

KLINISCHER EINSATZ VON FENTANYL-PATCHES BEIM HUND

Pharmakokinetik, Wirkungen und Nebenwirkungen

MARTINA MARIA ENGERT



INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines
Dr. med. vet.

beim Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2010

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1st Edition 2010

© 2010 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

Aus dem Klinikum Veterinärmedizin

Klinik für Kleintiere - Chirurgie

Justus-Liebig-Universität Gießen

Betreuerin: PD Dr. Sabine Tacke

Klinischer Einsatz von Fentanyl-Patches beim Hund

Pharmakokinetik, Wirkungen und Nebenwirkungen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines

Dr. med. vet.

beim Fachbereich Veterinärmedizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

eingereicht von

Martina Maria Engert

Tierärztin aus Dettelbach

Gießen 2010

**Mit Genehmigung des Fachbereiches Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen**

Dekan: Prof. Dr. Dr. habil G. Baljer

Gutachter:

1. PD Dr. Sabine Tacke
2. Prof. Dr. Kornelia Ziegler

Tag der Disputation: 22.06.2010

Selbständigkeitserklärung

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

INHALTSVERZEICHNIS

Inhaltsverzeichnis	1
Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einleitung	8
1.1 Endogene Opioide im Winterschlaf	8
1.2 Die Milch macht's! Opioid-Peptide in der Milch.....	9
1.3 Opioide und das „Runners High“	9
1.4 Der medizinische Einsatz von Opioiden	10
2. Literatur	12
2.1 Opiate und Opioide.....	12
2.1.1 Definition.....	12
2.1.2 Rezeptortypen.....	12
2.1.3 Verteilung der Rezeptoren.....	15
2.1.4 Funktionsmechanismus	16
2.1.5 Wirkmuster (Agonist, partieller Agonist, Agonist-Antagonist, Antagonist)	17
2.1.6 Wirkung und Nebenwirkung	19
2.1.7 Kontraindikationen und Maßnahmen bei Überdosierung	29
2.2 Fentanyl	31
2.2.1 Chemische und physikalische Eigenschaften	31
2.2.2 Applikationsmöglichkeiten.....	32
2.2.4 Abbau	34
2.3 Transdermale Applikation	35
2.3.1 Hautaufbau	35
2.3.2 Sonographisches Bild der Haut	36
2.3.3 Kommerzielle Patchsysteme und ihre Applikation	37
2.3.4 Vor- und Nachteile transdermaler Pflaster	41
2.3.5 Dosierungsempfehlung für das Fentanyl-Patch.....	43
2.3.6 Transdermale Resorption und ihre Einflussfaktoren	44
2.4. Anwendung transdermalen Fentanyls bei Hund und Katze	50
2.4.1 Pharmakokinetik.....	50
2.4.1.1 Dosis	51
2.4.1.2 Erste messbare Fentanyl-Serumkonzentration	52
2.4.1.3 Steady State	53

2.4.1.4 Area Under the Curve	54
2.4.1.5 Maximale Fentanyl-Serumkonzentration.....	55
2.4.1.6 Bioverfügbarkeit, Delivery Rate	57
2.4.1.7 Eliminationshalbwertszeit	58
2.4.1.8 Clearance.....	59
2.4.2 Analgetische Wirksamkeit	59
2.4.3 Wechselwirkungen zwischen transdermalem Fentanyl und Anästhesie.....	62
2.4.3.1 Minimale alveoläre Konzentration.....	62
2.4.3.2 Operation.....	62
2.4.3.3 Temperatur	63
2.4.3.4 Anästhetika.....	63
2.4.4 Zusammenfassung der Fentanyl-Dosierungen in Literatur.....	64
2.5 Transdermales Fentanyl bei anderen Tierarten	68
2.5.1 Schwein.....	68
2.5.2 Kaninchen	69
2.5.3 Lama.....	70
2.5.4 Pferd.....	71
2.5.5 Ziege.....	73
2.6 Schmerz.....	74
2.6.1 Stellenwert der Analgesie	74
2.6.2 Algesimetrie	74
2.6.2.1 Einfach beschreibende Skala	75
2.6.2.2 Numerische Skala	75
2.6.2.3 Visuelle Analogskala	75
2.6.2.4 Modifizierte Schmerzfragebögen.....	76
2.6.2.5 Sensitivität und Validität der Skalen.....	76
3. Material und Methoden.....	77
3.1 Einschlusskriterien.....	77
3.2 Allgemeine klinische Untersuchung	77
3.3 Blutbild: Hämatologie und Blutchemie	77
3.4 Körpermasse und Body Condition Scoring	79
3.5 Applikation des Fentanyl-Pflasters	80
3.6 Gruppeneinteilung (72/92 und BCS1/2)	82
3.7 Hautdickenmessung mittels Schieblehre	82

3.8 Messung der Hauttemperatur.....	83
3.9 Narkose und Operation.....	83
3.10 Bestimmung der Fentanyl-Serumkonzentration.....	84
3.11 Algesimetrie	85
3.12 Beurteilung der Lahmheit.....	86
3.13 Kontrolle von Urinabsatz und Futteraufnahme	86
3.14 Beurteilung der Hautreaktionen.....	87
3.15 Hautdickenmessung mittels Ultraschall	87
3.16 Übersicht der Untersuchungen	88
3.17 Statistische Auswertung	89
3.18 Pharmakokinetische Auswertung	90
4. Ergebnisse.....	93
4.1 Patientendaten.....	93
4.2 Kontrolluntersuchungen	96
4.3 Pharmakokinetik.....	98
4.4 Gruppenunterschiede Gruppe 72/92.....	101
4.5 Gruppenunterschiede Gruppe BCS 1/2	106
4.6 Wechselwirkung der Fentanyl-Serumkonzentration mit den klinischen Untersuchungsparametern	110
4.6.1 Fentanyl-Serumkonzentration	110
4.6.2 Maximale Fentanyl-Serumkonzentration	111
4.7 Geschlechtsspezifische Unterschiede	112
4.8 Dysurie	112
4.9 Futteraufnahme.....	113
4.10 Besonderheiten Haut und Fell	113
4.11 Beobachtungen zu Verhalten und Lahmheit	116
4.12 Blutuntersuchung.....	116
4.13 Evaluation der Schmerzskalen und Body Condition Score Gruppen.....	118
5. Diskussion	119
5.1 Wirkung des transdermalen Fentanyls	119
5.2 Einflussfaktoren auf die Resorption	124
5.3 Nebenwirkungen.....	127
5.4 Schmerzskalen.....	136
5.5 Schlussfolgerungen.....	137

Inhaltsverzeichnis

6. Zusammenfassung.....	139
7. Summary	142
8. Literaturverzeichnis	144
9. Anhang.....	162
10. Abbildungsverzeichnis.....	168
11. Tabellenverzeichnis	170
12. Danksagung.....	172

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ALT	Alanin-Amino-Transferase
ANOVA	Analysis of Variance
AP	Alkalische Phosphatase
AUC	Area Under the Curve
BCS	Body Condition Score
Cerst	Erste messbare Fentanyl-Serumkonzentration
cm	Zentimeter
Cmax	Maximale Fentanyl-Serumkonzentration
CMPS	Composite Measure Pain Scale
CO ₂	Kohlendioxid
Cstst	Fentanyl-Serumkonzentration in der Steady State Phase
Da	Dalton
DADLE	D-Ala ² -D-Leu ⁵ enkephalin
DelRate	Delivery Rate
DOP-Rezeptor	δ-Opioid Peptide Receptor
Ed/Eds	Editor/Editors
ElimHWZ	Eliminationshalbwertzeit
et al.	und Mitarbeiter
GABA	γ-Aminobuttersäure
GLDH	Glutamat-Dehydrogenase
G-Protein	Signalüberträgerprotein Guanosindi-/triphosphat bindend, zellständig
h	Stunde
HIT	Hibernation Induction Trigger
Htc	Hämatokrit
HWZ	Halbwertzeit

Abkürzungsverzeichnis

i.m.	Intramuskulär
i.v.	Intravenös
KFO	Körperoberfläche
K_{el}	Eliminationskonstante
kg	Kilogramm
KOP-Rezeptor	κ -Opioid Peptide Receptor
l	Liter
MAC	Minimale alveoläre Konzentration
MCH	Mean Corpuscular Hemoglobin
MCHC	Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration
MCV	Mean Corpuscular Volume
μ g	Mikrogramm
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MOP-Rezeptor	μ -Opioid Peptide Receptor
n	Stichprobenumfang
ng	Nanogramm
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NOP-Rezeptor	Nozizeptin Opioid Peptide Receptor
NRS	Numeric Rate Scale
NSAID	Nonsteroidal Antiinflammatory Drug/nichtsteroidales Antiphlogistikum
OP	Operation
ORL 1-Rezeptor	Opioid Receptor-like Receptor
pH-Wert	Potenz und Maß für Wasserstoffionenkonzentration
pka-Wert	Negative dekadischer Logarithmus der Dissoziationskonstante eines Elektrolyten

Abkürzungsverzeichnis

PLO	Pluronic Lecithin Organogel
post OP	Nach der Operation
prä OP	Vor der Operation
s	Sekunde
s.c.	Subkutan
SD	Standardabweichung
SDS	Simple Descriptive Scale
Terst	Zeitpunkt der ersten messbaren Fentanyl-Serumkonzentration
Tmax	Zeitpunkt der maximalen Fentanyl-Serumkonzentration
Tstst	Zeitraum des Vorliegens konstanter Fentanyl-Serumkonzentration
VAS	Visuelle Analogskala
VertVol	Verteilungsvolumen
zCMPS	Composite Measure Pain Scale mit z-score

1. EINLEITUNG

1.1 Endogene Opioiden im Winterschlaf

Es ist Herbst, die Tage werden kürzer, draußen ist es nass und kalt. Wer hat sich in dieser Jahreszeit nicht schon gewünscht, die Bettdecke über den Kopf zu ziehen, einfach im Bett liegen zu bleiben und „Winterschlaf“ zu halten? Doch was steckt hinter diesem Phänomen? Wie kann ein Organismus über Monate hinweg zum Beispiel ohne Wasser- und Futteraufnahme überleben?

Typische Winterschläfer sind Igel, Siebenschläfer, Murmeltiere, Fledermäuse und Haselmäuse. Andere Tiere wie Braunbären, Eichhörnchen, Dachse und Waschbären halten eine Winterruhe (Drach, 2008). Im Jahre 2002 wurde schließlich auch der erste Primat entdeckt, der einen echten Winterschlaf hält. Dabei handelt es sich um den madegassischen Fettschwanzmaki (Dausmann et al., 2004).

Durch die sinkende Tageslänge wird bei all diesen Tieren ein Stoff, der sogenannte Hibernation Induction Trigger (HIT) freigesetzt, der die Ausschüttung endogener Opioiden bedingt. Dies bewirkt ein Herunterfahren des gesamten Stoffwechsels in einen Zustand, in dem weniger Energie zur Aufrechterhaltung der Lebensfähigkeit benötigt wird. So reduziert beispielsweise das Ziesel, ein Erdhörnchen, seine Herzfrequenz von 200-300 Schlägen pro Minute auf 3-10 Schläge pro Minute, die Temperatur sinkt auf Werte um 0°C ab (Andrews, 2004). Ein synthetisch hergestellter δ -Opioid-Ligand, das D-Ala 2-D-Leu⁵-Enkephalin (DADLE) kann die Induktion des Winterschlafes durch HIT nachahmen (Oelting et al., 1988). Einsatzmöglichkeiten von DADLE und somit des energiesparenden und hypometabolen Winterschlafprinzips sieht man beispielsweise in der Transplantationsmedizin. Durch die Anwendung eines speziellen Vorgehens im Umgang mit Entnahme und Konservierung der Organe (Multiorgan Preservation Preparation Methode) in Kombination mit DADLE kann die Überlebenszeit von Organen vor einer Transplantation von 8 auf 44 Stunden gesteigert werden (Chien et al., 1991). Ein weiteres medizinisches Anwendungsgebiet des „Winterschlafes“ ist der Schutz des zentralen Nervensystems bei Patienten mit Parkinson, Schlaganfall, hypoxischem Schock oder Metamphetaminvergiftung (Tsao et al., 1998; Borlongan et al., 2004).

1.2 Die Milch macht's! Opioid-Peptide in der Milch

„Die Milch macht's“ ist ein bekannter Werbespruch der Milchindustrie. Doch verbirgt sich hinter diesem Slogan vielleicht noch mehr als Assoziationen mit körperlicher Fitness und gesunder Ernährung?

Die Milch enthält Opioid-Peptide, wobei es sich um Opioid-Agonisten in Form von Casein-exorphin, Serorphin, Casomorphinen und Lactorphinen handelt (Meisel und FitzGerald, 2000). Lokal wirken diese Opioid-Peptide im Magen-Darm-Trakt über eine Beeinflussung der Gastrin- und Somatostatinfreisetzung sowie der Freisetzung von vasoaktivem intestinalen Peptid auf den postprandialen Metabolismus (Lippl et al., 2001). Sie verlängern die gastrointestinale Transitzeit und zeigen antidiarrhoeische Wirkung durch eine Steigerung der Wasser- und ElektrolytabSORption (Daniel et al., 1990). Zuletzt kommt es auch zu einer Wechselwirkung der Opioid-Peptide mit dem Immunsystem der Darmmukosa (Elitsur und Luk, 1991).

Ob die opioiden Wirkstoffe der Milch in die Zirkulation gelangen und auch systemische Effekte hervorrufen ist ungewiß. Wird Casomorphin experimentell jedoch intrazerebral injiziert, so ist eine Modulation des Verhaltens beschrieben (Sakaguchi et al., 2003).

