vet. Clin. N. Am.-Food Anim. Pract.* 2, 527-552
- JUD, R., S. PICEK, M. A. MAKARA, K. STEININGER, M. HASSIG u. R. BETTSCHART-WOLFENBERGER (2010): Comparison of racemic ketamine and S-ketamine as agents for the induction of anaesthesia in goats. *Vet. Anaesth. Analg.* 37, 511-518
- KALER, J., G. J. WASSINK u. L. E. GREEN (2009): The inter- and intra-observer reliability of a locomotion scoring scale for sheep. *Vet. J.* 180, 189-194
- KALSO, E., L. SMITH, H. J. MCQUAY u. R. A. MOORE (2002): No pain, no gain: clinical excellence and scientific rigour - lessons learned from IA morphine. *Pain* 98, 269-275

- KAMERLING, S. G., D. J. DEQUICK, T. J. WECKMAN u. T. TOBIN (1985): Dose-related effects of fentanyl on autonomic and behavioural responses in performance horses. *Gen. Pharmacol.* 16, 253-258
- KANTOR, T. G. (1986): Ketoprofen - a review of its pharmacological and clinical properties. *Pharmacotherapy* 6, 93-103
- KEATES, H. L., T. CRAMOND u. M. T. SMITH (1999): Intraarticular and periarticular opioid binding in inflamed tissue in experimental canine arthritis. *Anesth. Analg.* 89, 409-415
- KELLY, B. T., H. G. POTTER, X. H. DENG, A. D. PEARLE, A. S. TURNER, R. F. WARREN u. S. A. RODEO (2006): Meniscal allograft transplantation in the sheep knee - Evaluation of chondroprotective effects. *Am. J. Sports Med.* 34, 1464-1477
- KLEPSTAD, P., A. MAURSET, E. R. MOBERG u. I. OYE (1990): Evidence of a role for NMDA receptors in pain perception. *Eur. J. Pharmacol.* 187, 513-518
- KOBAYASHI, N., D. TOGAWA, T. FUJISHIRO, K. A. POWELL, A. S. TURNER, H. B. SEIM u. T. W. BAUER (2005): Histological and radiographic evaluation of polymethylmethacrylate with two different concentrations of barium sulfate in a sheep vertebroplasty model. *J. Biomed. Mater. Res. Part A* 75A, 123-127
- KOHR, R. u. M. E. DURIEUX (1998): Ketamine: Teaching an old drug new tricks. *Anesth. Analg.* 87, 1186-1193
- KON, E., M. DELCOGLIANO, G. FILARDO, M. FINI, G. GIAVARESI, S. FRANCIOLI, I. MARTIN, D. PRESSATO, E. ARCANGELI, R. QUARTO, M. SANDRI u. M. MARCACCI (2010): Orderly Osteochondral Regeneration in a Sheep Model Using a Novel Nano-Composite Multilayered Biomaterial. *J. Orthop. Res.* 28, 116-124

- KUKANICH, B. (2011): Analgesia and pain assessment in veterinary research and clinical trials. *Vet. J.* 188, 1-2
- KUKANICH, B., T. BIDGOOD u. O. KNESL (2012): Clinical pharmacology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in dogs. *Vet. Anaesth. Analg.* 39, 69-90
- KUKANICH, B., B. D. X. LASCELLES u. M. G. PAPICH (2005): Pharmacokinetics of morphine and plasma concentrations of morphine-6-glucuronide following morphine administration to dogs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 28, 371-376
- KYLES, A. E., E. M. HARDIE, B. D. HANSEN u. M. G. PAPICH (1998): Comparison of transdermal fentanyl and intramuscular oxymorphone on post-operative behaviour after ovariohysterectomy in dogs. *Res. Vet. Sci.* 65, 245-251
- KYLES, A. E., M. PAPICH u. E. M. HARDIE (1996): Disposition of transdermally administered fentanyl in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 57, 715-719
- LAMONT, L. A. u. K. A. MATHEWS (2007): Opioids, Nonsteroidal Anti-inflammatories, and Analgesic Adjuvants. In: Lumb and Jones' veterinary anesthesia and analgesia. Blackwell Publishing, Iowa, USA, S. 241-271
- LAMONT, L. A., W. J. TRANQUILLI u. K. A. GRIMM (2000): Physiology of pain. *Vet. Clin. N. Am.-Small Anim. Pract.* 30, 703-+
- LANGFORD, D. J., A. L. BAILEY, M. L. CHANDA, S. E. CLARKE, T. E. DRUMMOND, S. ECHOLS, S. GLICK, J. INGRAO, T. KLASSEN-ROSS, M. L. LACROIX-FRALISH, L. MATSUMIYA, R. E. SORGE, S. G. SOTOCINAL, J. M. TABAKA, D. WONG, A. VAN DEN MAAGDENBERG, M. D. FERRARI, K. D. CRAIG u. J. S. MOGIL (2010): Coding of facial expressions of pain in the laboratory mouse. *Nat. Methods* 7, 447-U452

