



Daphna Emanuel (Autor)

Einfluss der Opiode Levomethadon, Buprenorphin und Butorphanol auf den intra- und postoperativen Schmerz bei Pferden mit Backenzahnextraktion

Wissenschaftliche Reihe
der Klinik für Pferde

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



Daphna Emanuel

**Einfluss der Opiode Levomethadon, Buprenorphin
und Butorphanol auf den intra- und postoperativen
Schmerz bei Pferden mit Backenzahnextraktion**



STIFTUNG TIERÄRZTLICHE HOCHSCHULE HANNOVER

53

 Cuvillier Verlag Göttingen
Internationaler wissenschaftlicher Fachverlag

<https://cuvillier.de/de/shop/publications/8550>

Copyright:

Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen,
Germany

Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: info@cuvillier.de, Website: <https://cuvillier.de>

1 Einleitung

Der Schutz der Tiere vor Schmerzen und Leiden wird durch den Gesetzgeber nicht nur durch das Tierschutzgesetz (TierSchG) gewürdigt, sondern auch im Grundgesetz (GG) verankert. Gemäß § 20a GG "schützt der Staat auch in Verantwortung der künftigen Generationen die natürlichen Lebensgrundlagen und die Tiere im Rahmen der verfassungsmäßigen Ordnung durch die Gesetzgebung und nach Maßgabe von Gesetz und Recht durch die vollziehende Gewalt und die Rechtsprechung" (1). Die Würdigung des Schutzes der Tiere vor Schmerzen und Leiden im Gesetz ist nicht immer eine Selbstverständlichkeit gewesen. Im Jahr 1933 wurde in Deutschland mit dem Inkrafttreten des Reichstierschutzgesetzes Tierquälerei erstmals unter Strafe gestellt. Anzumerken ist, dass die Aufwertung des Tierschutzes durch das Novum des Reichstierschutzgesetzes einherging mit der Abwertung von bestimmten Menschen gemäß der nationalsozialistischen Weltanschauung (2). Erst im Jahr 2002 kam es zu einer Verankerung des Tierschutzes als Staatsziel im deutschen GG (3).

Wissenschaftliche Untersuchungen über die Pathophysiologie des Schmerzes führten zu einer Reform der Schmerztherapie (4). So führt die periphere und zentrale Sensibilisierung des Nervensystems zu einer Veränderung der sensorischen Impulsverarbeitung und folglich zu einer Verstärkung des Schmerzerlebnisses (5). Eine präventive Analgesie mit dem Ziel einer Schmerzprophylaxe durch Beginn der Analgetikatherapie vor dem operativen Eingriff, kann das Ausmaß der Sensibilisierung verringern und den zu erwartenden Schmerzgrad reduzieren (6,7). Ein perioperatives, multimodales analgetisches Management ist von großer Bedeutung, um in die verschiedenen Mechanismen der Schmerzentstehung einzugreifen. Es führt intra- und postoperativ zu einer effizienteren Analgesie (8). Eine effektive Schmerzprävention ist nicht zuletzt essenziell im Rahmen der ethisch-moralischen Verpflichtung des Schutzes der Tiere vor Schmerzen im Sinne des Gesetzes. Zudem kann die Rekonvaleszenzphase des Patienten durch die Anwesenheit von Schmerzen erheblich verlängert werden. So kann eine endokrine Stressantwort mit gesteigerten Cortisolwerten verursacht durch Schmerzen zu einer verminderten Immunantwort führen (9,10). Hohe Stresslevel können zum Beispiel die Dauer und Qualität der

Wundheilung negativ beeinflussen. Eine Optimierung des Schmerzmanagements kann diesen Vorgang positiv beeinflussen (11,12).