1.3 Opioide und das „Runners High“

Wer hat nicht schon vom „Runners High“, dem „Second Wind“ oder dem „Spin out“ gehört? Langstreckensportler, die von Stimmungssteigerungen während eines Marathonlaufes berichten, die eine Laufsucht entwickeln und während Trainingspausen Entzugssymptome aufweisen? Wie kann so etwas entstehen?

Während einer lang andauernden Belastung muss der Körper seinen Energiestoffwechsel bei schwindenden Kohlehydratreserven auf die Fettverbrennung umstellen. Diese Phase ist beim Läufer durch Tempoeinbruch und Schmerzen gekennzeichnet und führt zur Freisetzung endogener Opioide, vor allem dem β -Endorphin (Carr et al., 1982). Diese bedingen das Auftreten von Euphorie und reduziertem Schmerzempfinden. Alternativ werden psychologische Ansätze zur Erklärung dieses Phänomens diskutiert.

Interessant ist, dass die beschriebenen Wirkungen zum Teil mit Naloxon, einem Opioid-Antagonisten, aufgehoben werden können: Der Sportler zeigt eine geringere Dauer und Höhe

der Maximalleistung, gekoppelt mit Erschöpfungszuständen, Schwindel, Kopfschmerzen und Übelkeit nach Beenden der sportlichen Aktivität (Sgherza et al., 2002). Der Einsatz von Naloxon beim Winterschläfer bedingt in Übereinstimmung mit diesen Beobachtungen einen Anstieg der Körpertemperatur und ein Erwachen des Tieres (Beckman und Lladós-Eckman, 1985; Tamura et al., 2005).

1.4 Der medizinische Einsatz von Opioiden

Die Natur liefert uns das Wundermittel Opioid nicht nur in körpereigenen Formen, sondern auch als pflanzlichen Naturstoff. Diese natürlichen Opioide sowie synthetische Opioid-Analoga können als Analgetika eingesetzt werden und gelten Dank ihrer hohen Potenz und Effektivität bis heute als die stärksten Analgetika. Wegen der stimulierenden und euphorisierenden Wirkungen auf das Nervensystem werden Opioide vom Menschen leider oft missbraucht. Daher ist ein gewissenhafter und sorgfältiger Umgang mit diesen Stoffen notwendig und wird durch das Betäubungsmittelgesetz geregelt.

Innerhalb dieser gesetzlichen Auflagen profitieren jedoch nicht nur menschliche, sondern auch tierische Patienten der Chirurgie von einer Opioid-gestützten intra- und postoperativen Eindämmung oder Ausschaltung der Schmerzen. Auch internistische oder intensivmedizinische Patienten erfordern häufig den Einsatz eines Opioid-Analgetikums, da dieses nur geringe Auswirkungen auf Leber- sowie Nierenfunktion und -stoffwechsel, als auch auf das hämatologische System aufweist.

Bedingt durch dieses breite Einsatzspektrum ist die Opioid-Forschung nicht nur an der Synthese neuer, potenter und nebenwirkungsarmer Substanzen interessiert, sondern auch an der Entwicklung neuer, einfacher und länger konstant anhaltender Applikationsformen. Ebenfalls angestrebt werden Systeme, die über eine Reduktion der Opioiddosis bei identischer, analgetischer Effektivität das Potential zum Missbrauch senken (Kress et al., 2008). Neben den gängigen Injektionstechniken und der oralen Verabreichung spielt die transdermale Applikation eine zunehmende Rolle.

Vor diesem Hintergrund birgt die wissenschaftliche Hinterfragung und Untersuchung des Einsatzes transdermaler Fentanyl-Patches beim Hund ein interessantes Aufgabenfeld, das immer noch offene Fragen enthält. Diese betreffen nicht nur die analgetische Effektivität des Schmerzpflasters, sondern auch Nebenwirkungen und Sicherheit im medizinischen Einsatz. Besonderes Interesse ruft die Applikationsform des Pflasters hervor, da diese einen konstant

anhaltenden Wirkspiegel im Serum bedingen soll, vergleichbar mit einer intravenösen Dauertropfapplikation, jedoch bei geringerem zeitlichem und personellem Aufwand. Auf diese Weise sollen Schwankungen innerhalb der Analgesie, die mit rezidivierenden Bolusgaben einhergehen, vermieden werden und somit eine Optimierung des Wohlbefindens des Patienten sichergestellt werden.

Die vorliegende Arbeit trägt zur Schließung der vorhandenen Wissenslücken bei. Im klinischen Umfeld werden pharmakokinetische Kernparameter transdermalen Fentanyls beim Hund erfasst und über Verhaltensbeobachtungen die analgetische Wirksamkeit abgeleitet. Besonderes Augenmerk der Studie liegt auf dem Einfluss der Applikationsdauer, der Körperkonstitution und verschiedener Hauteigenschaften auf die Fentanyl-Serumkonzentration. Weiterhin werden Nebenwirkungen dieser Therapie beschrieben. Abschließend wird die klinische Relevanz der Daten diskutiert und praktische Empfehlungen abgeleitet.

2. LITERATUR

2.1 Opiate und Opioide

2.1.1 Definition

Die Muttersubstanz der Opioide stellt das Morphin dar, welches von *Papaver somniferum*, dem Schlafmohn, gebildet wird. Durch Anritzen der unreifen, ausgewachsenen Samenkapseln wird der Milchsaft gewonnen. Im Verlauf des anschließenden Trocknungsvorganges entsteht durch Autooxidation das Rohopium. Dieses Opium besteht aus einer Vielzahl von Stoffen, vor allem Alkaloiden aus der Gruppe der Phenantrene und Benzylisochinolone.

Die analgetische und sedative Wirkung des Schlafmohns war schon in der Antike bekannt und genutzt. Ein Papyrus belegt das Wissen der Ägypter diesbezüglich 1600 vor Christus (Kuhlen, 2002). Bis in die heutige Zeit gelten die Opioid-Analgetika als die potentesten und effizientesten Schmerzmittel in der Human- und Veterinärmedizin (Hammond et al., 2008). Definitionsgemäß sind Opiate natürliche und Opioide synthetisch hergestellte Stoffe (Nolan, 2000). Beispiele für natürliche Opiate sind Morphin, Kodein, Papaverin, Thebain, Narcotin, Narcein und Normorphin (Dauderer, 1998). Sie sind Bestandteile des Opiums und nach chemischer Struktur und Wirkung Derivate des Morphins (Buschmann et al., 2002). Zu den synthetischen Vertretern der Stoffgruppe gehören Levomethadon, Butorphanol, Buprenorphin oder Fentanyl, um nur die üblicherweise in der Tiermedizin in Deutschland verwendeten Derivate zu nennen.

Innerhalb dieser Dissertationsarbeit wird der Terminus Opioid übergreifend für Opiate und Opioide verwendet.

2.1.2 Rezeptortypen

Die Wirkung der exogen zugeführten sowie der endogenen Opioide im Körper wird durch Rezeptoren vermittelt. Dabei gibt es verschiedene Rezeptortypen, die sich in ihren Bindungsstellen und Wirkmustern unterscheiden:

Der μ -Rezeptor/ μ -Opioid Peptide Receptor (MOP-Rezeptor) mit seinen Subtypen $\mu 1$, $\mu 2$ und $\mu 3$ (Pasternak et al., 1981; Stefano et al., 1995; Friderichs und Straßburger, 2002) vermittelt

eine spinale und supraspinale Analgesie, aber auch Atemdepression, Euphorie, Veränderungen der Körpertemperatur und der Pupillenweite sowie eine motilitätshemmende Wirkung auf den Magen-Darm-Trakt (Erhardt et al., 2004a).

Der κ -Rezeptor/ κ -Opioid Peptide Receptor (KOP-Rezeptor) ruft ebenfalls auf supraspinaler und spinaler Ebene eine analgetische Wirkung hervor, die vor allem bei viszeralen Schmerzen greift. Darüber hinaus bewirkt er eine Sedation und Dysphorie (Erhardt et al., 2004a). Identifiziert wurden die Subtypen $\kappa 1a$, $\kappa 1b$, $\kappa 2$ und $\kappa 3$ (Clark et al., 1989; Friderichs und Straßburger, 2002).

Der δ -Rezeptor/ δ -Opioid Peptide Receptor (DOP-Rezeptor) mit den Subtypen $\delta 1$ und $\delta 2$ (Mattia et al., 1992; Friderichs und Straßburger, 2002) scheint vorwiegend der Modulation beziehungsweise der Kooperation mit den μ -Rezeptoren zu dienen (Friderichs und Straßburger, 2002; Martin et al., 2006).

Der Nozizeptin-Rezeptor/Nozizeptin Opioid Peptide Receptor (NOP-Rezeptor) wird auch als Orphanin FQ-Rezeptor/Opioid Receptor Like 1 (ORL 1-Rezeptor) bezeichnet und stellt eine Besonderheit dar, denn er produziert einen antiopioiden oder pronozizeptiven Effekt. Dadurch könnte er im Körper die Stellung als Gegenspieler für die endogenen Opiode wie Enkephaline und Endorphine einnehmen (Straßburger und Friderichs, 2002). Je nach Lokalisation und Spezies werden aber auch analgetische Eigenschaften durch Nozizeptin hervorgerufen (Friderichs und Straßburger, 2002). Der Nozizeptin-Rezeptor interagiert nicht mit den klassischen Opioid-Analgetika, sondern mit Opioid-artigen Peptiden wie Orphanin FQ oder Nozizeptin. Seine genaue Funktionsweise und sein eventuelles Zusammenspiel mit den anderen Opioid-Rezeptoren sind noch Gegenstand der Forschung.

Der ϵ -Rezeptor wurde erst kürzlich entdeckt, seine Funktion ist bislang nicht eindeutig geklärt. Die Bezeichnung beruht auf seinen Bindungseigenschaften für Endorphine. Auf Grund seines Bindungsprofils gilt er als Variante des μ -Rezeptors (Friderichs und Straßburger, 2002).

Der früher zu den Opioid-Rezeptoren gezählte σ -Rezeptor gehört nach heutigem Wissensstand den Nicht-Opioid-Rezeptoren und zwar den Phencyclidin-Rezeptoren an. Ihm wurde zuvor eine stimulierende Wirkung auf Atem- und Vasomotorenzentrum sowie das Auslösen von Halluzinationen zugesprochen.

Insgesamt muss festgehalten werden, dass auf Grund der weitestgehenden Strukturhomologie der Rezeptoren höchstwahrscheinlich eine Interaktion zwischen den einzelnen Opioid-Rezeptoren stattfindet. Die funktionelle Bedeutung der unterschiedlichen Subtypen ist in

großen Teilen noch unklar, sogar das Vorhandensein der Subklassifikationen wird kontrovers diskutiert, dabei ist vor allem die Existenz des κ_3 Subtyps umstritten (Hammond et al., 2008). Auch die Ursache für die Entstehung der Subtypen ist bislang nicht geklärt. Im Gespräch ist das Auftreten von Genen, die zu den Rezeptortypen weitgehend homogen, aber doch unterschiedlich sind. Alternatives Splicing an den Exon-Intron-Boundaries (zum Beispiel der Einbau eines Terminalcodons an dieser Stelle und damit eine Abkürzung der Nukleinsäuresequenz) stellt eine weitere Erklärungsmöglichkeit dar. Posttranslationale Modifikation der Rezeptoren durch Glykosylierung, Phosphorylierung oder Proteolyse können eine Änderung von Konformation und dreidimensionaler Struktur bewirken. Diese Mechanismen können aber auch die Bindungsstelle verändern oder die Liganden-Rezeptor-Interaktion durch G-Protein Arrestine. Die Verbindung von Proteinen (Enzyme, Arrestin) mit dem G-Protein gekoppelten Rezeptor kann ebenso einer posttranslationalen Modifikation unterworfen sein. Schließlich gibt es Ansätze, die das zelluläre Umfeld des Rezeptors, wie die Lipid- und Proteinzusammensetzung, sowie die Fähigkeit des Liganden in dieses Umfeld einzudringen als Grund für eine Entstehung von Subtypen heranziehen (Zaki et al., 1996; Kojda, 2007).

Die körpereigenen, die endogenen Opioide aktivieren ebenfalls mit unterschiedlicher Affinität die oben genannten Opioid-Rezeptoren: β -Endorphin bindet an den μ - und δ -Rezeptor, der δ -Rezeptor stellt die Bindungsstelle für die Enkephaline, der ε -Rezeptor die für die Endorphine dar (Friderichs und Straßburger, 2002). Dynorphine besetzen selektiv die κ -Rezeptoren und Endomorphine die μ -Rezeptoren (Hammond et al., 2008).

Bezüglich der Opioid-Bindung am Rezeptor postulieren Straßburger und Friderichs (2002) ein Rezeptormodell mit Bindungstaschen für 2 aromatische Ringe, denn eine erhöhte Bindungsaffinität liegt bei Morphinanaloga vor, die einen zusätzlichen aromatischen Ring besitzen. Sie binden bis zu einem Faktor 100 affiner an die μ -Opioid-Rezeptoren.