- LARSEN, R. (2010a): Intravenöse Anästhetika, Benzodiazepine und Neuroleptika. In: Anästhesie. Elsevier, München, S. 55 - 80
- LARSEN, R. (2010b): Postoperative Schmerztherapie. In: Anästhesie. Elsevier München, S. 823-868
- LARSEN, R. (2010c): Überwachung und Monitoring. In: Anästhesie. Elsevier, München, S. 673 - 740
- LAUEN, K. S. (2006): Erhebungen zum Arzneimitteleinsatz durch bayerische Tierärzte bei Lebensmittel liefernden Tieren. München, Tierärztliche Fakultät, Inaugural-Dissertation.
- LEE, D. D., M. G. PAPICH u. E. M. HARDIE (2000): Comparison of pharmacokinetics of fentanyl after intravenous and transdermal administration in cats. *Am. J. Vet. Res.* 61, 672-677
- LEHMANN, K. A. u. D. ZECH (1992): Transdermal fentanyl - clinical pharmacology. *J. Pain Symptom Manage.* 7, S8-S16
- LIEBICH, H.-G., G. FORSTENPOINTNER u. H. E. KÖNIG (2012): Einführung und allgemeine Anatomie. In: Anatomie der Haussäugetiere. Schattauer, Stuttgart, S. 1 - 46
- LINDEGAARD, C., K. B. GLEERUP, M. H. THOMSEN, T. MARTINUSSEN, S. JACOBSEN u. P. H. ANDERSEN (2010a): Anti-inflammatory effects of intra-articular administration of morphine in horses with experimentally induced synovitis. *Am. J. Vet. Res.* 71, 69-75
- LINDEGAARD, C., M. H. THOMSEN, S. LARSEN u. P. H. ANDERSEN (2010b): Analgesic efficacy of intra-articular morphine in experimentally induced radiocarpal synovitis in horses. *Vet. Anaesth. Analg.* 37, 171-185

- LIVINGSTON, A. u. J. P. CHAMBERS (2000): The Physiology of Pain. In: Pain Management in Animals. WB Saunders, London, S. 9 - 20
- LIZARRAGA, I. u. J. CHAMBERS (2012): Use of analgesic drugs for pain management in sheep. New Zealand veterinary journal 60, 87-94
- LIZARRAGA, I. u. J. P. CHAMBERS (2006): Involvement of opioidergic and alpha(2)-adrenergic mechanisms in the central analgesic effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs in sheep. Res. Vet. Sci. 80, 194-200
- LÖSCHER, W. (2010): Pharmaka mit Wirkung auf das Zentralnervensystem. In: Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren. Enke Verlag, Stuttgart, S. 64-133
- LÖTSCH, J., J. DARIMONT, C. SKARKE, M. ZIMMERMANN, T. HUMMEL u. G. GEISSLINGER (2001): Effects of the opioid remifentanil on olfactory function in healthy volunteers. Life Sci. 69, 2279-2285
- LYNE, A. G. u. D. E. HOLLIS (1968): Skin of sheep - a comparison of body regions. Australian Journal of Biological Sciences 21, 499-&
- MAGNUSSON, B. M., W. J. PUGH u. M. S. ROBERTS (2004): Simple rules defining the potential of compounds for transdermal delivery or toxicity. Pharm. Res. 21, 1047-1054
- MAGNUSSON, B. M., K. A. WALTERS u. M. S. ROBERTS (2001): Veterinary drug delivery: potential for skin penetration enhancement. Adv. Drug Deliv. Rev. 50, 205-227
- MARQUASS, B., J. S. SOMERSON, P. HEPP, T. AIGNER, S. SCHWAN, A. BADER, C. JOSTEN, M. ZSCHARNACK u. R. M. SCHULZ (2010): A Novel MSC-Seeded Triphasic Construct for the Repair of Osteochondral Defects. J. Orthop. Res. 28, 1586-1599

- MARTINI, L., M. FINI, G. GIAVARESI u. R. GIARDINO (2001): Sheep model in orthopedic research: A literature review. *Comparative Med.* 51, 292-299
- MATHEWS, K. A. (2000): Nonsteroidal anti-inflammatory analgesics - Indications and contraindications for pain management in dogs and cats. *Vet. Clin. N. Am.-Small Anim. Pract.* 30, 783-+
- MAXWELL, L. K., S. M. THOMASY, N. SLOVIS u. C. KOLLIAS-BAKER (2003): Pharmacokinetics of fentanyl following intravenous and transdermal administration in horses. *Equine Vet. J.* 35, 484-490
- MILLS, P. C. u. S. E. CROSS (2006): Transdermal drug delivery: Basic principles for the veterinarian. *Vet. J.* 172, 218-233
- MOLONY, V. u. J. E. KENT (1997): Assessment of acute pain in farm animals using behavioral and physiological measurements. *J. Anim. Sci.* 75, 266-272
- MOLONY, V., J. E. KENT u. I. J. MCKENDRICK (2002): Validation of a method for assessment of an acute pain in lambs. *Appl. Anim. Behav. Sci.* 76, 215-238
- MONTEIRO-RIVIERE, N. A., D. G. BRISTOL, T. O. MANNING, R. A. ROGERS u. J. E. RIVIERE (1990): Interspecies and interregional analysis of the comparative histologic thickness and laser doppler blood-flow measurements at 5 cutaneous sites in 9 species. *J. Invest. Dermatol.* 95, 582-586
- MORTON, D. B. u. P. H. M. GRIFFITHS (1985): Guidelines on the recognition of pain, distress and discomfort in experimental animals and an hypothesis for assessment. *Vet. Rec.* 116, 431-436
- MUIR, W. W. (2009): Physiology and Pathophysiology of Pain. In: *Handbook of Veterinary Pain Management (Second Edition)*. Mosby, Saint Louis, S. 13-41