Bei Tieren ist im Gegensatz zu Menschen ein weiterer Aspekt von Relevanz: trotz stetiger Fortschritte im Verständnis der Schmerzphysiologie und diverser Studien mit dem Ziel objektive Modelle zur Erkennung und Quantifizierung von Schmerzen bei Pferden zu entwickeln, stellt die Schmerzerkennung weiterhin eine Herausforderung dar (13–15). Gerade zahnassoziierte Schmerzen sind letztendlich nicht zufriedenstellend mit den bereits vorhandenen Schmerzscores zu erfassen (16).

Das analgetische Management bei Pferden erfordert demnach weitere wissenschaftlich fundierte Optimierungen im Bereich der Schmerzerkennung, ebenso aber auch Forschung hinsichtlich der Wahl geeigneter Analgetika in Bezug auf den vorliegenden Schmerztyp.

Während der Sedierung bei Zahnextraktionen ist Butorphanol das am häufigsten verwendete Opioid. In Kombination mit Detomidin als α -2 adrenergen Agonisten wird es in vielen Standardprotokollen von Kliniken und Praxen angewandt. Das Ziel der folgenden Arbeit war es, alternative Analgesieprotokolle mit Levomethadon und Buprenorphin mit dem derzeitigen Standardprotokoll mit Butorphanol bei Pferden mit Backenzahnextraktionen zu vergleichen.

Dabei wurde der Einfluss der drei Opiode auf die intraoperative Sedierungsqualität mittels eines Scores erfasst. Zudem wurde der Einfluss der Opiode auf das intra- und postoperative Schmerzniveau der Pferde mittels Schmerzscore und Bestimmung des Serumcortisols verglichen.

Die Ergebnisse der Studie sollen als Grundlage für eine Optimierung der Analgesie während der Sedierung bei Zahnextraktionen dienen.

Die Hypothese in dieser Arbeit war, dass sich Levomethadon und Buprenorphin aufgrund ihrer Wirkdauer und spezifischer Rezeptoraffinitäten, besser für die Analgesie von somatischen Schmerzen, wie sie bei Zahnerkrankungen und Extraktionen ausgelöst werden, eignen als Butorphanol.

2 Literaturübersicht

2.1 Schmerz

2.1.1 Definition

Die „*International Association for the Study of Pain*“ (IASP) definiert Schmerz für den Menschen als ein unangenehmes, sensorisches und emotionales Erlebnis, welches mit einem akuten oder potentiellen Gewebeschaden in Verbindung steht (17). Schmerz führt zu Verhaltens-, sowie physiologischen Veränderungen, um den Schaden zu reduzieren oder zu vermeiden, die Wahrscheinlichkeit des Wiederauftretens des Schadens zu verringern und die Erholung zu fördern (18). Diese Definition wird sinngemäß für das Säugetier übernommen.

2.1.2 Viszerale und somatische Schmerzen

Bei viszeralem Schmerz liegt die Lokalisation der Nozizeptoren in den inneren Organen, wie zum Beispiel Magen, Darm, Niere und Harnblase. Ursächlich können Dehnungsreize der glatten Muskulatur, verursacht durch Obstipationen oder Umfangsvermehrungen sein. Auch Ischämie, Entzündungen, oder Zug am Mesenterium rufen viszerale Schmerzen hervor (19).

Schmerzen aus den übrigen Körperregionen werden als somatische Schmerzen klassifiziert und in Oberflächen- und Tiefenschmerz differenziert. Oberflächliche, somatische Schmerzen (Haut, Schleimhaut) haben einen stechenden, brennenden Schmerzcharakter (20). Die Schmerzen können meistens gut lokalisiert werden. Sie sind zudem auf einen definierten Bereich eingrenzbar. Im orofazialen Bereich ist mukogingivaler Schmerz ein Beispiel für oberflächliche somatische Schmerzen. Ursachen für mukogingivale Schmerzen bei Menschen können unter anderem Verbrennungen, Gingivitiden, Herpesinfektionen oder chronisch rezidivierende Aphten sein (21). Tiefe somatische Schmerzen haben ihren Ursprung zum Beispiel in Muskeln, Sehnen, Knochen, Bindegewebe oder Gelenken. Der Charakter tiefer somatischer Schmerzen wird als „dumpf“ beschrieben. Sie sind häufig nicht präzise

lokalisierbar, da sie in die Umgebung ausstrahlen können (20,21). Tiefe somatische Schmerzen im orofazialen Bereich sind zum Beispiel Pulpaschmerzen, Kiefergelenkschmerzen, sowie Schmerzen desmodontaler Genese, also ausgehend vom Ligamentum periodontale (21).