2.1.3 Verteilung der Rezeptoren

Die Opioid-Rezeptoren befinden sich vor allem im Bereich des zentralen Nervensystems wie dem mesenzephalen, periaquäduktalen Grau, der mesenzephalen Retikularformation, den verschiedenen Nuklei der rostralen ventromedialen Medulla oblongata und der Vorderhirnregionen inklusiv dem Nucleus accumbens. Auf spinaler Ebene sind sie im Bereich des Dorsalhornes zu finden. Aber auch die Peripherie weist Opioid-Rezeptoren auf in Gastrointestinaltrakt, Herz, Niere, Nebenniere und Gelenkkapsel (Lamont und Matthews, 2007). Zuletzt exprimieren sympathische Neuronen und Immunzellen Opioid-Rezeptoren, wobei deren Funktion bislang ungeklärt ist (Nolan, 2000; Lamont und Matthews, 2007). Jedoch erscheint bei Entzündungsvorgängen die Expression der κ -Rezeptoren (Friderichs und Straßburger, 2002), beziehungsweise der Opioid-Rezeptoren (Stein und Lang, 2009) im peripheren Gewebe vermehrt. Im Zusammenhang mit Verletzung oder Entzündung des peripheren Gewebes wird auch von einer gesteigerten analgetischen Effektivität peripher-wirkender Opioide gesprochen. Diese wird neben einer gesteigerten Synthese der Opioid-Rezeptoren durch Beeinflussung von axonalem und membrangerichtetem Transport und gesteigerter Kopplung der G-Proteinen an die Opioid-Rezeptoren im Bereich der dorsalen Nervenwurzelganglien erklärt (Stein und Lang, 2009). Eine mögliche Erklärung der Tatsache, dass die Aktivierung peripherer Rezeptoren nahezu ausschließlich im Fall von Verletzung oder Entzündung greift, liegt im Ansteigen des pH-Wertes beziehungsweise der Verletzung der perineuralen Barriere (Selley et al., 1993; Antonijevic et al., 1995).

Jeder Rezeptortyp und Subtyp zeigt eine unterschiedliche Verteilung in Gehirn, Rückenmark und Peripherie. Dabei fällt auf, dass die zentralen und peripheren μ -Rezeptoren zum Beispiel ein anderes Molekulargewicht aufweisen. Bedingt durch diesen Unterschied hofft man selektiv peripher wirkende Opioid-Analgetika entwickeln zu können und so die Wahrscheinlichkeit und Intensität des Auftretens von Nebenwirkungen, die vorwiegend zentral generiert werden, zu reduzieren.

Auffällig ist auch eine unterschiedliche Konzentration und Verteilung der Opioid-Rezeptoren bei den diversen Spezies (Plevry, 1991).

2.1.4 Funktionsmechanismus

Die Opioid-Rezeptoren gehören zu den 7-fach transmembranären Rezeptoren, die an inhibitorische G-Proteine gekoppelt sind. In der Folge kommt es zur Hemmung der Adenylatcyclase, der zyklischen Adenosinmonophosphat-aktivierten Proteinkinase A und damit zur Hemmung der Phosphorylierungsreaktion mit Auswirkung auf Kaliumkanäle und Calciumkanäle (Nolan, 2000; Illes et al., 2001).

Präsynaptisch behindert der verringerte Calciumeinstrom die Transmitterfreisetzung, vor allem der Substanz P, von den primär afferenten Fasern im Dorsalhorn und somit die Transmission der nozizeptiven Information.

Postsynaptisch bewirkt der erhöhte Kaliumausstrom eine Hyperpolarisation der entsprechenden Neurone des Rückenmarks und somit eine Hemmung der aufsteigenden Weiterleitung der Schmerzinformation. Forschungsergebnisse berichten so zum Beispiel von einer peripheren antinozizeptiven Wirkung des Morphins vermittelt durch ATP-sensitive Kaliumkanäle (Rodrigues und Duarte, 2000).

Eine dritte Wirkung der Opiode besteht in der Upregulation antinozizeptiver Mechanismen im periaquäduktalen Grau, die eine γ -Aminobuttersäure (GABA)-vermittelte Steigerung der absteigenden antinozizeptiven Transmission hervorruft (Lamont und Matthews, 2007).

2.1.5 Wirkmuster (Agonist, partieller Agonist, Agonist-Antagonist, Antagonist)

Opioide kann man je nach Wirkmechanismus und Angriffsort am Rezeptor in Agonisten, partielle Agonisten, Agonist-Antagonisten und Antagonisten einteilen.

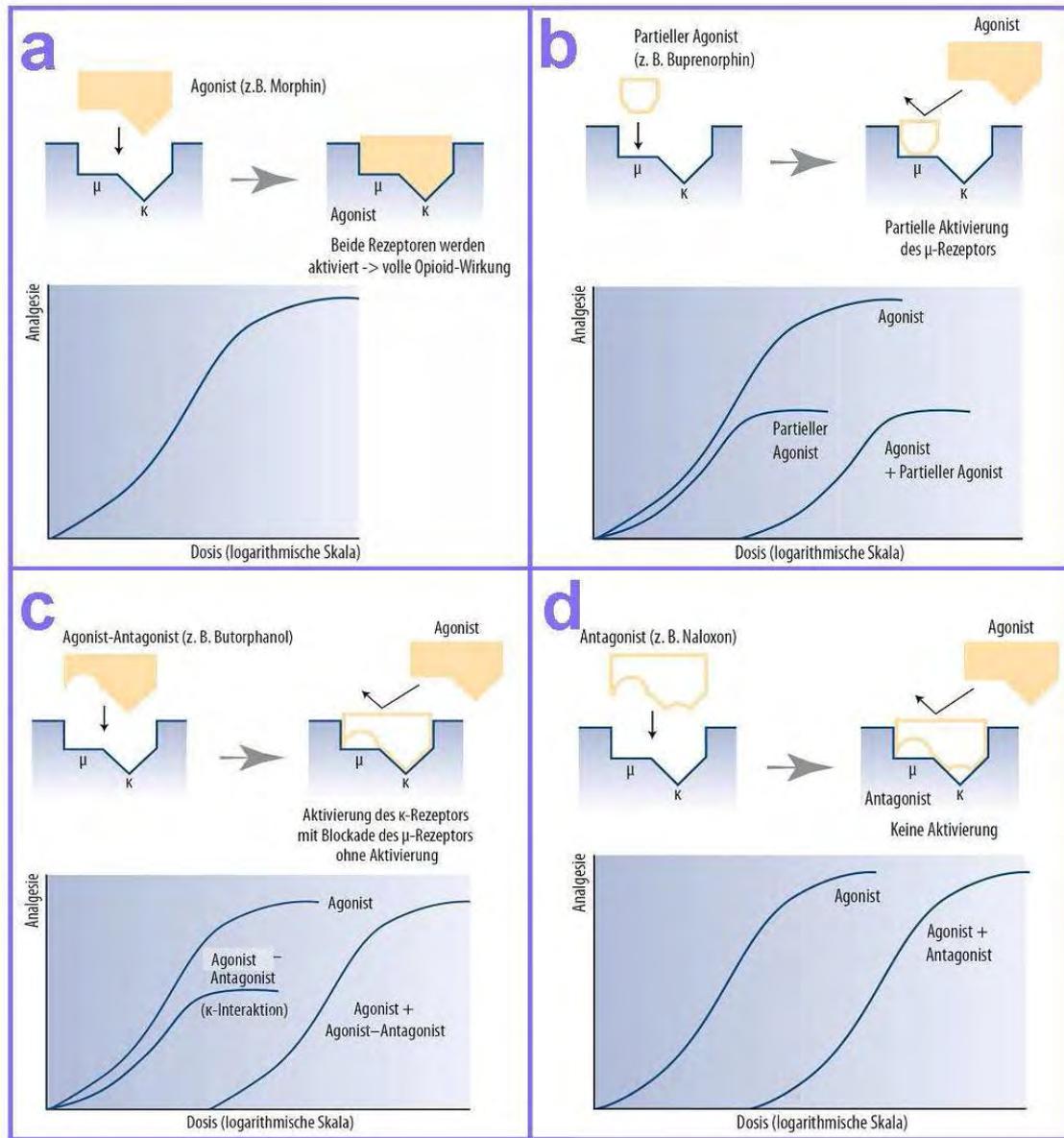


Abbildung 1: Wirkmuster des Opioid-Agonisten (a), des partiellen Agonisten (b), des Agonist-Antagonisten (c) und des Antagonisten (d) (nach Engert und Tacke, 2008)

Zu den reinen Agonisten (Abbildung 1a) zählen neben dem Morphin auch Levomethadon, Fentanyl (Al-, Remi-, Sufentanil), Pethidin, Etorphin, Methadon, Oxymorphon, Hydromorphon und Kodein. Sie weisen eine hohe Rezeptorbindung bei sehr starker intrinsischer Aktivität und analgetischer Potenz auf, wobei sie sowohl den μ - als auch den κ -Rezeptor aktivieren. Die analgetische Wirkung nimmt in Abhängigkeit von der verwendeten Dosis zu. Im Sinne der kompetitiven Hemmung lassen sich die reinen Agonisten durch eine höhere Menge eines Antagonisten, partiellen Agonisten oder Agonist-Antagonisten vom Rezeptor verdrängen (Hammond et al., 2008).

Reine κ -Agonisten zeichnen sich in tierexperimentellen Studien durch potente antinozizeptive, aber auch stark dysphorische und halluzinogene Effekte aus, so dass sie für die Praxis keine Rolle spielen (Nolan, 2000; Christoph und Buschmann, 2002).

Ein partieller Agonist (Abbildung 1b), zum Beispiel Buprenorphin, weist eine sehr starke Rezeptorbindung bei mäßiger intrinsischer Aktivität auf (Erhardt et al., 2004a). Die analgetische Wirkung liegt unter der eines reinen Agonisten, so dass er bei moderaten bis mittelstarken Schmerzen therapeutisch eingesetzt wird. Aufgrund der starken Rezeptorbindung kann ein partieller Agonist nicht durch einen Agonisten, Agonist-Antagonisten oder einen Antagonisten vom Rezeptor verdrängt werden, umgekehrt kann es sich aber gegen all diese am Rezeptor behaupten. Eine Steigerung der Analgesie mittels reiner Opioid-Agonisten ist somit nicht möglich. Als weitere Besonderheit tritt bei zunehmender Dosis des Partialagonisten der sogenannte ceiling effect auf: es stellt sich ein Sättigungseffekt am Rezeptor ein, die analgetische Wirkung stagniert, oder hebt sich in noch höheren Dosen sogar auf. In diesem Zusammenhang spricht man von der bell shaped curve, der glockenförmigen Verteilung der Antinozizeption mit steigender Dosis (Dum und Herz, 1981). Hierbei handelt es sich jedoch um Dosierungen, die weit über den klinisch relevanten liegen. Dem partiellen Agonisten Buprenorphin wird zusätzlich zu der partiellen Aktivierung der μ -Rezeptoren unter Umständen auch eine Wirkung über die ORL 1-Rezeptoren nachgesagt (Bloms-Funke et al., 2000; Christoph und Buschmann, 2002).

Zu den Agonist-Antagonisten (Abbildung 1c) gehören Butorphanol, Nalbuphin, Tramadol, Nalorphin, und Pentazocin. Sie wirken am μ -Rezeptor nur schwach agonistisch oder sogar antagonistisch und sind Agonisten am κ -Rezeptor (Illes et al., 2001). Sie rufen eine gute analgetische Wirkung bezüglich viszeraler, nicht aber somatischer Schmerzen hervor. Auch bei Agonist-Antagonisten spricht man von einer mittelgradigen Analgesie und es kommt

ebenfalls zum Auftreten eines Sättigungseffektes mit Dosiserhöhung. Im Gegensatz zu Partialagonisten ist jedoch die Rezeptorbindung geringer. Dies hat zur Folge, dass sie mit einem reinen Agonisten kompetitiv vom Rezeptor verdrängt werden können und in der Folge die Analgesie durch eine höhere Dosis eines Opioid-Agonisten weiter steigerbar ist. Auch die Gabe eines Antagonisten ist hierbei sinnvoll möglich.

Die Antagonisten (Abbildung 1d) wie Naloxon, Nalorphin, Nalbuphin und Nalmefen besetzen in entsprechender Dosis kompetitiv die μ - und κ -Opioid-Rezeptoren ohne intrinsische Aktivität. Ihre Rezeptorbindung ist jedoch nur mäßig, so dass sie durch eine höhere Menge eines Agonisten, partiellen Agonisten oder Agonist-Antagonisten ihrerseits wieder verdrängt werden können. Im Fall des partiellen Agonisten Buprenorphin zeigt der Einsatz eines Antagonisten keine Wirkung auf Grund der starken Rezeptorbindung des partiellen Agonisten. Weil der Antagonist nicht nur die Nebenwirkungen, sondern auch die analgetische Wirkung aufhebt, wird mit seiner Verwendung der Einsatz eines alternativen Nicht-Opioid-Analgetikums notwendig. Im Zusammenhang mit dem Einsatz des Antagonisten zur Behandlung von Überdosierung oder starker Nebenwirkungen ist außerdem zu beachten, dass die Halbwertszeit des Antagonisten im Vergleich zu den meisten Opioiden sehr kurz ist. Somit ist eine Überwachung des Patienten und unter Umständen eine wiederholte Gabe des Antagonisten notwendig.

2.1.6 Wirkung und Nebenwirkung

Hunde und Katzen zeigen teilweise gegensätzliche Reaktionen auf die Applikation von Opioiden. Ein möglicher Erklärungsansatz dafür liegt in der unterschiedlichen Verteilung und Dichte der Opioid-Rezeptoren innerhalb des Gehirns der unterschiedlichen Spezies (Pleuvry, 1991). Eine zusätzliche Besonderheit beim Einsatz von Opioiden bei Katzen stellt die geringere Kapazität der hepatischen Glucuronidierung dar (Maddison und Page, 2008). Dadurch wird teils eine längere Wirkdauer sowie eine höhere Gefahr des Auftretens toxischer Nebenwirkungen bei fehlender Dosisanpassung an die Katze bedingt. Generell spielt die Menge des applizierten Opioids bei allen Tierarten eine entscheidende Rolle bei der Ausbildung von gewünschten sowie unerwünschten Arzneimittelwirkungen.