- MYBURGH, J. A., R. N. UPTON, C. GRANT u. A. MARTINEZ (2003): The effect of infusions of adrenaline, noradrenaline and dopamine on cerebral autoregulation under isoflurane anaesthesia in an ovine model. *Anaesth. Intensive Care* 31, 259-266
- NAYLOR, J. M., C. A. CATANZARRO u. D. S. KRONFELD (1984): Effects of dipyron on endotoxin-induced fever, central nervous depression and hypoglycemia in sheep. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 7, 233-238
- NEWMAN, E., A. S. TURNER u. J. D. WARK (1995): The potential of sheep for the study of osteopenia - current status and comparison with other animal models. *Bone* 16, S277-S284
- NOLAN, A. (2000): Pharmacology of analgesic drugs. In: *Pain Management in Animals*. WB Saunders, London, S. 21-52
- NOLAN, A., A. LIVINGSTON, R. MORRIS u. A. E. WATERMAN (1987a): Techniques for comparison of thermal and mechanical nociceptive stimuli in the sheep. *Journal of Pharmacological Methods* 17, 39-49
- NOLAN, A., A. LIVINGSTON u. A. E. WATERMAN (1987b): Investigation of the antinociceptive activity of buprenorphine in sheep. *Br. J. Pharmacol.* 92, 527-533
- NOLAN, A., A. E. WATERMAN u. A. LIVINGSTON (1988): The correlation of the thermal and mechanical antinociceptive activity of pethidine hydrochloride with plasma concentrations of the drug in sheep. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 11, 94-102
- NRC (2009): National Research Council - Recognition and alleviation of pain and distress in laboratory animals. National Academy Press Washington, DC
- NUNAMAKER, D. M. (1998): Experimental models of fracture repair. *Clin. Orthop. Rel. Res.* S56-S65

- O'SHAUGHNESSY, C. T. u. D. LODGE (1988): N-methyl-D-aspartate receptor-mediated increase in intracellular calcium is reduced by ketamine and phencyclidine. *Eur. J. Pharmacol.* 153, 201-209
- ODAGIRI, K., Y. MATSUZAWA u. Y. YOSHIKAWA (1995): Analysis of sexual-behaviour in rams (ovies aries). *Exp. Anim.* 44, 187-192
- OHAIR, K. C., K. T. DODD, Y. Y. PHILLIPS u. R. J. BEATTIE (1988): Cardiopulmonary effects of nalbuphine hydrochloride and butorphanol tartrate in sheep *Lab. Anim. Sci.* 38, 58-61
- ORSINI, J. A., P. J. MOATE, K. KUERSTEN, L. R. SOMA u. R. C. BOSTON (2006): Pharmacokinetics of fentanyl delivered transdermally in healthy adult horses - variability among horses and its clinical implications. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 29, 539-546
- OTTO, K. A. (1997): Animal pain behavior. *Dtsch. Tierarztl. Wochenschr.* 104, 46-48
- OTTO, K. A. (2001a): Pathophysiologische Mechanismen von Schmerz und Gewebeschädigung. In: *Schmerztherapie bei Klein-, Heim-, und Versuchstieren.* Parey, Berlin, S. 19-33
- OTTO, K. A. (2001b): Schmerzerkennung und Beurteilung der Schmerzintensität bei Tieren. In: *Schmerztherapie bei Klein-, Heim-, und Versuchstieren.* Parey, Berlin, S. 33-50
- OTTO, K. A. (2008): Intraoperative and postoperative pain assessment and analgesic treatment. *Tierarztl. Prax. Ausg. Kleintiere Heimtiere* 36, 12-18
- OTTO, K. A., K. H. S. STEINER, F. ZAILSKAS u. B. WIPPERMANN (2000): Comparison of the postoperative analgesic effects of buprenorphine and piritramide following experimental orthopaedic surgery in sheep. *J. Exp. Anim. Sci.* 41, 133-143

- OWENS, J. G., S. G. KAMERLING u. S. A. BARKER (1995): Pharmacokinetics of ketoprofen in healthy horses and horses with acute synovitis. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 18, 187-195
- PABLO, L. S. (1993): Epidural morphine in goats after hindlimb orthopedic surgery. *Vet. Surg.* 22, 307-310
- PADDLEFORD, R. R. (1999): Anesthetic Agents. In: *Manual of small animal anesthesia*. W.B. Saunders, Philadelphia, S. 31 - 77
- PANG, W. Y., B. EARLEY, T. SWEENEY u. M. A. CROWE (2006): Effect of carprofen administration during banding or burdizzo castration of bulls on plasma cortisol, in vitro interferon-gamma production, acute-phase proteins, feed intake, and growth. *J. Anim. Sci.* 84, 351-359
- PEARCE, A. I., R. G. RICHARDS, S. MILZ, E. SCHNEIDER u. S. G. PEARCE (2007): Animal models for implant biomaterial research in bone: A review. *Eur. Cells Mater.* 13, 1-10
- PEKCAN, Z. u. B. KOC (2010): The post-operative analgesic effects of epidurally administered morphine and transdermal fentanyl patch after ovariohysterectomy in dogs. *Vet. Anaesth. Analg.* 37, 557-565
- PENG, P. W. H. u. A. N. SANDLER (1999): A review of the use of fentanyl analgesia in the management of acute pain in adults. *Anesthesiology* 90, 576-599
- PETRENKO, A. B., T. YAMAKURA, A. BABA u. K. SHIMOJI (2003): The role of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in pain: A review. *Anesth. Analg.* 97, 1108-1116

