

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
2	Literaturübersicht.....	3
2.1	Schmerz.....	3
2.1.1	Physiologischer Schmerz und Nozizeption	4
2.1.1.1	Transduktion.....	5
2.1.1.2	Transmission	5
2.1.1.3	Modulation.....	6
2.1.1.4	Projektion und Perzeption	7
2.1.2	Pathologischer Schmerz	7
2.1.2.1	Entzündlicher Schmerz.....	7
2.1.2.2	Neuropathischer Schmerz.....	8
2.1.2.3	Funktionaler Schmerz.....	8
2.1.2.4	Sensibilisierung	8
2.2	Algesimetrie.....	9
2.2.1	Entwicklung nozizeptiver Messmethoden	10
2.2.2	Modalitäten nozizeptiver Messmethoden	11
2.2.2.1	Thermische Stimulation	11
2.2.2.2	Mechanische Stimulation.....	14
2.2.2.3	Elektrische Stimulation	16
2.2.2.4	Chemische Stimulation.....	17
2.2.3	Einflussfaktoren und Grenzen nozizeptiver Messmethoden	17
2.3	Opioide.....	19
2.3.1	Klassifizierung der Opioide	20
2.3.2	Wirkmechanismus.....	22
2.3.3	Fentanyl.....	23
2.3.3.1	Zentrale Wirkungen	23
2.3.3.1.1	Lokomotorische Stimulation	23
2.3.3.1.2	Antinozizeptive Effekte.....	26
2.3.3.1.3	Verhalten.....	27
2.3.3.1.4	Weitere zentrale Wirkungen	28
2.3.3.2	Periphere Wirkungen.....	29
2.3.3.3	Pharmakokinetik.....	30

2.3.3.4	Fentanyl als transdermales System	32
2.3.3.5	Effekte in Allgemeinanästhesie	34
3	Material und Methode	36
3.1	Probanden	36
3.2	Versuchsaufbau	36
3.2.1	Instrumentierung	36
3.2.1.1	Wireless Thermal Threshold Testing System (WTT2)	36
3.2.1.2	Wired Mechanical Threshold Testing System (MT1)	39
3.2.2	Versuchsvorbereitungen	40
3.2.3	Studiendesign	41
3.2.4	Versuchsdurchführung	42
3.2.5	Messprotokoll	43
3.2.6	Messparameter	44
3.2.7	Zeitpunkte der Blutentnahme	46
3.2.8	Versuchsende und Weiterversorgung der Pferde	46
3.3	Analyse der Fentanylproben	47
3.4	Statistik	48
3.5	Ermittlung analgetisch wirksamer Plasmaspiegel	48
4	Ergebnisse	50
4.1	Placebo-Behandlung	50
4.1.1	Verhalten der Pferde	50
4.1.2	Thermische Stimulation	50
4.1.2.1	Reaktion auf den thermischen Stimulus	50
4.1.2.2	Thermische Schwellenwerte	50
4.1.3	Mechanische Stimulation	51
4.1.3.1	Reaktion auf den mechanischen Stimulus	51
4.1.3.2	Mechanische Schwellenwerte	51
4.1.4	Herz- und Atemfrequenz	52
4.1.5	Darmgeräusche (und Kotabsatz)	52
4.1.6	Rektaltemperatur	52
4.2	Fentanyl in verschiedenen Dosierungen	53
4.2.1	Verhalten der Pferde	53
4.2.1.1	Motorische Stimulation	53
4.2.2	Thermische Stimulation	54

4.2.2.1	Reaktion auf den thermischen Stimulus	54
4.2.2.2	Kontroll-Messung	54
4.2.2.3	Thermische Schwellenwerte nach Fentanyl-Applikation (2,5 µg/kg)	54
4.2.2.4	Thermische Schwellenwerte nach Fentanyl-Applikation (5 µg/kg) .	55
4.2.2.5	Thermische Schwellenwerte nach Fentanyl-Applikation (10 µg/kg)	56
4.2.3	Mechanische Stimulation	57
4.2.3.1	Reaktion auf den mechanischen Stimulus.....	57
4.2.3.2	Kontroll-Messung	58
4.2.3.3	Mechanische Schwellenwerte nach Fentanyl-Applikation (2,5 µg/kg)	58
4.2.3.4	Mechanische Schwellenwerte nach Fentanyl-Applikation (5 µg/kg)	59
4.2.3.5	Mechanische Schwellenwerte nach Fentanyl-Applikation (10 µg/kg)	59
4.2.4	Herz- und Atemfrequenz	60
4.2.5	Darmgeräusche	60
4.2.6	Rektaltemperatur	60
4.3	Hautirritationen nach der thermischen Stimulation	61
4.4	Fentanylkonzentrationen im Plasma	61
4.4.1	Fentanylkonzentrationen nach Bolusgabe von 2,5 µg/kg Fentanyl	61
4.4.2	Fentanylkonzentrationen nach Bolusgabe von 5 µg/kg Fentanyl	62
4.4.3	Fentanylkonzentrationen nach Bolusgabe von 10 µg/kg Fentanyl	62
4.5	Pharmakokinetik.....	63
4.6	Analgetisch wirksame Plasmaspiegel	67
5	Diskussion	70
5.1	Methodik.....	70
5.1.1	Bestimmung des thermischen nozizeptiven Schwellenwertes	70
5.1.2	Bestimmung des mechanischen nozizeptiven Schwellenwertes.....	73
5.1.3	Fentanyldosierungen	75
5.2	Ergebnisse	76
5.2.1	Einfluss von Fentanyl auf das Verhalten und die lokomotorische Aktivität	76
5.2.2	Einfluss von Fentanyl auf die Herz- und Atemfrequenz	78
5.2.3	Einfluss von Fentanyl auf den Darmtrakt	78

5.2.4	Einfluss von Fentanyl auf die nozizeptiven Schwellenwerte	79
5.2.5	Fentanylplasmakonzentration und Pharmakokinetik.....	81
5.2.6	Analgetisch wirksame Plasmaspiegel	83
5.3	Zusammenfassung und Ausblick.....	84
6	Zusammenfassung	86
7	Summary	88
8	Literaturverzeichnis	90