Analgesie

Bezüglich der analgetischen Effekte von Opioiden kann eine supraspinale und eine spinale Analgesie unterschieden werden.

Wird die sympathische Übertragung von den primär afferenten Nervenfasern zu den spinothalamischen Neuronen gehemmt, liegt eine spinale Analgesie vor. Verhindert die Aktivierung deszendierender inhibitorischer Neuronen die synaptische Übertragung der primären Afferenzen zu den Neuronen des Tractus spinothalamicus, so bezeichnet man dies als supraspinale Analgesie, ebenso wie die Hemmung der Thalamusaktivität und der Verknüpfung des Thalamus mit dem Cortex (Illes et al., 2001). Bezüglich Schmerzempfindung und -therapie besteht eine Interaktion mit Alter und Geschlecht (Holdcroft, 2009). Eine stärkere analgetische Wirkung rufen so zum Beispiel die κ - Agonisten Nalbuphin, Butorphanol (Gear et al., 1996b) und Pentazocin (Gear et al., 1996a) bei der Frau im Vergleich zum Mann hervor. Bei der Ratte (Sprague-Dawley Ratten) kann eine schnellere analgetische Wirkung nach Applikation eines κ -Agonisten beim weiblichen Tier nachvollzogen werden, kein Geschlechtsunterschied besteht jedoch bei der Gabe von Fentanyl und Buprenorphin (Bartok und Craft, 1997). Eine weitere Studie kann ein stärkeres Ansprechen von männlichen Ratten gegenüber Morphin nachweisen (Kasson und George, 1984). Neben dem Geschlecht haben aber auch Unterschiede in der Rasse, zum Beispiel Wistar-Furth gegenüber Sprague-Dawley Ratten und dem hormonellen Geschehen einen Einfluss auf Schmerzempfinden und Analgesie (Kasson und George, 1984).

Sedation/Exzitation

Durch eine Hemmung im aufsteigenden Teil der Formatio reticularis können Opiode eine sedativ-hypnotische Wirkung beim Patienten hervorrufen (Illes et al., 2001). Beim Einsatz von transdermalem Fentanyl ist ein Ende des sedativen Einflusses und somit eine normale Aktivität der Patienten erst 0 h bis 36 h nach Entfernung des Patches wieder gegeben (Gilberto et al., 2003). Während der Hund auf Opioid-Gabe tendenziell mit einer zentralnervösen Depression reagiert- wie auch Affen und Menschen-, wirken Opiode bei der Katze unter Umständen exzitatorisch. Im Zusammenhang mit einer sehr hohen (100-fach), weit über der klinisch empfohlenen Dosis von Morphin wurde bei Katzen der Begriff der morphine mania geprägt (Nolan, 2000). Eine exzitatorische Wirkung wird auch bei Pferd, Schaf, Rind und Ziege beschrieben (Lamont und Matthews, 2007). Durch eine Senkung der Dosis kann diese exzitatorische Wirkung jedoch vermieden werden (Erhardt et al., 2004a). Im Gegensatz zu dieser allgemeinen Aussage, beschreibt eine Studie das Auftreten eines

sedativen Zustandes bei einem Fohlen nach transdermalen Fentanyl-Applikation (Eberspächer et al., 2008).

Atemdepression

Durch die Beeinflussung des Atemzentrums in Pons und Medulla oblongata besteht im Zusammenhang mit dem Opioid-Einsatz die Gefahr der Atemdepression (Erhardt und Henke, 2004). Diese resultiert durch die Interaktion des Opioids mit dem Atemzentrum in einer Erhöhung der Reizschwelle für den Kohlendioxid (CO₂)-Gehalt des arteriellen Blutes (Erhardt und Henke, 2004). Sichtbare Folgen der Atemdepression sind die Verringerung der Atemfrequenz, eine Änderung von Atemmuster und -rhythmus sowie des Atemminutenvolumens (Nolan, 2000). Hervorgerufen durch Hypoventilation und Hyperkapnie kann schließlich eine zerebrale Arterioldilatation entstehen, die wiederum den intrakraniellen Druckanstieg zur Folge hat (Lascelles und Waterman, 1997). Parallel zum sinkenden arteriellen Sauerstoffpartialdruck fällt aber auch der Sauerstoffverbrauch des Hundes von 5,5 ml/kg/min auf 4,8 ml/kg/min ab. Das liegt jedoch noch über dem basalen metabolischen Wert von 3,98 ml/kg/min (Arndt et al., 1984), so dass die klinische Relevanz der atemdepressiven Wirkung relativiert wird. Wahrscheinlichkeit und Stärke des Auftretens einer Atemdepression sind bei partiellen Agonisten und Agonist/Antagonisten geringer als bei Einsatz eines reinen Agonisten. Auch wird eine Abhängigkeit der Atemdepression von der Körpertemperatur beschrieben. Da die CO₂-Konzentration in Normothermie höher ist als in Hypothermie, besteht unter Normaltemperatur eine höhere Gefahr des Auftretens einer Atemdepression (Pettifer und Hosgood, 2003). Bei der Kombination der Opiode mit Sedativa oder Anästhetika verstärkt sich dieser Effekt (Lamont und Matthews, 2007).

Bezüglich des Einsatzes transdermalen Fentanyls beim Hund findet sich innerhalb der Literatur eine signifikante Häufung hypoxischer Zustände mit einem arteriellen Sauerstoffgehalt von 76 mmHg bis 96,9 mmHg zum Zeitpunkt 10 h und 12 h nach Applikation eines Fentanyl-Pflasters (Welch et al., 2002). Eine signifikante Erniedrigung des pH-Wertes auf 7,34 tritt in dieser Untersuchung nach 6 h ohne Anzeichen einer Hypoventilation auf. Pettifer und Hosgood (2004) beschreiben ebenfalls das Auftreten einer milden respiratorischen Azidose (pH= 7,22±0,01) bei Hunden während Fentanyl-Applikation in Narkose. Die CO₂-Konzentration liegt dabei jedoch schon eine Stunde nach Beendigung der Anästhesie bei allen Probanden wieder im Referenzbereich. Ein Abfallen der Atemfrequenz unter den Ausgangswert auf 16/min bis 28/min kann in der Untersuchung von Gilberto et al. (2003) 12 h nach Fentanyl-Applikation bei Hunden eruiert werden sowie

während der ersten 24 h nach Entfernung des Patches. Ob dies jedoch mit der erniedrigten Aktivität der Tiere nach der Operation verbunden ist oder durch Fentanyl hervorgerufen wird, ist unbekannt. Eine andere Studie beschreibt eine Atemdepression mit Atemfrequenzen von 12/min bis 30/min im Zeitraum 24 h bis 72 h nach Applikation des Fentanyl-Patches (Schultheiss et al., 1995).

So lässt sich das Resümee ziehen, dass in klinisch relevanten Dosen die Gefahr der Atemdepression als nicht signifikant eingeschätzt werden kann (Lamont und Matthews, 2007). Bei der Verwendung höherer Dosen oder der Kombination mit anderen atemdepressiven Medikamenten jedoch tritt eine Hypoventilation mit der Folge einer Hyperkapnie und Hypoxie häufiger auf (Pettifer und Hosgood, 2004).

Bradykardie/ Tachykardie

Opioide können bei verschiedenen Spezies konträre Auswirkungen auf das Herz-Kreislaufgeschehen ausüben, mit der Folge der Ausbildung einer Tachy- oder Bradykardie.

Die parasymphatische Aktivierung des Nucleus dorsalis des Nervus vagus kann ebenso wie eine Depression der kardiovaskulären Kontrollzentren im Hirnstamm eine Bradykardie bedingen (Illes et al., 2001; Erhardt et al., 2004a). Diesbezüglich stellen Inoue et al. (1980) fest, dass Fentanyl nur auf die kardioinhibitorischen Typ A Vagusefferenzen wirkt, nicht aber auf die Typ B und C Fasern. Während einer Opioid-induzierten Bradykardie bleiben sowohl die Myokardkontraktilität als auch der Gefäßtonus unverändert (Hammond et al., 2008). Die Auswurfleistung des Herzens, der Cardiac Output, steigt bei einer niedrigen Fentanyl-Serumkonzentration zuerst an, fällt dann aber parallel zum Absinken der Herzfrequenz ab: von 1760 ± 160 ml/min auf 800 ml/min, das entspricht einer Reduktion um 45% (Arndt et al., 1984).

Schultheiss et al. (1995) weisen in ihrer Studie bei 5 von 8 Hunden eine Bradykardie mit Werten zwischen 66/min und 104/min im Zeitfenster 24 h bis 48 h nach Applikation des Fentanyl-Patches nach. Auch Gilberto et al. (2003) fällt eine Reduktion der Herzfrequenz auf 60/min bis 80/min 12 h nach Fentanyl-Applikation beim Hund auf.

Sowohl Yackey et al. (2004) als auch Pascoe et al. (1997) berichten vom Auftreten einer Tachykardie mit 155/min bis 240/min im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 137/min bis 201/min bei Katzen nach Fentanyl-Gabe (Yackey et al., 2004). Eine Steigerung der Herzfrequenz 2 h nach Operation kann auch in einer weiteren Studie bei Katzen unter Einsatz von Fentanyl im Vergleich zu Butorphanol festgestellt werden (Gellasch et al., 2002).

Hypo-/Hypertension

Durch eine Aktivierung des Barorezeptor-Reflexbogens in der Medulla oblongata kann durch Fentanyl eine dosisabhängige Blutdrucksenkung ausgelöst werden. Moore et al. (2000) beschreiben eine Dilatation der koronaren und systemischen Blutgefäße nach Fentanyl-Applikation bei klinisch üblichen Plasmakonzentrationen von 1 ng/ml bis 2 ng/ml mit der Folge einer Hypotension. Einen weiteren Erklärungsansatz für die Entstehung einer Hypotension bietet die Tatsache, dass Opioide eine Freisetzung von Histamin aus zirkulierenden Mastzellen bewirken können, die wiederum eine Dilatation der Blutgefäße bedingen (Lamont und Matthews, 2007). In höheren Dosen appliziert ruft Fentanyl jedoch eine Konstriktion des koronaren und systemischen Gefäßsystems hervor mit der Folge von Myokardischämie, Hypertension, Bradykardie und metabolischer Azidose (Moore et al., 2000). In diesem Zusammenhang berichten Pascoe et al. (1997) von einem Blutdruckanstieg bei ihren feline Patienten nach Fentanyl-Applikation.

Hypo-/Hyperthermie

Unter Opioid-Behandlung können Störungen des Thermoregulationszentrums im Thalamus auftreten. Die Hypothermie ist vor allem beim Hund im perioperativen Zeitfenster unter gleichzeitiger Anwendung anderer zentralnervös suppressiver Medikamente beschrieben (Lamont und Matthews, 2007). In einer Untersuchung von Schultheiss et al. (1995) zeigen 2 von 8 Hunden zum Zeitpunkt 24 h beziehungsweise 48 h nach Applikation eines Fentanyl-Patches das Vorliegen einer Hypothermie mit 37,6°C. Auch wird von einer Hypothermie beim Hund anhaltend von 12 h bis 72 h nach transdermaler Fentanyl-Applikation durch Gilberto et al. (2003) berichtet: es liegt eine Variation zwischen den einzelnen Patienten von 35,7°C bis 37,5°C 12 h nach Applikation des Pflasters und 36,7°C bis 38,6°C im Zeitraum von 24 h bis 72 h vor.

Bei der Katze, aber auch bei Pferd, Schwein und Wiederkäuer dominiert bezüglich Temperaturveränderungen das Auftreten einer Opioid-induzierten Hyperthermie. So berichten Booth und Rankin (1954) vom Anstieg der rektalen Temperatur auf 41,7°C bei Katzen nach Applikation von 30 mg/kg Meperidin. Clark und Cumby (1978) bemerken ebenfalls das Auftreten einer Hyperthermie nach intravenöser (i.v.) Applikation von >1 mg/kg Morphin. Ilkiw et al. (1997) müssen die Katzen ihrer Studie während einer Alfentanil-Narkose wegen des Auftretens einer Hyperthermie aktiv kühlen. In einer Studie von Glerum et al. (2001) ist die rektale Temperatur bei Katzen, die unter Fentanyl-Patch einer Narkose unterzogen

werden, höher als bei den Katzen, die ohne Verabreichung von Opioiden anästhesiert werden. Gellasch et al. (2002) finden 4 h bis 12 h nach Applikation transdermaler Fentanyl-Pflaster bei Katzen einen Temperaturanstieg um 1°C über den Ausgangswert. Dabei messen sie einen Maximalwert von 40,8°C bei einer Fentanyl-Serumkonzentration von 7 ng/ml. In einer Studie von Niedfeldt und Robertson (2006) kann bei 70% der untersuchten 125 Katzen innerhalb von 20 h nach Hydromorphon-Applikation eine Körperinnentemperatur über 40°C gemessen werden, mit einem Temperaturmaximum von 42,5°C. Posner et al. (2007) berichten schließlich von einem Temperaturmaximum bei 41,6°C nach Applikation von Hydromorphon an Katzen. Drei Jahre später können Posner et al. (2010) einen Anstieg der Körpertemperatur bei der Katze auch nach der Gabe von Butorphanol und Buprenorphin nachweisen.