- PETTIFER, G. R. u. G. HOSGOOD (2003): The effect of rectal temperature on perianesthetic serum concentrations of transdermally administered fentanyl in cats anesthetized with isoflurane. *Am. J. Vet. Res.* 64, 1557-1561
- PETTIFER, G. R. u. G. HOSGOOD (2004): The effect of inhalant anesthetic and body temperature on peri-anesthetic serum concentrations of transdermally administered fentanyl in dogs. *Vet. Anaesth. Analg.* 31, 109-120
- PIBAROT, P., J. DUPUIS, E. GRISNEAUX, S. CUVELLIEZ, J. PLANTE, G. BEAUREGARD, N. H. BONNEAU, J. BOUFFARD u. D. BLAIS (1997): Comparison of ketoprofen, oxymorphone hydrochloride, and butorphanol in the treatment of postoperative pain in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 211, 438-&
- PITMAN, I. H. u. S. J. ROSTAS (1981): Topical drug delivery to cattle and sheep. *J. Pharm. Sci.* 70, 1181-1194
- PRODDUTURI, S., N. SADRIEH, A. M. WOKOVICH, W. H. DOUB, B. J. WESTENBERGER u. L. BUHSE (2010): Transdermal Delivery of Fentanyl from Matrix and Reservoir Systems: Effect of Heat and Compromised Skin. *J. Pharm. Sci.* 99, 2357-2366
- QUEIROZ-CASTRO, P., C. EGGER, M. A. REDUA, B. W. ROHRBACH, S. COX u. T. DOHERTY (2006): Effects of ketamine and magnesium on the minimum alveolar concentration of isoflurane in goats. *Am. J. Vet. Res.* 67, 1962-1966
- RANGER, M., C. C. JOHNSTON u. K. J. S. ANAND (2007): Current controversies regarding pain assessment in neonates. *Semin. Perinatol.* 31, 283-288
- RASKE, T. G., S. PELKEY, A. E. WAGNER u. A. S. TURNER (2010): Effect of intravenous ketamine and lidocaine on isoflurane requirement in sheep undergoing orthopedic surgery. *Lab Anim.* 39, 76-79

- RATHGEBER, J. (2010): Physiologie und Pathophysiologie der Atmung. In: Grundlagen der Maschinellen Beatmung. Thieme Verlag, Stuttgart, S. 1 - 55
- REICHERT, J. C., D. R. EPARI, M. E. WULLSCHLEGER, S. SAIFZADEH, R. STECK, J. LIENAU, S. SOMMERVILLE, I. C. DICKINSON, M. A. SCHUTZ, G. N. DUDA u. D. W. HUTMACHER (2010): Establishment of a Preclinical Ovine Model for Tibial Segmental Bone Defect Repair by Applying Bone Tissue Engineering Strategies. *Tissue Eng. Part B-Rev.* 16, 93-104
- RIEBOLD, T. W. (2007): Ruminants. In: Lumb and Jones' veterinary anesthesia and analgesia. Blackwell Publishing, Iowa, USA, S. 731 - 746
- RITTNER, H. L. u. C. STEIN (2005): Involvement of cytokines, chemokines and adhesion molecules in opioid analgesia. *Eur. J. Pain* 9, 109-112
- RIVIERE, J. E. u. M. G. PAPICH (2001): Potential and problems of developing transdermal patches for veterinary applications. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 50, 175-203
- ROBERTS, M. S., S. E. CROSS u. M. A. PELLETT (2002): Skin Transport. In: *Dermatological and transdermal formulations*. Marcel Dekker, New York, S. 89 - 196
- ROBERTSON, S. A., P. M. TAYLOR, J. W. SEAR u. G. KEUHNEL (2005): Relationship between plasma concentrations and analgesia after intravenous fentanyl and disposition after other routes of administration in cats. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 28, 87-93
- ROBINSON, T. M., K. T. KRUSE-ELLIOTT, M. D. MARKEL, G. E. PLUHAR, K. MASSA u. D. E. BJORLING (1999): A comparison of transdermal fentanyl versus epidural morphine for analgesia in dogs undergoing major orthopedic surgery. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 35, 95-100

- ROHNER, K. u. D. DEMUTH (1994): Adverse drug-reactions. Schweiz. Arch. Tierheilkd. 136, 309-312
- ROSSELAND, L. A. (2005): No evidence for analgesic effect of intra-articular morphine after knee arthroscopy: A qualitative systematic review. Region. Anesth. Pain Med. 30, 83-98
- RUSSELL, N. J. W., H. G. SCHAIBLE u. R. F. SCHMIDT (1987): Opiates inhibit the discharges of fine afferent units from inflamed knee-joint of the cat. Neurosci. Lett. 76, 107-112
- SAMMARCO, J. L., M. G. CONZEMIUS, S. Z. PERKOWSKI, M. J. WEINSTEIN, T. P. GREGOR u. G. K. SMITH (1996): Postoperative analgesia for stifle surgery: A comparison of intra-articular bupivacaine, morphine, or saline. Vet. Surg. 25, 59-69
- SANCHEZ, L. C., S. A. ROBERTSON, L. K. MAXWELL, K. ZIENTEK u. C. COLE (2007): Effect of fentanyl on visceral and somatic nociception in conscious horses. J. Vet. Intern. Med. 21, 1067-1075
- SANFORD, J., R. EWBANK, V. MOLONY, W. D. TAVERNOR u. O. UVAROV (1986): Guidelines for the recognition and assessment of pain in animals. Vet. Rec. 118, 334-338
- SANTOS, L. C. P., A. N. DE MORAES u. M. E. SAITO (2009): Effects of intraarticular ropivacaine and morphine on lipopolysaccharide-induced synovitis in horses. Vet. Anaesth. Analg. 36, 280-286
- SAWE, J., L. KAGER, J. O. S. ENG u. A. RANE (1985): Oral morphine in cancer-patients - in vivo kinetics and invitro hepatic glucuronidation. Br. J. Clin. Pharmacol. 19, 495-501