2.1.3 Akuter und chronischer Schmerz

Schmerzen werden nach ihrer Dauer in die Stadien akut und chronisch eingeteilt. Obwohl der genaue Zeitpunkt, wann akuter Schmerz in ein chronisches Geschehen übergeht, nicht immer eindeutig definiert ist, gibt es Faktoren, welche typisch für das ein oder andere Stadium sind.

Akuter Schmerz ist die Antwort auf einen Gewebeschaden, welcher für gewöhnlich innerhalb von Tagen oder Wochen heilt. Er dient im Wesentlichen dem Zweck, bei dem Individuum eine Verhaltensänderung herbeizuführen, um die Entstehung weiterer Schäden zu vermeiden und somit die Heilung durch Schonung zu fördern (22,23).

Chronischer Schmerz hält lange Zeit nach dem Gewebeschaden an. Dieser Schmerz führt zu Veränderungen des peripheren und zentralen Nervensystems, wie Veränderungen an Membranproteinen, Neurotransmittern, Neuromodulatoren und synaptischen Verbindungen. Die Schmerzwahrnehmung verändert sich, was zu gesteigerter Sensitivität gegenüber schädlichen (Hyperalgesie) und unschädlichen (Allodynie) Stimuli führt (24). Außerdem kommt es zur Sensibilisierung, also einer gesteigerten Antwort der nozizeptiven Neuronen auf einen normalen Reiz und/oder zur Rekrutierung einer Antwort auf einen normalerweise unterschwelligen Reiz (Sensibilisierung) (25). Zahlreiche biochemische und phänotypische Veränderungen im Nervensystem führen zu metabolischen und immunologischen Störungen. Der chronische Schmerz erfüllt im Vergleich zum akuten Schmerz nicht den Zweck der Warnung und Anpassung. Er hat keine protektive Funktion (25).

2.1.4 Periphere und zentrale Sensibilisierung (wind up Phänomen)

2.1.4.1 Periphere Sensibilisierung

Gewebeverletzungen und entzündliche Prozesse können zu überschießenden Antworten auf noxische Stimuli (Hyperalgesie), sowie zu einer Schmerzempfindung bei normalerweise nicht schmerzhaften Reizen (Allodynie) führen (26). Verursacht wird diese periphere Sensibilisierung dadurch, dass es zu einer Akkumulation von Bestandteilen aus dem beschädigten Gewebe in die extrazelluläre Umgebung sowie der Freisetzung sensibilisierender Substanzen durch Entzündungszellen, wie neutrophile Granulozyten, Mastzellen, Makrophagen und Lymphozyten kommt (27). Zerstörte und entzündete Gewebe regen die Freisetzung von Enzymen wie Proteasen und Cyclooxygenase-2 (COX-2) an. Die inflammatorischen Zellen wiederum setzen verschiedene chemische Mediatoren frei. Die neuroaktiven und inflammatorischen Substanzen führen synergistisch zu einer Sensibilisierung der primären afferenten Neuronen in Bezug auf mechanische, thermische und chemische Stimuli, sodass es schon bei nicht-noxischen Stimuli zu einer Schmerzantwort kommt und die „*high-threshold*“ Neuronen nun als „*low-threshold*“ Neuronen fungieren (7).

2.1.4.2 Zentrale Sensibilisierung und Wind-up-Phänomen

Periphere Nervenläsionen und langanhaltende Entzündungen können dazu führen, dass sich aus einer temporären, peripheren Sensibilisierung eine zentrale Sensibilisierung entwickelt (28).