Übelkeit/Erbrechen

Über eine Stimulation der Chemorezeptor Triggerzone in der Area postrema der Medulla oblongata können durch Opiode experimentell Nausea und Vomitus ausgelöst werden. Beschrieben wird diese Nebenwirkung vor allem im Zusammenhang mit einer Morphin-Applikation (Nolan, 2000). Werden die Opiode jedoch im frühen postoperativen Zeitraum oder an Patienten mit Schmerzen verabreicht, so tritt Vomitus nur selten auf (Robertson et al., 2003; Lamont und Matthews, 2007; Hammond et al., 2008).

Betrachtet man die tiermedizinischen Studien, so weisen 7 der 8 Hunde bei Schultheiss et al. (1995) eine Anorexie mit einem Gewichtsverlust von 0,3 kg bis 1,8 kg innerhalb von 5 Tagen auf. Diese ist unter Umständen auf eine sedative Komponente des Fentanyls oder auf das Vorliegen von Übelkeit zurückzuführen. Alternativ muss Stress für die Tiere in einer unbekanntem Umgebung und entsprechender Behandlung als Ursache für die Entstehung einer katabolen Energiesituation in Erwägung gezogen werden. Auch die Probanden von Gilberto et al. (2003) zeigen eine Appetitminderung, die 12 h nach Applikation des Patches beginnt und bis zur Entfernung des Patches oder gar 24 h darüber hinaus anhält. Im Gegensatz dazu fällt bei den Hunden einer anderen Studie (Lafuente et al., 2005) ein gesteigerter Appetit im Vergleich mit der Meloxicam-Kontrollgruppe auf.

Beim Einsatz von transdermalem Fentanyl an Katzen liegt bei Gellasch et al. (2002) sowie Egger et al. (2003) keine Reduktion der Futteraufnahme vor, im Gegenteil zu Lee et al. (2000), die einen verminderten Appetit feststellen.

Euphorie/Dysphorie

Hofmeister et al. (2006) beschreiben das Auftreten von Dysphorien nach i.v. Applikation von Morphin beziehungsweise Hydromorphons in Kombination mit epiduraler Morphin-Gabe zur Narkoseeinleitung an drei Hunden. Alle drei Patienten zeigen in der Aufwachphase exzessives Schreien, keine Reaktion auf ihre Umgebung und nur kurzzeitiges Ansprechen auf Acepromazin oder Diazepam. Parallel hierzu traten Tachykardie, Hecheln und beidseitige Mydriasis auf. Alle drei Patienten normalisieren sich innerhalb von 5 min nach der Applikation von 0,01 mg/kg Naloxon i.v..

In einer anderen Studie (Davidson et al., 2004) zeigen 3 von 8 Katzen 36 h bis 42 h nach Fentanyl-Applikation Anzeichen einer Dysphorie mit weiten Pupillen, stargazing, unruhig in der Box hin- und herlaufen, bei Fentanyl-Serumkonzentration über 2,09 ng/ml.

Robertson und Taylor (2003) sowie Scherk-Nixon (1996) und Gellasch et al. (2002) berichten von euphorischen Zuständen der Katzen nach Opioid-Gabe. Die Tiere zeigen exzessives Schnurren, Kneten mit den Vorderpfoten und rollen sich in der Box herum.

In der Humanmedizin wird im Zusammenhang mit Opioid-Behandlungen von den Patienten das Auftreten von Derealisierung, Depersonalisierung, Halluzinationen, unangenehmen und unkontrollierbaren Gedanken sowie Träumen, Konzentrationsproblemen, unangenehmen körperlichen Empfindungen, Unwohlsein, Angst, Nervosität und Zittern beschrieben (Hofmeister et al., 2006).

Toleranz/Abhängigkeit

Eine Ausbildung von Opioid-Toleranz und -Abhängigkeit wird bei wiederholter oder kontinuierlicher Opioid-Gabe über längere Zeit hinweg beschrieben. Das heißt die Opioid-Dosis muss gesteigert werden um den gleichen analgetischen Effekt zu erhalten. Parallel zur Ausbildung einer Toleranz entsteht auch eine physische Abhängigkeit, so dass nach längerer Opioid-Therapie eine allmähliche Dosisreduktion empfohlen wird um Entzugssymptome zu minimieren. Im Zusammenhang mit Entzugssymptomen können generell beim tierischen Patienten Piloerektion, Ejakulation, Harnabsatz, Diarrhoe, verstärkter Tränen- und Nasenausfluss, Ptosis, Unruhe oder Aggressivität auftreten (Hammond et al., 2008). Experimentell konnte bei der Ratte eine Opioid-Abhängigkeit und Entzugssymptomatik für Morphin (Bläsig et al., 1973) und Fentanyl (Thornton und Smith, 1997) nachgewiesen werden. Spezielle Anzeichen des Entzugs bei der Ratte sind Springen, Klettern, Zittern, Zähneklappern, wet dog shaking und stretching/writhing abdomen.

Immunsuppression

Die immunsuppressive Wirkung von Opioiden insbesondere von Morphin gilt zum jetzigen Zeitpunkt als in vitro und im Tiermodell gesichert. Hervorgerufen wird dieses Phänomen durch direkt inhibierende Effekte der Opioide auf die Immunzellen und durch einen negativen Feedback-Mechanismus der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse mit der Folge einer gesteigerten Kortisolfreisetzung (Welters, 2003). Ermöglicht wird dieser Effekt dadurch, dass sich nachgewiesenermaßen Opioid-Rezeptoren auf Granulozyten, Monozyten, Makrophagen und Cluster of Differentiation 4-Zellen befinden.

Magen-Darm-Trakt

Im Bereich des Magen-Darm-Trakts kann durch die Applikation von Opioiden die Magenentleerung verzögert sein, hervorgerufen durch die Abnahme der Magenmotilität und die Konstriktion des Pylorus. Eine Hemmung der propulsiven Darmperistaltik stellt einen weiteren Effekt der Opioide auf das Verdauungssystem dar. Eine Erhöhung des Tonus der glatten Muskulatur von Gallenblase und Gallengängen in Kombination mit einer Kontraktion des Musculus sphincter oddi kann einen Druckanstieg im Gallengangssystem mit der Folge einer Gallenkolik und einer Stauung der Galle und des Pankreassekretes hervorrufen (Kojda, 2007). Morphin und Pentazozin erhöhen beim Menschen die Kontraktionsdauer und den Basaldruck des Musculus sphincter oddi und behindern somit den Abfluß der Galle (Staritz et al., 1986). Untersuchungen mit dem partiellen Agonisten Buprenorphin beim Menschen zeigen lediglich eine signifikante Beeinflussung der Amplitudenhöhe, nicht jedoch der Frequenz oder Dauer der Kontraktion des Gallenblasensphinkters oder der Druckverhältnisse der angrenzenden anatomischen Strukturen (Cruet et al., 1989). Auch Tramadol bewirkt keinen Spasmus des Gallenblasensphinkters (Staritz et al., 1986). Bezüglich des Auftretens beim Tier sind keine klinischen Studien bekannt (Lamont und Matthews, 2007). Im Zusammenhang mit einer experimentell verursachten Pankreatitis bei der Ratte ruft Buprenorphin jedoch keine Enzymerhöhung in Serum oder Aszites hervor, auch die histologische Kontrolluntersuchung des Pankreas zeigt keinen Hinweis auf eine negative Beeinflussung des Krankheitsbildes durch das Opioid (Werszczyńska-Siemiakowska et al., 1987).

Urogenitaltrakt

Der Einsatz von Opioiden kann den Tonus der Muskulatur des Harnblasensphinkters steigern sowie die Detrusorkontraktilität und die Sensibilität der Blase reduzieren, so dass bei Patienten während einer Opioid-Therapie eine Harnverhaltung entstehen kann (Lamont und Matthews, 2007). Auch die opioiderge Beeinflussung der Freisetzung von antidiuretischem Hormon kann eine Veränderung der Urinproduktion bedingen. Hervorgerufen wird dies durch Auswirkungen auf die renale Natrium- und Wasserausscheidung sowie auf die resultierende Hämodynamik und auf die tubulären Reabsorptionsvorgänge. Somit ist das Problem der Harnverhaltung im Zusammenhang mit der Opioid-Gabe prinzipiell bekannt, jedoch wird nur in einem Artikel beim Tier das Auftreten dieser opioidergen Nebenwirkung vermutet und dokumentiert (Herperger, 1998).

Hinsichtlich des Auftretens einer Dysurie gibt es große Unterschiede im Verhalten der unterschiedlichen Opioid-Präparate. So wirken μ - und κ -Opioid-Agonisten bezüglich des Urinabsatzes beziehungsweise der Urinproduktion konträr (Leander, 1983). Während die κ -Agonisten eine Diurese mit einem gesteigerten Urinoutput bewirken, die nur durch sehr hohe Naloxon-Dosen (10 mg/kg) antagonisierbar ist, entsteht beim Einsatz von μ -Agonisten Morphin und L-Methadon ein vermindertes Urinoutput, das jedoch mit niedrigeren Naloxon-Dosen (0,01-0,1 mg/kg) antagonisiert werden kann (Leander, 1983). Eine mäßige, relativ naloxonresistente Diurese tritt nach der Gabe von Butorphanol auf (Leander, 1983).

Miosis/Mydriasis

Hunde, Ratten, Kaninchen und Menschen zeigen nach Opioid-Applikation eine Miosis (Abbildung 2a, 2b). Bei der Katze hingegen ist das Auftreten einer beidseitigen Mydriasis auf Opioid-Gabe als häufige Nebenwirkung beschrieben (Abbildung 2c) (Robertson et al., 2003). Diese tritt schon wenige Minuten nach Verabreichung des Opioids auf und hält über die analgetische Wirkung hinaus an. In dieser Phase wird ein ruhiger, langsamer Umgang mit den Tieren empfohlen und ein Ansprechen der Tiere vor Manipulation aufgrund des gestörten Visus sowie das Vermeiden grellen Lichtes. Auch Pferde, Schafe und Affen reagieren auf Opiode mit der Ausbildung einer Mydriasis.

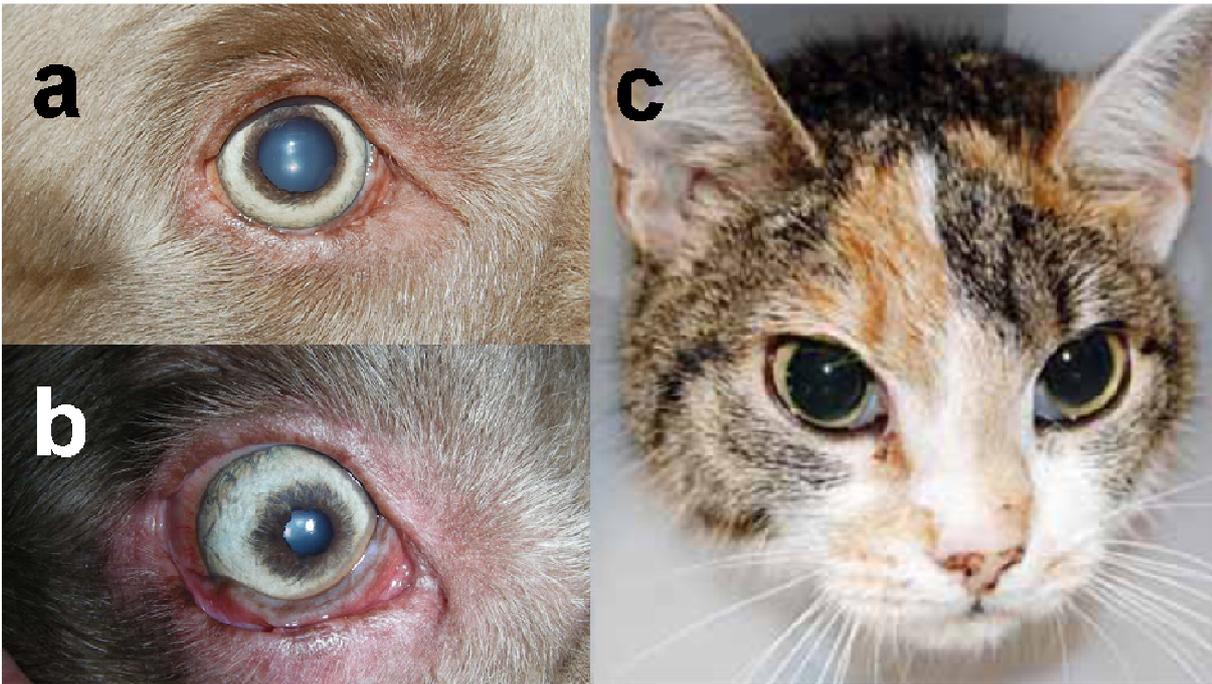


Abbildung 2: Opioid-bedingte Veränderungen am Auge

Auftreten einer Myosis beim Hund: Pupille vor (a) und nach (b) Fentanyl-Gabe. Die Katze zeigt nach Butorphanol-Applikation eine Mydriasis (c).

Histaminfreisetzung

Lamont und Mathews (2007) beschreiben eine Opioid-induzierte Histaminausschüttung. Über die Freisetzung von Histamin aus den zirkulierenden Mastzellen können Opioide neben vasodilatatorischen und hypotensiven Effekten auch Hautreaktionen mit Juckreiz und Bronchokonstriktion auslösen (Illes et al., 2001).