- SCHÄFER, M. (2009): Pathophysiologie des Schmerzes. In: Schmerztherapie bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, S. 2-17
- SCHINHAN, M., M. GRUBER, P. VAVKEN, R. DOROTKA, L. SAMOUH, C. CHIARI, R. GRUEBL-BARABAS u. S. NEHRER (2012): Critical-size defect induces unicompartamental osteoarthritis in a stable ovine knee. *J. Orthop. Res.* 30, 214-220
- SCHMID, R. L., A. N. SANDLER u. J. KATZ (1999): Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. *Pain* 82, 111-125
- SCHOON, H.-A., C. ELLENBERGER u. A. D. GRUBER (2011): Kreislaufstörungen. In: Allgemeine Pathologie für die Tiermedizin. Enke Verlag, Stuttgart, S. 140 - 179
- SCOTT, P. R. (2010a): Anaesthesia. In: Sheep Medicine. Manson Publishing Ltd, London, S. 315-320
- SCOTT, P. R. (2010b): Musculoskeletal System. In: Sheep Medicine. Manson Publishing Ltd, London, S. 199 - 231
- SHAFFORD, H. L., P. W. HELLYER u. A. S. TURNER (2004): Intra-articular lidocaine plus bupivacaine in sheep undergoing stifle arthrotomy. *Vet. Anaesth. Analg.* 31, 20-26
- SHEEHY, J. G., P. W. HELLYER, G. E. SAMMONDS, K. R. MAMA, B. E. POWERS, D. A. HENDRICKSON u. K. R. MAGNUSSON (2001): Evaluation of opioid receptors in synovial membranes of horses. *Am. J. Vet. Res.* 62, 1408-1412
- SHEPHERD, D. E. T. u. B. B. SEEDHOM (1999): Thickness of human articular cartilage in joints of the lower limb. *Ann. Rheum. Dis.* 58, 27-34

- SLINGSBY, L. S. u. A. E. WATERMAN-PEARSON (1998): Comparison of pethidine, buprenorphine and ketoprofen for postoperative analgesia after ovariohysterectomy in the cat. *Vet. Rec.* 143, 185-189
- SMITH, M. C. u. D. M. SHERMAN (2009): Anesthesia. In: *Goat Medicine*. Wiley-Blackwell, Iowa, USA, S. 709 - 722
- SOTOCINAL, S. G., R. E. SORGE, A. ZALOUM, A. H. TUTTLE, L. J. MARTIN, J. S. WIESKOPF, J. C. S. MAPPLEBECK, P. WEI, S. ZHAN, S. R. ZHANG, J. J. MCDUGALL, O. D. KING u. J. S. MOGIL (2011): The Rat Grimace Scale: A partially automated method for quantifying pain in the laboratory rat via facial expressions. *Mol. Pain* 7, 55-&
- STASIAK, K. L., D. MAUL, E. FRENCH, P. W. HELLYER u. S. VANDEWOUDE (2003): Species-specific assessment of pain in laboratory animals. *Contemp. Top. Lab. Anim. Sci.* 42, 13-20
- STEFFEY, E. P. (1983): Concepts of General Anesthesia and Assessment of Adequacy of Anesthesia for Animal Surgery. In: *Animal Pain*. American Physiological Society, Bethesda, S. 133 - 150
- STEIN, C. (1995): Mechanisms of disease - the control of pain in peripheral tissue by opioids. *N. Engl. J. Med.* 332, 1685-1690
- STEIN, C. (2006): Intra-articular morphine for inflammatory pain. *Region. Anesth. Pain Med.* 31, 496-497
- STEINER, B., A. KAMM u. R. BETTSCHART-WOLFENBERGER (2003): Influences of carprofen and the experience of the surgeon on post-castration pain in lambs and young sheep. *Vet. Anaesth. Analg.* 30, 92 - 93

- STUBHAUG, A., H. BREIVIK, P. K. EIDE, M. KREUNEN u. A. FOSS (1997): Mapping of punctuate hyperalgesia around a surgical incision demonstrates that ketamine is a powerful suppressor of central sensitization to pain following surgery. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 41, 1124-1132
- TACKE, S., J. HENKE u. W. ERHARDT (2008): Schmerztherapie mit Metamizol. Literaturübersicht und eigene klinische Erfahrungen. *Tierarztl. Prax. Ausg. Kleintiere Heimtiere* 36, 19-25
- TANYILDIZI, S. u. T. BOZKURT (2003): Effects of acetylsalicylic acid and metamizol on hyaluronidase activity and sperm characteristics in rams. *Anim. Reprod. Sci.* 76, 195-204
- TAYLOR, P., M. YOUNG, L. HOPKINS u. I. R. MCFADYEN (1972): Ketamine anesthesia in pregnant sheep. *Vet. Rec.* 90, 35-&
- TAYLOR, P. M. u. C. M. WALSH (2003): Does buprenorphine premedication affect the action of fentanyl during surgery in dogs? *Vet. Anaesth. Analg.* 30, 55
- TAYLOR, W. R., R. M. EHRIG, M. O. HELLER, H. SCHELL, P. SEEBECK u. G. N. DUDA (2006): Tibio-femoral joint contact forces in sheep. *Journal of Biomechanics* 39, 791-798
- TAYLOR, W. R., M. O. HELLER, G. BERGMANN u. G. N. DUDA (2004): Tibio-femoral loading during human gait and stair climbing. *J. Orthop. Res.* 22, 625-632
- THIEL, H. u. N. ROEWER (2009a): Analgetika. In: *Anästhesiologische Pharmakotherapie*. Thieme Verlag, Stuttgart, S. 159-198
- THIEL, H. u. N. ROEWER (2009b): Anästhetika, Hypnotika und Sedativa. In: *Anästhesiologische Pharmakotherapie*. Thieme Verlag, Stuttgart, S. 79 - 158