Die IASP definiert die zentrale Sensibilisierung als eine verstärkte Antwort der nozizeptiven Neuronen im ZNS auf deren normalen afferenten Input.

Ein wiederholter oder anhaltender Einstrom von Schmerzsignalen führt zu einer gesteigerten Erregbarkeit sekundärer Neurone. Es kommt zu einer gesteigerten Aktivität der Neuronen des Dorsalhornes des Rückenmarks auf die zeitliche Summation der C - Faser Stimulationen, welche als Wind-up-Phänomen bezeichnet und als einer der Impulse für die zentrale Sensibilisierung betrachtet wird (5,29). In der Folge reagiert das Neuron mit erhöhter Depolarisationsfrequenz, wodurch auch nicht

schmerzhafte Reize als schmerzhaft empfunden werden (Allodynie) (26). Bei der zentralen Sensibilisierung spielen gesteigerte exzitatorische, synaptische Antworten und die Unterdrückung inhibitorischer Antworten eine wesentliche Rolle. Durch wiederholte Stimuli, welche die peripheren Nozizeptoren aktivieren, kommt es zu einer Freisetzung verschiedener Neuromodulatoren und zur Aktivierung exzitatorischer glutamaterger Rezeptoren.

Kommt es zu einer verstärkten Freisetzung von Glutamat, einem der wichtigsten exzitatorischen Neurotransmitter, sowie Substanz P und Neurokinin A aus stimulierenden Afferenzen, wird der N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA)-Rezeptor aktiviert. Das Glutamat bindet zunächst an die α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-Propionsäure- (AMPA)- und folglich an die NMDA-Rezeptoren. Über diese erfolgt ein vermehrter Kationeneinstrom und damit eine erhöhte Erregbarkeit der Hinterhornneurone (30,31).

Normalerweise kommt es im NMDA-Rezeptor durch die sich im Kanal befindlichen Magnesium Ionen (Mg^{2+}) zu einer spannungsabhängigen Blockade des Ionenkanals (30). Unter dem Einfluss von Proteinkinase C kann eine Reduzierung der Mg^{2+} assoziierten Blockade des Ionenkanals herbeigeführt werden, und es kommt zu einem Kalziumioneneinstrom (25)..

Durch den Anstieg der Ca^{2+} -Konzentration kommt es zu einer Aktivierung von Ca^{2+} abhängigen Enzymen, wie zum Beispiel der Proteinkinase C und der Kalzium-Kalmodulin-abhängigen Proteinkinase II. Dies führt zu einer Phosphorylierung von NMDA-Rezeptoruntereinheiten und somit zu einer gesteigerten Antwort auf den erregenden Neurotransmitter Glutamat (25). Durch die Gabe von NMDA-Rezeptor-Antagonisten kann diese artifiziell hervorgerufene Übererregbarkeit von nozizeptiven Neuronen verhindert werden (32,33).