Dabei soll Morphin vorwiegend die Mastzellen der Haut aktivieren und Buprenorphin die der Lunge (Blunk et al., 2004). Das Auftreten von Rötung und Juckreiz an der Applikationsstelle sind nach subkutaner (s.c.) oder intramuskulärer (i.m.) Morphin-Gabe beschrieben (Schmelz und Petersen, 2001) sowie generalisierter oder segmentaler Juckreiz nach epiduraler Injektion von Morphin (Slappendel et al., 2000). Die Inzidenz des Auftretens von Juckreiz korreliert mit der Dosis des verabreichten Opioids. In der Regel ist eine Therapie durch den Einsatz von Antihistaminika gut möglich (Slappendel et al., 2000). Eine besonders ausgeprägte Aktivierung der Mastzellen mit der Folge der Freisetzung von Histamin und Tryptase wird durch Kodein und Meperidin ausgelöst. Fentanyl und Fentanyl-Abkömmlinge weisen jedoch keine Aktivierung von kutanen Mastzellen auf (Blunk et al., 2004).

Hyperästhesie

Célèrier et al. (2000) untersuchen den Einsatz von i.v. Fentanyl-Boli bei Ratten. Sie bemerken eine früh auftretende (2 h bis 5 h nach Applikation) analgetische Wirkung. In der anschließenden späteren Phase wird über maximal 5 Tage eine Hyperalgesie hervorgerufen, wobei die Schmerzgrenze bis zu 30% unterhalb des Basalwertes liegt. Diese Hyperalgesie steigt mit Erhöhung der Fentanyl-Dosis an. Durch die Aktivierung des μ -Opioid-Rezeptors wird der Glutamat-Effekt am N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor (NMDA-Rezeptor) verstärkt. Eine gesteigerte Glutamat-Freisetzung im Dorsalhorn (präsynaptisch) oder eine gesteigerte, NMDA-vermittelte Glutamat-Antwort (postsynaptisch) sind die Folge und zugleich der Grund für die Hyperalgesie. Durch die s.c. Gabe von 10 mg/kg Ketamin, einem NMDA-Rezeptor Antagonist, vor Opioid-Applikation wird die analgetische Phase verstärkt und die Entstehung einer Hyperalgesie verhindert.

2.1.7 Kontraindikationen und Maßnahmen bei Überdosierung

Nicht eingesetzt werden sollten Opioide bei bestehenden respiratorischen Problemen oder zentralnervös gestörten Patienten, zum Beispiel solche nach Schädel-Hirn-Traumata oder mit Anfallsleiden wie Epilepsie. Denn die Opioid-induzierte Atemdepression führt zum Anstieg des CO₂-Gehaltes und so zum weiteren Anstieg des intrakraniellen Druckes (Illes et al., 2001; Erhardt et al., 2004a). Auch bei Tieren, die unter Monoaminoxidase-Hemmern oder Beruhigungsmitteln stehen (Anästhetika, Antihistaminika, Phenothiazine, Barbiturate, Tranquilizer), ist vom Opioid-Einsatz abzuraten, da diese Medikamente die atemdepressiven Nebenwirkungen der Opioide erhöhen. Vorsicht ist geboten bei der Verwendung von Opioiden an geriatrischen, stark geschwächten Tieren oder Patienten, bei denen Nieren- oder Leberfunktion eingeschränkt sind, da bei diesen der Abbau der Opioide eingeschränkt sein kann.

Wird ein Fentanyl-Patch einem Patienten appliziert, der Fieber hat, oder im Bereich von Zusammenhangstrennungen der Haut aufgebracht, so kann es infolge beschleunigter Resorption zu Überdosierungen kommen. Dämpfungen des zentralen Nervensystems oder der Atmung können auftreten und es drohen Herz-Kreislaufzusammenbruch, Bradykardie, Zittern oder Anfälle (Plumb, 2005).

Bei Verdacht möglicher Überdosierung, Nebenwirkungen oder auftretender Dysphorie ist eine Antagonisierung des Patienten möglich beziehungsweise nötig. Bei Verdacht auf das

Vorliegen eines dysphorischen Verhaltens wird empfohlen zuerst abzuklären, ob eine ausreichende Analgesie gegeben ist. Als zweites sollte der Füllungsstatus der Blase kontrolliert und diese gegebenenfalls entleert werden. Dann kann über die Gabe von Tranquilizern wie Acepromazin die Angst als mögliche Ursache für verändertes, dysphorisches Verhalten ausgeschaltet werden. Sollten diese drei Maßnahmen keinen Erfolg bringen, so liegt der Verdacht einer Medikamentenreaktion auf Opioide vor und eine Antagonisierung mittels Naloxon ist indiziert (Hofmeister et al., 2006). Bei der Behandlung mit Opioid-haltigen Pflastern muss dieses im Fall einer Überdosierung oder massiver Nebenwirkungen entfernt werden. Nach Entfernen des Pflasters fällt der Serumspiegel des Fentanyl in der Regel langsam ab, jedoch tritt bei manchen Patienten nach Entfernung des Patches noch ein Ansteigen oder eine Konstanz der Fentanyl-Serumkonzentration auf. Eine mögliche Erklärung dafür könnte in der Ausbildung eines dermalen Depots liegen, welches bei Applikation erst gefüllt wird und nach Entfernung des Pflasters noch vom Körper resorbiert werden muss. Dieses Konzentrationsmuster lässt sich nicht nur beim Menschen nachvollziehen (Duthie et al., 1988), sondern auch beim Hund (Schultheiss et al., 1995; Egger et al., 1998; Gilberto et al., 2003).

Eine besonders wichtige Stellung erhält im Zusammenhang mit der Antagonisierung von Opioiden der Einsatz einer alternativen Analgesie.

Beim Menschen tritt ein Medikamentenmissbrauch leider immer wieder auf. Hier wird eine Aufnahme des Fentanyl per Inhalation oder Injektion nach Extraktion aus dem Patch beschrieben, aber auch die orale, transmukosale und rektale Verwendung der transdermalen Pflaster (Reeves und Ginifer, 2002; Liappas et al., 2004; Martin et al., 2006). Es gibt jedoch auch Fallberichte über versehentlichen Missbrauch von Fentanyl-Pflastern (Teske et al., 2007). Diese stehen vorwiegend im Zusammenhang mit geistig verwirrten Menschen, Babys oder Kleinkindern.

2.2 Fentanyl

2.2.1 Chemische und physikalische Eigenschaften

Fentanyl (Abbildung 3) ist ein synthetisches Opioid. Chemisch gesehen handelt es sich um das N-(1-Phenethyl-4-piperidyl)propionanilid (International Union of Pure and Applied Chemistry) und gehört der Klasse der 4-Anilinophenylpiperidine an.

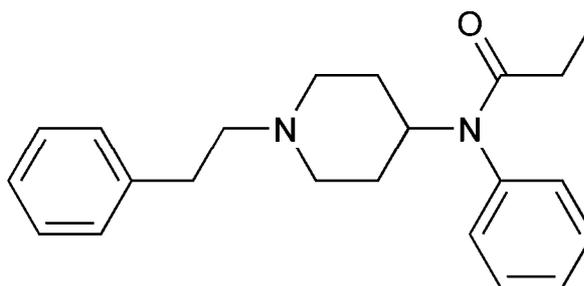


Abbildung 3: Strukturformel des Fentanyls

Fentanyl hat ein niedriges Molekulargewicht mit 336,5 Da und erweist sich als lipophil mit einem Oktanol/Wasser-Koeffizient von 717 (Larsen et al., 2003) beziehungsweise dem logarithmierten Koeffizienten von 2,8. Ein idealer Wert für die Penetration des Stratum corneums liegt beim Logarithmus des Oktanol/Wasser-Koeffizienten zwischen 1 und 3 (Mills und Cross, 2006). Das erleichtert die Penetration durch das Stratum corneum, führt aber zu einer schlechteren Diffusion durch die angrenzende hydrophile Dermis und begünstigt so die Bildung eines dermalen Depots (Riviere und Papich, 2001). Darüber hinaus hat Fentanyl mit einem pKa-Wert von 8,2 basische Eigenschaften (Streisand et al., 1995), das bedeutet, es liegt in einem alkalischen Milieu vermehrt in nicht ionisierter Form und somit besser resorbierbar vor. Fentanyl weist eine Plasmaproteinbindung von 84% auf (EMA).

Fentanyl stellt einen reinen Opioid-Agonisten dar, seine analgetische Wirkung ist vor allem begründet in der Aktivierung der μ - und κ -Rezeptoren. Dabei zeigt Fentanyl eine höhere Rezeptorbindung als Morphin, die unter Umständen durch die Einführung eines zusätzlichen aromatischen Ringes bedingt wird (Straßburger und Friderichs, 2002). Die Meinungen bezüglich des analgetisch therapeutischen Index des Fentanyls variieren vom 100-fachen

(Erhardt et al., 2004a) über das 200-fache (Buschmann et al., 2002) bis hin zum 400-fachen (Stanley, 2000) von Morphin.

2.2.2 Applikationsmöglichkeiten

Von Kyles et al. (1996) wird der Einsatz von Fentanyl i.v. in der Tiermedizin vorgeschlagen für die Prämedikation, balancierte Anästhesie oder postoperativ als Dauertropfinfusion, da die Wirkdauer von Fentanyl mit 20 bis 30 Minuten (Michiels et al., 1977) bei hoher Potenz sehr kurz ist. Auch eine kontinuierliche Gabe des Fentanyls in Form eines transdermalen Pflasters ist als postoperatives Analgetikum einsetzbar (Erhardt et al., 2004b).

Robertson et al. (2005) zeigen an jeweils einer Katze, dass auch nach Gabe von 2 µg/kg Fentanyl-Injektionslösung in die Nase und in die Mundhöhle maximale Fentanyl-Serumkonzentrationen von 0,96 ng/ml nach 2 min (oral) und 1,48 ng/ml nach 5 min (nasal) nachweisbar waren. Auf Grund der stark vaskularisierten Oberfläche von Nase und Mund sind diese Applikationsformen prinzipiell gut einsetzbar, jedoch stellt sich das benötigte, relativ große Volumen als Problem dar, so dass andere Darreichungsformen für die orale beziehungsweise nasale Applikation benötigt werden.

Del Consuelo et al. (2007) experimentieren mit der Darreichung einer bukkalen Applikationsform für Fentanyl mittels bioadhäsiven Filmen aus Polyvinylpyrolidon. Eine andere Forschungsgruppe beschäftigt sich mit der Fentanyl-Applikation in Form eines Carboxyzellulose-Gels an der bukkalen Schleimhaut bei Hunden, wobei schon 5 min nach Applikation ein Serumspiegel von 0,95 ng/ml nachweisbar ist (Little et al., 2008). Im Zusammenhang mit der oral transmukosalen Anwendung gilt zu beachten, dass Fentanyl bei steigendem pH-Wert vermehrt in nicht ionisiertem Zustand vorliegt, wodurch die Absorption verbessert wird (Streisand et al., 1995).

Der Einsatz von Fentanyl in Form eines Pluronic lecithin organogels (PLO) in der Menge 10 µg/kg bis 30 µg/kg, aufgetragen an der Innenseite der Pinna beziehungsweise am Nacken, wird in einer Studie von Robertson et al. (2005) getestet. Bei dieser Applikationsform konnten jedoch keine Fentanyl-Plasmakonzentrationen ermittelt werden (Robertson et al., 2005). Ähnliche Versuche der Fentanyl- und Morphin-Applikation als PLO an der Haut des Abdomens beim Hund brachten negative Ergebnisse (Krotscheck et al., 2004).

2.2.3 Pharmakokinetik nach intravenöser Applikation

Über die i.v. Applikation von Fentanyl an Hunde und Katzen und den entsprechenden Untersuchungen nach dieser Applikationsart, wurden die pharmakokinetischen Daten für Fentanyl ermittelt (Tabelle 1, 2). Zu beachten sind in diesem Zusammenhang die großen Unterschiede zwischen den beiden Spezies.

Lamont und Mathews (2007) postulieren, dass eine maximale analgetische Wirkung 5 min nach i.v. Applikation vorliegt, bei einer kurzen Wirkdauer von 30 min bis 60 min (Plumb, 2005; Hammond et al., 2008). Die Eliminationshalbwertszeit (ElimHWZ) beträgt 2,4 min (Murphy et al., 1979) innerhalb der ersten 45 min. Im terminalen Bereich des Medikamentenabbaus steigert sich die Halbwertszeit je nach Autor auf bis zu 6,03 h.

Tabelle 1: Pharmakokinetische Daten nach intravenöser Fentanyl-Applikation beim Hund

Dabei arbeiten Murphy et al. (1979) mit 10 µg/kg bei n=8 und 100 µg/kg bei n=5 Tieren. Murphy et al. (1983) verwenden n=19 Hunde mit den Dosierungen 2,5 µg/kg, 6,4 µg/kg, 64 µg/kg und 640 µg/kg. Kyles et al. (1996) untersuchen n=6 Hunde mit der Dosis 50 µg/kg. Angegeben sind Eliminationshalbwertszeit (ElimHWZ), Verteilungsvolumen (VertVol), Clearance und Area Under the Curve (AUC) als Mittelwert ± Standardabweichung.