- THIEL, H. u. N. ROEWER (2009c): Grundlagen der Pharmakologie. In: Anästhesiologische Pharmakotherapie. Thieme Verlag, Stuttgart, S. 3 - 69
- THOMASY, S. M., N. SLOVIS, L. K. MAXWELL u. C. KOLLIAS-BAKER (2004): Transdermal fentanyl combined with nonsteroidal anti-inflammatory drugs for analgesia in horses. *J. Vet. Intern. Med.* 18, 550-554
- THORNTON, P. D. u. A. E. WATERMAN-PEARSON (1999): Quantification of the pain and distress responses to castration in young lambs. *Res. Vet. Sci.* 66, 107-118
- THURMON, J. C., A. KUMAR u. R. P. LINK (1973): Evaluation of ketamine hydrochloride as an anesthetic in sheep. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 162, 293-297
- TORTORICI, V., E. VASQUEZ u. H. VANEGAS (1996): Naloxone partial reversal of the antinociception produced by dipyron microinjected into the periaqueductal gray of rats. Possible involvement of medullary off- and on-cells. *Brain Res.* 725, 106-110
- TOTH, J. M., M. WANG, B. T. ESTES, J. L. SCIFERT, H. B. SEIM u. A. S. TURNER (2006): Polyetheretherketone as a biomaterial for spinal applications. *Biomaterials* 27, 324-334
- TULAMO, R. M., M. RAEKALLIO, P. TAYLOR, C. B. JOHNSON u. M. SALONEN (1996): Intra-articular morphine and saline injections induce release of large molecular weight proteoglycans into equine synovial fluid. *J. Vet. Med. Ser. A-Zent.bl. Vet. Med. Reihe A-Physiol. Pathol. Clin. Med.* 43, 147-153
- TURNER, A. S. (2002): The sheep as a model for osteoporosis in humans. *Vet. J.* 163, 232-239
- TURNER, A. S. (2007): Experiences with sheep surgery: Strengths and as an animal model for shoulder shortcomings. *J. Shoulder Elbow Surg.* 16, 158S-163S

- UNGEMACH, F. R. (2010): Pharmaka zur Beeinflussung von Entzündungen. In: Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren. Enke Verlag, Stuttgart, S. 389-439
- UNGERFELD, R., M. A. RAMOS u. R. MOLLER (2006): Role of the vomeronasal organ on ram's courtship and mating behaviour, and on mate choice among oestrous ewes. *Appl. Anim. Behav. Sci.* 99, 248-252
- UPTON, R. N., G. L. LUDBROOK, A. M. MARTINEZ, C. GRANT u. R. W. MILNE (2003): Cerebral and lung kinetics of morphine in conscious sheep after short intravenous infusions. *Br. J. Anaesth.* 90, 750-758
- VALVERDE, A. u. T. J. DOHERTY (2008): Anesthesia and Analgesia of Ruminants. In: Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals. Elsevier, Acad. Press, Amsterdam, S. 386 - 411
- VAN LOON, J., J. C. DE GRAUW, M. VAN DIERENDONCK, J. J. L'AMI, W. BACK u. P. R. VAN WEEREN (2010): Intra-articular opioid analgesia is effective in reducing pain and inflammation in an equine LPS induced synovitis model. *Equine Vet. J.* 42, 412-419
- VANE, J. R. u. R. M. BOTTING (1998): Anti-inflammatory drugs and their mechanism of action. *Inflamm. Res.* 47, S78-S87
- VERCRUYSSSE, J., P. DEPREZ, D. EVERAERT, F. BASSISSI u. M. ALVINERIE (2008): Breed differences in the pharmacokinetics of ivermectin administered subcutaneously to Holstein and Belgian Blue calves. *Vet. Parasitol.* 152, 136-140
- VESELIS, R. A., R. A. REINSEL, V. A. FESHCHENKO, M. WRONSKI, A. DNISTRAN, S. DUTCHER u. R. WILSON (1994): Impaired memory and behavioural performance with fentanyl at low plasma-konzentrationen. *Anesth. Analg.* 79, 952-960