2.1.5 Zahnschmerzen bei Mensch, Kleintier und Pferd

Zahnschmerzen treten abhängig von verschiedenen Kriterien in gering-, bis hochgradiger Intensität auf. Bei Menschen können zum Beispiel tiefe Karies oder eine Pulpitis mit oder ohne Schmerz einhergehen (34,35). In der humanen Zahnmedizin ist die hydrodynamische Theorie ein wichtiger Faktor der Schmerzätiologie (36,37). Verantwortlich für die Entstehung von Zahnschmerzen können demnach Vorgänge im Dentin sein. Während Zahnschmelz kein vitales Gewebe ist und lediglich dem Ionen- und Flüssigkeitshaushalt dient, ist das darunterliegende Dentin vital. Es ist bei Pferden, ebenso wie beim Menschen von Dentintubuli durchzogen. Diese Dentintubuli enthalten Odontoblastenfortsätze und sind mit Dentinliquor gefüllt (38,39). Kommt es durch Stimuli, wie physikalische, chemische oder mechanische Reize zu Flüssigkeitsbewegungen in den Tubuli, werden diese von den Nervenfasern im Dentin, sowie der Pulpa als Signale aufgenommen und beantwortet (36). Diese Antwort kann aus Reaktionen wie Schmerz, Überempfindlichkeit oder Entzündung bestehen. Stimuli im Dentin können zum einen die Nerven um die Odontoblastenfortsätze direkt stimulieren, zum anderen können sie auch zur Freisetzung von Neuropeptiden wie Calcitonin-Gen-Related Peptide (CGRP) und Substanz P führen. Die Neuropeptide führen über Vasodilatation zu einem Auswärtsstrom von Flüssigkeit aus den Dentintubuli (40). Nicht nur Erkrankungen des Zahnes selbst, sondern auch periodontale Erkrankungen wie Gingivitis und Periodontitis sind bei Menschen und Tieren häufige Erkrankungen. Sie führen zu Schmerzen und gehen häufig mit Dysphagie, Gewichtsverlust und oralen Blutungen einher (41). Werden Zahnerkrankungen operativ mittels Extraktionen behandelt, ist eine speziesspezifische Evaluation der postoperativen Schmerzen unabdingbar. So zeigt eine Studie über postoperativen Schmerz bei Katzen, dass die Schmerzscores im Vergleich zur Baseline vor allem bei Zahnextraktionen von mehreren Zähnen bis zu vier Tage postoperativ erhöhte Werte aufwiesen (42). Allgemein sollte davon ausgegangen werden, dass Zustände, die beim Menschen schmerzhaft sind, bei Tieren ebenso schmerzhaft sein können. Dennoch muss beachtet werden, dass eine direkte Vergleichbarkeit von Pferd und Mensch bei dentalem Schmerz, welcher von der Pulpa ausgeht oder periapikalen Ursprung hat nicht möglich ist, da Pferde einen

hypsodonten Zahnaufbau und Menschen einen brachyodonten Zahn haben. Die Zahntypen weisen anatomische Unterschiede auf, wie beispielsweise die Länge der Zahnwurzel bzw. Krone. Zudem ist die prä- und posteruptive Zahnentwicklung bei brachyodonten und hypsodonten Zähnen unterschiedlich (43). In der humanen Zahnmedizin werden zum Beispiel der Schmerztyp und die Dauer der Dentinstimulation von jener der Pulpastimulation unterschieden. Die Dentinstimulation durch Hitze oder Kälte löst einen scharfen Schmerz aus, welcher unmittelbar nach Beendigung der Manipulation verschwindet. Die Stimulation der Pulpanerven dagegen führt zu einem stumpfen Schmerz, welcher auch nach Beendigung des Stimulus noch anhält (44). Die Pulpahöhle der hypsodonten Pferde Zähne enthält wie jene der brachyodonten, humanen Zähne sensorische Nervenfasern. Die Rolle dieser Nervenfasern ist jedoch nicht abschließend geklärt. Durch den anatomischen Aufbau des Pferdezahnes ist Dentin mit seinen offenen Dentintubuli auch auf der Okklusalfäche des Zahnes vorzufinden. Auch odontoplastische Prozesse finden demnach auf der Okklusalfäche der Zähne statt. Dieser beim Pferd normalanatomische Zustand würde bei Menschen zu dauerhaften Schmerzen führen (45).