Hund		
frühe ElimHWZ	0,75 h	Kyles et al., 1996
	2,10±0,17/ 3,10±0,64 min	Murphy et al., 1979
	12,0±2,8/ 33,0±3,9/ 31,9±4,7/ 20,4±1,1 min	Murphy et al., 1983
späte ElimHWZ	6,03 h	Kyles et al., 1996
	197±36/ 201±17 min	Murphy et al., 1979
	152±29/ 222±48/ 220±20/ 184±11 min	Murphy et al., 1983
VertVol	10,65±5,53 l/kg	Kyles et al., 1996
	10,20±0,96/ 9,42±0,85 l/kg	Murphy et al., 1979
	6,5±1,0/ 11,4±1,1/ 10,6±0,7/ 9,5±0,7 l/kg	Murphy et al., 1983
Clearance	1,67±0,55 l/kg/h	Kyles et al., 1996
	32,0±1,7/ 38,4±5,1 ml/kg/min	Murphy et al., 1979
	30,5±1,7/ 38,6±5,4/ 36,2±2,4/ 36,0±3,7 ml/kg/min	Murphy et al., 1983
Steady State VertVol	10,65±5,53 l/kg	Kyles et al., 1996
AUC	0,033±0,013 µg*h/ml	Kyles et al., 1996

Tabelle 2: Pharmakokinetische Daten nach intravenöser Fentanyl-Applikation bei der Katze

Lee et al. (2000) arbeiten mit n=6 Katzen eines Körpergewichtes von $3,78 \pm 0,48$ kg mit $25 \mu\text{g}$ Fentanyl intravenös. Angegeben sind Eliminationshalbwertszeit (ElimHWZ), Verteilungsvolumen (VertVol), Clearance und Area Under the Curve (AUC) als Mittelwert \pm Standardabweichung sowie die Streubreite von Minimum zu Maximum.

Katze		
frühe ElimHWZ	0,29 \pm 0,07 h (0,13-0,59 h)	Lee et al., 2000
späte ElimHWZ	2,35 \pm 0,57 h (1,00-4,62 h)	Lee et al., 2000
Delivery Rate	8,48 \pm 1,70 mg/h	Lee et al., 2000
VertVol	3,43 \pm 0,58 l/kg (2,28-6,13 l/kg)	Lee et al., 2000
Clearance	1,19 \pm 0,16 l/kg/h (0,79-1,73 l/kg/h)	Lee et al., 2000
Steady State VertVol	2,56 \pm 0,32 l/kg (1,64-3,90 l/kg)	Lee et al., 2000
AUC	6,13 \pm 1,09 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ (3,60-10,59 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$)	Lee et al., 2000

2.2.4 Abbau

Für die Ausscheidung von Medikamenten ist eine Modifikation ihrer chemischen Struktur notwendig, denn ausreichend hydrophile Eigenschaften sind die Voraussetzung für die Elimination. Die Phase-I-Reaktion, die sogenannte Funktionalisierungsreaktion, verwendet Oxidation, Reduktion, Hydrolyse oder Decarboxylierung (Derendorf et al., 2002). Die anschließende Phase-II-Reaktion, die Konjugationsreaktion, generiert durch Glucuronidierung, Methylierung, Acetylierung, Sulfatierung oder Konjugation mit Glycin, Glutathion oder Glutamin hydrophile, polare Metabolite (Derendorf et al., 2002). Die Metabolisierung von Fentanyl im Speziellen erfolgt vor allem durch die Leber mit Hilfe der Glucuronyltransferase durch Konjugation mit Glucuronsäure (Murphy et al., 1983; Erhardt et al., 2004a). Die Extraktion des Fentanyls aus dem Serum im Bereich der Leber, genauer des Portalvenensystems, gilt als sehr effektiv (Bower und Hull, 1982) und wird vorwiegend durch CYP 3A4, einem Subtyp der Cytochrom-P450-Familie, bedingt (EMEA). Innerhalb dieses

Vorganges entstehen inaktive Metaboliten, vor allem Norfentanyl, aktive Metabolite des Fentanyls sind nicht bekannt (EMA). Beim Abbau von Morphin bilden sich auch aktive, beim Menschen analgetisch wirkende Metaboliten wie das Morphin-6-Glucuronid (5-10%). Andere Metaboliten wie das Morphin-3-Glucuronid (75-85%) können jedoch eventuell neuroexzitatorische Eigenschaften aufweisen (Hammond et al., 2008; Zöllner und Schäfer, 2008). Die Ausscheidung der Opioide und ihrer Metaboliten erfolgt vor allem über Niere und Darm in Form von Galle oder Urin (Erhardt et al., 2004a). Für das Fentanyl gilt, dass 75% der Metaboliten über den Urin, 9% über Fäzes ausgeschieden werden und weniger als 10% unverändert die Niere passieren (EMA). Eine andere Quelle spricht von einer renalen Elimination unmetabolisierten Fentanyls zwischen 10% und 25% beim Menschen (Hess et al., 1972). So bewirkt vor allem eine eingeschränkte Nierenfunktion eine Akkumulation des Opioids und eine verlängerte Wirkdauer.

2.3 Transdermale Applikation

2.3.1 Hautaufbau

Die Haut übernimmt viele Funktionen in unserem Körper. Sie dient als Barriere vor allem gegenüber hydrophilen und ionischen Stoffen, dagegen zeigt sie sich relativ permeabel gegenüber lipophilen Substanzen. In ihren Aufgabenbereich fallen Thermoregulation und neurosensorische Rezeption sowie endokrinologische und immunologische Kompetenz. Die Haut setzt sich zusammen aus Epidermis, Dermis und Subkutis.

Die Epidermis stellt die äußerste Schicht der Haut dar, sie ist avaskulär. Im Bereich des Stratum basale teilen sich die Keratinozyten und erfahren auf ihrer Wanderung zum Stratum corneum eine Differenzierung. Sie produzieren Strukturprotein, Keratin und Enzyme zur Lipidproduktion. Ebenso befinden sich hier zelluläre Enzyme und Esterasen, die eventuell eingedrungenen Stoffe metabolisieren. Schließlich liegen die Keratinozyten flach, kernlos und eingemörtelt in eine Lipidmatrix aus Sterol, Ceramid und anderen neutralen Lipiden an der Körperoberfläche und bilden die chemische Barriere (Riviere und Papich, 2001). Obwohl das hydrophile Keratin des Stratum corneum relativ impermeabel und rigide ist, gestaltet der Wassergehalt auch diese Schicht elastisch (Venkatraman und Gale, 1998).

Die Dermis ist die gefäßführende Schicht der Haut, die die Versorgung der Epidermis mit Sauerstoff und Nährstoffen sicherstellt. Sie enthält Immun- und Entzündungszellen und

beeinflusst in Form von arteriovenösen Anastomosen die Thermoregulation in nicht unerheblichem Maß (Mills und Cross, 2006).

Nach innen schließt sich die Subkutis an die Dermis an. Sie besteht aus Lipozyten, hat Isolationsfunktion und stellt ein Energiedepot dar.

Zusätzlich in der Haut verankert sind Talg- und Schweißdrüsen, die für Feuchtigkeit, Schutz und Versorgung der Haut verantwortlich sind.

2.3.2 Sonographisches Bild der Haut

Die sonographische Untersuchung der Haut von Hunden ergibt das Bild dreier deutlich voneinander abgegrenzter, unterschiedlich echogener Schichten (Abbildung 4):

Die erste Linie stellt sich hyperechogen dar und wird durch den Unterschied in der akustischen Impedanz des Ultraschallkontaktgels im Vergleich zum Stratum corneum der Haut hervorgerufen. Diese Linie wird auch als Eintrittsecho (epidermal entry echo) bezeichnet. Seine Echogenität wird durch die Dicke des Stratum corneum und der Menge an Luft zwischen den Keratinschuppen bestimmt (Diana et al., 2004).

Daran schließt sich eine zweite, weniger echogene Schicht an, die Epidermis und Dermis umfasst. Die unterschiedliche Echogenität innerhalb dieser Region erklärt sich über die variierenden Mengen an Kollagenfasern, Retikularfasern, Grundsubstanz und Talgdrüsen. In 42,3% der Hunde setzt sich diese zweite Schicht aus zwei unterschiedlichen Banden differierender Echogenität zusammen (Diana et al., 2004). Das Auftreten der zusätzlichen hypoechogenen Bande beruht vermutlich auf der Speicherung unterschiedlicher Flüssigkeitsmengen innerhalb der Haut (Diana et al., 2004). Eine weitere Studie (Nouveau-Richard et al., 2004) weist unter Verwendung eines 22 MHz-Schallkopfes eine zusätzliche echoreiche Linie nach, die mit dem Übergang des Stratum corneum zu der unteren Papillenbegrenzung korrespondiert. Dabei ist eine klare Abgrenzung zwischen papillärer und retikulärer Dermis bei der Haut von Hund und Katze jedoch nicht sicher zu treffen (Nouveau-Richard et al., 2004).

In die Tiefe folgt schließlich eine dritte, hypoechogene Schicht mit hyperechogenen Linien. Dabei handelt es sich um die fetthaltige Subkutis mit konnektiven Septen. Durch den starken Impedanzunterschied stellt sich der Übergang von der Dermis zur Subkutis sehr deutlich dar (Diana et al., 2004).

Tritt eine dünne, oberflächliche, hypoechogene Bande auf, so kann dies auf eine entzündliche Veränderung der Epidermis oder Dermis hinweisen. Ödeme der Haut zeichnen sich durch

eine reduzierte Echogenität der Dermis bei potentiell aufgehobener Grenze zwischen Dermis und Subkutis aus (Fornage, 1995).

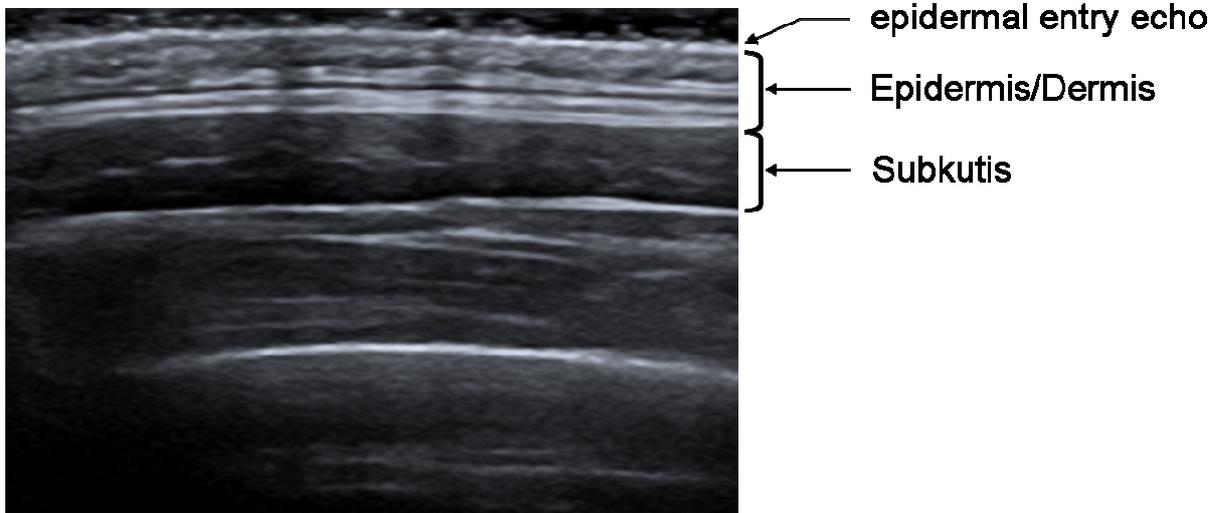


Abbildung 4: Sonographisches Bild des Hautaufbaus des Hundes, Längsschnitt

2.3.3 Kommerzielle Patchsysteme und ihre Applikation

In der Tiermedizin ist eine transdermale Applikation von Medikamenten keine Seltenheit mehr. Fast jedem Tierbesitzer sind pour on oder spot on Präparate zur Parasitenbekämpfung bekannt.

Der Einsatz von Arzneimittelpflastern ist in der Tiermedizin jedoch noch nicht sehr weit verbreitet. Die Applikationsform als Patch kommt nur für die Medikamente in Frage, die eine ausreichende Diffusion durch das Stratum corneum aufweisen, so dass eine therapeutische Blutkonzentration erreicht werden kann. Trotzdem sind in der Humanmedizin mittlerweile einige Medikamente in Pflasterform auf dem Markt: Aminophyllin, Amitriptylin, Amoxicillin, Buprenorphin, Buspiron, Chloramphenicol, Chlorpromazin, Cisaprod, Clindamycin, Clonidin, Cyproheptadin, Diclofenac, Diltiazem, Diphenhydramin, Doxycylin, Enalapril, Enrofloxacin, 17 β -Östradiol, Famotidin, Fentanyl, Furosemid, Hydroxycin, Ibuprofen, Itrakonazol, Ivermectin, Ketoprofen, Lidocain, Lorazepam, Methimazol, Metronidazol, Nicotin, Nitroglycerin, Phenylbutazon, Phenylproanolamin, Prednison, Prednisolon, Scopolamin, Testosteron, Ursodiol (Riviere und Papich, 2001; Marks und Taboada, 2003).

Insgesamt unterscheidet man bei den transdermalen therapeutischen Systemen aktive Systeme, die elektrische Energie (Iontophorese), Ultraschall-Energie (Phonophorese) oder Elektroimpulse (Elektroporation) nutzen, und passive Systeme (Riviere, 2009). Treibende Kraft bei den passiven Systemen sind der Konzentrationsgradient und die Löslichkeitsunterschiede in Pflaster und Haut. Zur Unterstützung des passiven Mechanismus werden den Wirkstoffen oft Enhancer zugesetzt (Tan und Pfister, 1999).

Desweiteren unterscheidet man bei den transdermalen therapeutischen Systemen je nach Aufbau Matrix-, Reservoir- und Adhäsivpatches. Allen drei Pflasterarten gemeinsam ist ein impermeabler Abschluss nach außen, das Vorliegen eines release liners, mit dessen Entfernung das System aktiviert wird sowie eine adhäsive Komponente zur Befestigung.