- VOLMERT, C. (1998): Vergleichende Untersuchungen zur postoperativen Analgesie nach epiduraler und intramuskulärer Injektion von Buprenorphin bei Schafen nach orthopädischen Eingriffen an der Hintergliedmaße. Hannover, Tierärztliche Hochschule, Inaugural-Dissertation.
- WAGNER, A. E., J. A. WALTON, P. W. HELLYER, J. S. GAYNOR u. K. R. MAMA (2002): Use of low doses of ketamine administered by constant rate infusion as an adjunct for postoperative analgesia in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 221, 72-75
- WATERMAN, A. E. u. A. LIVINGSTON (1978a): Distribution and metabolism of ketamine in sheep. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 1, 141-148
- WATERMAN, A. E. u. A. LIVINGSTON (1978b): Some physiological effects of ketamine in sheep. *Res. Vet. Sci.* 25, 225-233
- WATERMAN, A. E., A. LIVINGSTON u. A. AMIN (1990): The antinociceptive activity and respiratory effects of fentanyl in sheep. *J. Assoc. Vet. Anaesth.* 17, 20-23
- WATERMAN, A. E., A. LIVINGSTON u. A. AMIN (1991a): Analgesic activity and respiratory effects of butorphanol in sheep. *Res. Vet. Sci.* 51, 19-23
- WATERMAN, A. E., A. LIVINGSTON u. A. AMIN (1991b): Further-studies on the antinociceptive activity and respiratory effects of buprenorphine in sheep. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 14, 230-234
- WEGENER, B., F. M. SCHRIMPF, P. BERGSCHMIDT, M. F. PIETSCHMANN, S. UTZSCHNEIDER, S. MILZ, V. JANSSON u. P. E. MULLER (2010): Cartilage regeneration by bone marrow cells-seeded scaffolds. *J. Biomed. Mater. Res. Part A* 95A, 735-740

- WELCH, J. A., J. S. WOHL u. J. C. WRIGHT (2002): Evaluation of postoperative respiratory function by serial blood gas analysis in dogs treated with transdermal fentanyl. *J. Vet. Emerg. Crit. Care* 12, 81-87
- WELSH, E. M., G. GETTINBY u. A. NOLAN (1993): Comparison of a visual analog scale and a numeral rating scale for assessment of lameness, using sheep as a model. *Am. J. Vet. Res.* 54, 976-983
- WILKE, H. J., A. KETTLER, K. H. WENGER u. L. E. CLAES (1997): Anatomy of the sheep spine and its comparison to the human spine. *Anat. Rec.* 247, 542-555
- WILLER, J. C., T. DEBROUCKER, B. BUSSEL, A. ROBYBRAMI u. J. M. HARREWYN (1989): Central analgesic effect of ketoprofen in humans: electrophysiological evidence for a supraspinal mechanism in a double-blind an cross-over study. *Pain* 38, 1-7
- WOLFENSOHN, S. u. M. LLOYD (2003a): The larger domestic species. In: *Laboratory Animal - Management and Welfare*. Blackwell Publishing, Oxford, UK, S. 326-364
- WOLFENSOHN, S. u. M. LLOYD (2003b): Management of pain, suffering, distress and lasting harm. In: *Laboratory Animal - Management and Welfare*. Blackwell Publishing, Oxford, UK, S. 138 - 149
- WOOLF, C. J. (1989): Recent advances in the patho-physiology of acute pain. *Br. J. Anaesth.* 63, 139-146
- WOOLF, C. J. (1991): Generation of acute pain - central mechanisms. *Br. Med. Bull.* 47, 523-533

---

WOOLF, C. J. u. S. W. N. THOMPSON (1991): The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation - implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain* 44, 293-299

WRIGHT, M. (1982): Pharmacologic effects of ketamine and its use in veterinary medicine *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 180, 1462-1471

ZSCHARNACK, M., P. HEPP, R. RICHTER, T. AIGNER, R. SCHULZ, J. SOMERSON, C. JOSTEN, A. BADER u. B. MARQUASS (2010): Repair of Chronic Osteochondral Defects Using Predifferentiated Mesenchymal Stem Cells in an Ovine Model. *Am. J. Sports Med.* 38, 1857-1869

## 8 TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 1	Vergleichende Zusammenfassung der Ähnlichkeiten zwischen tierischem und menschlichem Knochen (PEARCE et al. 2007).....	4
Tab. 2	Schmerzskala der CSU (STASIAK et al. 2003).....	14
Tab. 3	Beurteilung des Verhaltens (OTTO et al. 2000).....	15
Tab. 4	Beurteilung der Lahmheit (OTTO et al. 2000).....	15
Tab. 5	Lahmheitsscore nach KALER et al. (2009).....	16
Tab. 6	Experimentelle Studien zur Wirksamkeit von Opioiden beim Schaf.....	21
Tab. 7	Klinische Studien zur Wirksamkeit von Opioiden beim Schaf.....	22
Tab. 8	Verwendete Medikamente zur Analgesie.....	39
Tab. 9	Applikation Fentanylpflaster.....	40
Tab. 10	Zeitlicher Ablauf am OP-Tag.....	41
Tab. 11	Intraoperative Dokumentation.....	46
Tab. 12	Bewertungstabelle postoperative Analgesie (Pain Score).....	48
Tab. 13	Zeitlicher Ablauf von Pain Score und Blutproben in Gruppe KF.....	49
Tab. 14	MAD-Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung während intraoperativer Messzeitpunkte im Vergleich.....	52
Tab. 15	Paarweiser Vergleich MAD.....	53
Tab. 16	Herzfrequenzmittelwerte $\pm$ Standardabweichung während intraoperativer Messzeitpunkte im Vergleich.....	55
Tab. 17	Ergebnisse der Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung der Pain Scores.....	57
Tab. 18	Ergebnisse der Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung der Lahmheitsscores.....	59