Ob chronischer Zahnschmerz bei Pferden sehr subtil ist und deshalb häufig übersehen wird, oder ob periapikale Infektionen bis zum Eintreten offensichtlicher Befunde asymptomatisch bleiben, ist nicht geklärt. Mit dieser Frage beschäftigte sich eine Studie aus dem Jahr 2019, indem Besitzer zu dem Verhalten ihrer Pferde befragt wurden (46). Es wurde ein Fragebogen unter der Hypothese erstellt, dass periapikale Infektionen an Backenzähnen Schmerzen verursachen, welche sich im Verhalten der Pferde widerspiegeln, sich diese Schmerzen nach der Exaktion des betroffenen Zahnes bessern und die Besitzer in der Lage sind die Veränderung im Verhalten ihrer Pferde ebenfalls zu beobachten. Die Autoren erstellten dazu einen Fragebogen, welcher von den Besitzern vor der Operation sowie 7 bis 11 Wochen nach der Operation ausgefüllt wurde. Fast alle Besitzer gaben an, dass ihr Pferd von der Backenzahnextraktion profitiert hat. Etwas über ein Drittel berichtete, dass die Pferde vor der Zahnextraktion Auffälligkeiten bei der Futter- und Wasseraufnahme zeigten. Bei 86% der betroffenen Pferde haben sich diese Auffälligkeiten verbessert und bei

der Hälfte konnten nach der Operation keine Auffälligkeiten mehr beobachtet werden. 87% der Pferde zeigten vor der Extraktion Probleme bei der Annahme des Gebisses. Von diesen Pferden zeigten nach der Operation 88% der Pferde weniger und 38% keine Probleme mehr bei der Gebissannahme. Bei der Bewertung dieser Studie muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Besitzer nicht verblindet waren. Sie wussten, dass eine Extraktion eines oder mehrerer erkrankter Zähne durchgeführt wurde. Diese Tatsache kann Einfluss auf die Bewertung des Verhaltens ihrer Pferde vor- bzw. nach der Extraktion nehmen. Weitere Auffälligkeiten, wie Foetor ex ore, allgemeine Verhaltensänderungen und Gewichtsverlust vor der Operation wurden ebenfalls berichtet (46). Diese Symptome, sowie Wickelkauen, ungleichmäßige Malbewegungen mit einhergehender unilateraler Muskelatrophie und abnormale Kopfbewegungen beim Kauakt können hinweisend für Schmerzen dentaler Genese sein. Ebenso kann dentogene Schmerzhaftigkeit eine Ursache für Headshaking sein (47). Beim Reiten und Fahren kann Zahnschmerz zu einem aggressiven Verhalten von Pferden führen (48).

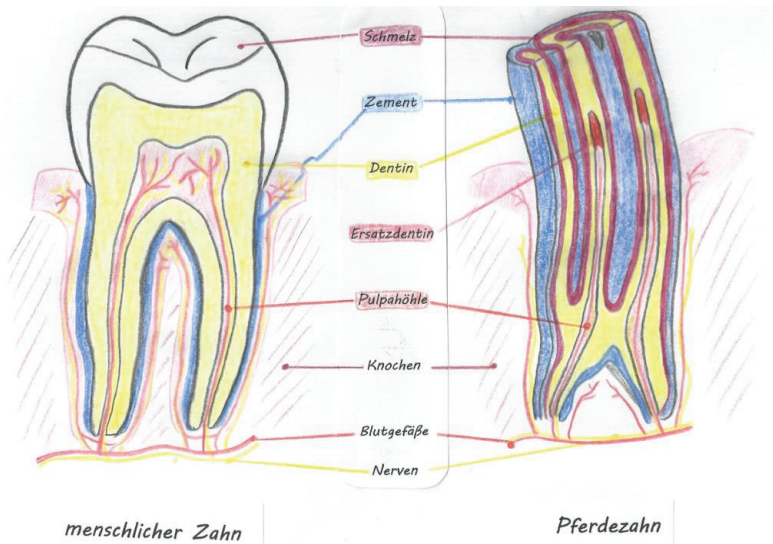


Abbildung 1: mit freundlicher Genehmigung von U. Kropatscheck <https://www.equidental-care.de/pferdez%C3%A4hne/>. Schematischer Vergleich: Brachydonter humaner Backenzahn mit Schmelzoberfläche im okklusalen Bereich (links); Hypsodonter schmelzfältiger Pferdebackenzahn mit Dentintubuli (rechts)