## 9 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1	Stufen der Schmerzwahrnehmung (MUIR 2009).....	6
Abb. 2	An der Schmerzverarbeitung beteiligte Gehirnregionen (Muir, 2009).....	8
Abb. 3	Sensibilität und Schmerzempfindung im Inneren des menschlichen Kniegelenks; koronarer (A) und sagittaler (B) Schnitt (DYE et al. 1998).....	10
Abb. 4	Einteilung der Analgetika (TACKE et al. 2008).....	23
Abb. 5	Applikation Fentanylpflaster.....	40
Abb. 6	Arterieller Zugang; die direkte invasive Blutdruckmessung erlaubte eine kontinuierliche und genaue Messung des Blutdrucks und der Herzfrequenz während der Operation.....	45
Abb. 7	MAD-Mittelwerte (mmHg) mit Standardabweichung während intraoperativer Messzeitpunkte im Balkendiagramm.....	54
Abb. 8	Herzfrequenzmittelwerte (1/min) mit Standardabweichung während intraoperativer Messzeitpunkte im Balkendiagramm.....	56
Abb. 9	Ergebnisse der Mittelwerte der Pain Scores mit Standardabweichung im Balkendiagramm.....	57
Abb. 10	Pain Score in Gruppe KM sechs Stunden postoperativ.....	58
Abb. 11	Ergebnisse der Mittelwerte der Lahmheitsscores mit Standardabweichung im Balkendiagramm.....	60
Abb. 12	Plasmaspiegel mit 95%-Konfidenzintervall.....	62
Abb. 13	Flehmen bei einem Tier aus Gruppe KF (ca. 26h post OP - Fentanylkonz. 1,20µg/l).....	63
Abb. 14	Kreisförmige Spuren in der Einstreu deuten auf ein „Im Kreis laufen“ bei einem Tier aus Gruppe KF (ca. 24h post OP - Fentanylkonz. 2,25µg/l).....	64
Abb. 15	Sediertes Schaf aus Gruppe KF mit dunkelrosa gefärbter Nase (ca. 5h post OP - Fentanylkonz. bei OP-Beginn 1,47 µg/l).....	65

## 10 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	Abbildung
Abs.	Absatz
ADH	antidiuretisches Hormon
AMG	Arzneimittelgesetz
ARAS	aufsteigendes retikuläres aktivierendes System
BD	Blutdruck
CO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxid
COX	Cyclooxygenase
CSU	Colorado State University
d	Tag
DTI	Dauertropfinfusion
EMA	European Medicines Agency
ETCO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> -Partialdruck in der Ausatemluft
GV-SOLAS	Gesellschaft für Versuchstierkunde
h	Stunde
HF	Herzfrequenz
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
IPPV	intermittierend positive Druckbeatmung
ITIS	Initiative Tiermedizinische Schmerztherapie
KF	Ketoprofen/Fentanyl
kg	Kilogramm
KGW	Körpergewicht
KK	Ketoprofen
KM	Ketoprofen/Morphin
Konz.	Konzentration
Lig.	Ligamentum
m	Meter
M.	Musculus
MAC	minimale alveoläre Konzentration
MAD	mittlerer arterieller Blutdruck
mg	Milligramm
min	Minute
mm	Millimeter

---

mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
µg	Mikrogramm
N.	Nervus
NaCl	Natrium-Chlorid
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
Nr.	Nummer
NRS	Numeral Rating Scale
NS	nozizeptiv spezifisch
NSAID	nichsteroidale Antiphlogistika
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
OP	Operation
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
p.o.	per os
pg	Pikogramm
s.c.	subkutan
SIMV	synchronisiert intermittierende Beatmung
SpO <sub>2</sub> %	arterielle Sauerstoffsättigung
STH	Somatotropes Hormon
Tab.	Tabelle
tägl.	täglich
TierSchG	Tierschutzgesetz
Trpf.	Tropfen
TVT	Tierärztliche Vereinigung für Tierschutz
V.	Vena
Vol-%	Volumenprozent
WDR	wide dynamic range
WHO	World Health Organisation
ZNS	Zentrales Nervensystem

## 11 DANKSAGUNG

Mein erster Dank geht an Frau Prof. Heidrun Potschka für die Übernahme der Arbeit an der Tierärztlichen Fakultät der Ludwigs-Maximilians-Universität München, für die Wissenschaftliche Betreuung und die konstruktive Kritik.

Frau PD Dr. Christine Baumgartner möchte ich herzlich für die Überlassung des Themas danken, sowie für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes im Zentrum für Präklinische Forschung der Technischen Universität München. Die wissenschaftliche Begleitung und Unterstützung, das in mich gesetzte Vertrauen und der unerschütterliche Glauben an einen erfolgreichen Abschluss der Studie haben mir sehr geholfen.

Ein besonders lieber Dank geht an Frau Dr. Anne von Thaden, für Ihre fachliche Unterstützung bei der Versuchsdurchführung, Ihre geduldige Anleitung, Ihren Optimismus und die vielen, vielen Gespräche. Neben der exzellenten Betreuung möchte ich Ihr auch für die sorgfältige Durchsicht des Manuskripts danken.

Herrn Dr. Tibor Schuster und Herrn Bernhard Haller vom Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie der Technischen Universität München möchte ich für die sehr geduldige statistische Beratung und die statistische Auswertung des Datenmaterials danken.

Den Tierarzhelferinnen Steffi, Nicole und Vanessa sowie den Tierpflegern und OP-Schwestern des Zentrums für Präklinische Forschung danke ich herzlich für Ihre Hilfsbereitschaft und die tolle Zusammenarbeit während des Projektes.

Zuletzt möchte ich mich bei meinen Freunden und meiner Familie bedanken, insbesondere bei meiner Schwester Sonnja, die mich während der gesamten Studien- und Promotionszeit unterstützt hat, und natürlich bei Mathias, dem Menschen, der mir jeden Tag zur Seite steht und mir Mut macht.