Das membrankontrollierte Reservoirsystem (Abbildung 5a) besteht aus einer impermeablen Abdeckfolie oder Rückseite (backing layer). Daran schließt sich das Reservoir an, in dem sich Wirkstoff und Carriersubstanz, die als Lösungsmittel und Enhancer dient, befinden. In der Regel handelt es sich bei der Carriersubstanz um Alkohole oder Silikon-/Paraffinöle, im Fall des Fentanyls wird ein Ethanol/Wasser-Gemisch verwendet (Foldvari, 2000). Wirkstoff und Carrier werden mit Hilfe von Hydroxyethylzellulose in einen gelartigen Zustand überführt (Wilkinson et al., 2001; Bartholomäus, 2002). An das Reservoir grenzt die Kontrollmembran (rate limiting drug release membrane) an. Diese besteht aus einem Polymerfilm basierend auf Polyolefinen, Zelluloseestern, Polyamiden, Polyvinylchlorid oder deren Kopolymeren. Häufig greift man für die Kontrollmembran auf Ethylenvinylacetat-Kopolymere zurück, da eine Steuerung des Permeabilitätsgrades durch den Gehalt an Vinylacetat möglich ist (Altenburger, 1998). Schließlich benötigt das Pflaster eine hautverträgliche, gut haftende adhäsive Komponente, die mit dem Wirkstoff kompatibel sein muss. Hier kommen Acrylate, Silikone und Polyisobutene in Frage. Alternativ können Hydrogele aus Polyethylenglycol und Polyvinylpyrrolidon oder Polyurethane sowie hydrophile Polymere aus Methacrylsäure oder Methacrylestern mit Acetyltributylacetat eingesetzt werden (Tan und Pfister, 1999). Zuletzt ist eine Abdeckfolie (release liner) aufgebracht, mit deren Entfernung die Applikation auf die Haut erst möglich wird und die Freisetzung des Medikamentes beginnt. Ein Nachteil des Membranpflasters liegt darin, dass man es im Gegensatz zum Matrixpflaster zur Dosisanpassung an die Körpermasse nicht zerschneiden kann, da das Reservoir sonst ausläuft.

Beim matrixkontrollierten System (Abbildung 5b) liegt der Wirkstoff gelöst oder dispergiert in einer hydrophilen oder lipophilen Polymermatrix vor. Das Material der Matrix orientiert

sich am Lösungsvermögen und dem Diffusionswiderstand für den Wirkstoff. Neben Acrylaten, Silikonem und Polyisobutenen werden Polymere auf Basis von Polyvinylpyrrolidon oder Polyvinylalkohol oder Zellulose-/Acrylsäurederivaten verwendet (Nuwayser, 1989). Ein solches Pflaster ist dünner und gilt als angenehmer zu tragen (Venkatraman und Gale, 1998).

Weist die Matrix selbst schon adhäsive Eigenschaften auf, so spricht man von Adhäsivpflastern.

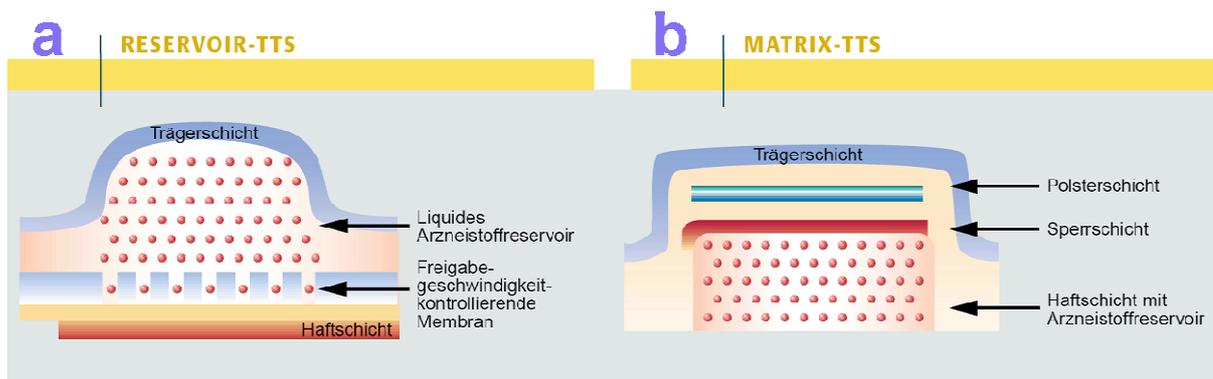


Abbildung 5: Schematischer Aufbau des Reservoir- (a) und Matrixpatches (b) (Bartholomäus, 2002)

Zur Anwendung transdermalen Fentanyls beim Tier muss das Fell im Bereich der Applikationsstelle geschoren werden ohne dabei Hautläsionen zu setzen. Anschließend werden mit einem feuchten Tuch die losen Haare entfernt. Nach vollständigem Trocknen der Haut kann das Pflaster aufgeklebt und 2 min bis 3 min fest angedrückt werden, bevor eine Abdeckung erfolgt (Plumb, 2005). Rasieren oder die Verwendung von Enthaarungsmitteln zur Entfernung des Felles sind nicht empfohlen, ebenso wie der Einsatz von Alkohol oder Desinfektionsmitteln vor Applikation des Pflasters (Plumb, 2005). Ist während der Behandlung mit einem Fentanyl-Pflaster eine Narkose notwendig, so muss die Dosis des eingesetzten Hypnotikums reduziert, beziehungsweise halbiert werden (Erhardt et al., 2004b). Die Serumkonzentration des Medikamentes kann nicht nur über die applizierte Dosis verändert werden. Findet zum Beispiel nur eine unvollständige Adhäsion des Patches statt, sei es durch Applikationsfehler oder durch eine veränderte Hautoberfläche, so kann es zu niedrigen Serumkonzentrationen und Therapieversagen kommen. Wird ein Pflaster an einer Stelle aufgeklebt, an der die Integrität des Stratum corneum und die damit einhergehenden Barrierefunktion nicht gegeben ist, zum Beispiel durch Verletzungen oder Kratzer bedingt

durch das vorangegangene Scheren, kann durch eine beschleunigte Resorption des Fentanyl eine Überdosierung verursacht werden.

Die Präparation der Applikationsstelle kann einen großen Einfluss auf die resultierende Arzneimittelabsorption und somit ihrer Wirkung haben (Weiland et al., 2006). Die Verwendung von Enthaarungsmitteln führt beispielsweise zu einer glatteren Oberfläche im Vergleich zum Scheren. Viele Enthaarungsmittel steigern gleichzeitig den Hydratationszustand des Stratum corneum, haben keratolytische Eigenschaften und erniedrigen die Barrierefunktion der Haut (Williams und Barry, 2004). Andererseits kann die Haut auch mit milden Entzündungssymptomen in Form einer erhöhten Vaskularität auf solche Mittel reagieren. So rufen Enthaarungsmittel eine höhere und schnellere Absorption der entsprechenden transdermalen Medikamente hervor, wie Weiland et al. (2006) am Einsatz 5% Lidocain-Pflaster bei 6 Beageln (9,4 kg-14,4 kg) nachweist (Tabelle 3).

Tabelle 3: Pharmakokinetische Daten für die Applikation transdermalen Lidocains nach Präparation der Applikationsstelle mittels Scheren oder Enthaaren (Weiland et al., 2006)

Aufgeführt sind die Area Under the Curve (AUC), die Konzentration (C_{max}) und Zeit (T_{max}) maximaler Fentanyl-Serumkonzentration, die Eliminationshalbwertzeit (ElimHWZ), die Eliminationsratenkonstante sowie die Absorptionsratenkonstante und- halbwertzeit jeweils als Mittelwert \pm Standardabweichung.

	Scheren (n=6)	Enthaaren (n=6)
AUC	517 \pm 136 ng*h/ml	1128 \pm 322 ng*h/ml
C_{max}	62,94 \pm 24,33 ng/ml	103,55 \pm 33,71 ng/ml
T_{max}	10,67 \pm 1,03 h	9,27 \pm 3,51 h
ElimHWZ	3,23 \pm 0,70 h	2,61 \pm 0,49 h
Eliminationsratenkonstante	0,22 \pm 0,04 /h	0,27 \pm 0,05 /h
Absorptionsratenkonstante	0,43 \pm 0,05 /h	0,36 \pm 0,04 /h
Absorptionshalbwertzeit	1,65 \pm 0,19 h	1,95 \pm 0,26 h

2.3.4 Vor- und Nachteile transdermaler Pflaster

Die Darreichungsform als Pflaster gilt als nicht invasive oder wenig invasive Art der Medikamentenapplikation (Robinson et al., 1999; Riviere und Papich, 2001; Welch et al., 2002) und wird als angenehme und stressarme Variante der medikamentellen Therapie für den tierischen Patienten und seinen Besitzer bezeichnet (Schultheiss et al., 1995). Darüber hinaus liefert ein Fentanyl-Patch eine kontinuierliche und kontrollierte systemische Arzneimittelabgabe an den Patienten (Schultheiss et al., 1995; Welch et al., 2002) und ermöglicht so erst den Einsatz kurz wirksamer Arzneimittel (Riviere und Papich, 2001). Auf diese Weise kann das Auftreten von Konzentrationspeaks umgangen werden, welche typischerweise mit wiederholten Bolusgaben auftreten und durch kurzfristig hohe Konzentrationen die Wahrscheinlichkeit und Stärke des Entstehens von Nebenwirkungen fördern (Murphy et al., 1979; Arndt et al., 1984; Schultheiss et al., 1995; Kyles et al., 1998; Riviere und Papich, 2001). Ein weiterer großer Vorteil der transdermalen Applikation liegt in der Umgehung des first pass Mechanismus der Leber. Inwiefern eine kutane Biotransformation bei Hund und Katze stattfindet, ist nicht eindeutig geklärt. Der Einsatz eines Pflasters wird im Vergleich mit i.v. Dauertropfapplikation von Fentanyl unter Berücksichtigung des personellen Aufwandes sowohl als kostengünstiger als auch einfacher bezeichnet (Schultheiss et al., 1995). Tierartspezifisch hält die Wirkung des Fentanyl-Pflasters nach Applikation beim Pferd 2 Tage, beim Hund 3 Tage und bei der Katze 5 Tage an (Plumb, 2005).

Ein Nachteil der Darreichungsform als Patch liegt darin, dass es erst verzögert zu einem Wirkbeginn kommt (Welch et al., 2002). Diese Phase muss anderweitig analgetisch überbrückt werden, beziehungsweise das Pflaster muss einige Stunden vor Entstehung der Schmerzen aufgebracht werden. Da es sich bei Hund und Katze in den meisten Fällen um stark behaarte Lebewesen handelt, kann es zu Problemen bei der Applikation oder der Adhäsion der Pflaster kommen, obwohl diese Areale geschoren sind. Durch die mehrtägige Berührung der Haut mit dem Pflaster kann es partiell oder an der gesamten Applikationsfläche zu Hautreaktionen in Form von Rötungen, Pusteln, oder Plaques kommen. Ursächlich kommt hierfür jedoch nicht nur das Fentanyl in Frage, sondern auch Adhäsiv- oder Carriersubstanzen sowie sonstige Patchmaterialien oder das veränderte Mikroklima unter dem Pflaster.

In einzelnen Publikationen wird die Entstehung von Hautreaktionen auf ein Fentanyl-Patch beschrieben. Eine Studie berichtet bei 2 von 8 Hunden vom Auftreten kleiner Pusteln an der Applikationsstelle (Schultheiss et al., 1995). Dermatologische Auffälligkeiten treten hingegen

bei einer weiteren Studie gehäuft auf (Egger et al., 1998). Von 18 Behandlungen der 6 Hunde tritt lediglich in drei Fällen ein unauffälliges Hautbild auf, in 2 Fällen sind die Veränderungen der Haut als hochgradig einzustufen (Tabelle 4). Eine Abhängigkeit von der Dosis ist hierbei nicht nachvollziehbar.

Tabelle 4: Auftreten von Hautveränderungen nach transdormaler Fentanyl-Gabe

An n=6 Hunden mit einer Körpermasse von 19,9±3,4 kg werden in drei aufeinander folgenden Behandlungen mit unterschiedlicher Dosierung (50µg/h, 75µg/h und 100µg/h) folgende Ergebnisse erhoben (Egger et al., 1998).

	Keine Veränderungen	Geringgradige Veränderungen	Mittelgradige Veränderungen	Hochgradige Veränderungen
Fentanyl 50 µg/h	0	5	0	1
Fentanyl 75 µg/h	2	2	1	1
Fentanyl 100 µg/h	1	3	2	0

Auch gibt es nicht bei allen Medikamenten die Möglichkeit einer transdormalen Applikation, da entsprechende chemische Eigenschaften des Wirkstoffes notwendig sind, um eine Diffusion durch die Haut zu ermöglichen.

Unter Umständen werden mit dem Entwickeln und dem Einsatz neuer Enhancer transdormale Applikationsformen für weitere Arzneimittel etabliert, die bislang nur unzureichend die Haut penetrieren können. Über den Einsatz bestimmter pharmakologischer Enhancer kann eine Erhöhung des perkutanen Blutflusses, in der Folge ein Anstieg der Resorption und somit der Serumkonzentrationen hervorgerufen werden. So soll zum Beispiel der parallele transdormale Einsatz von Δ 9-Tetrahydrocannabinol die Delay-Phase verkürzen, die Wirkung des Opioids verstärken und somit durch eine Senkung des eigentlichen Wirkstoffgehaltes die Gefahr der Nebenwirkungen verringern (Cichewicz et al., 2005). In entsprechenden Untersuchungen der Kombination von Tetrahydrocannabinol mit Fentanyl oder Buprenorphin an Mäusen und Kaninchen konnte eine Wirksteigerung des Fentanyls um das 3,7-fache (2 h nach Applikation) beziehungsweise 5,8-fache (4 h nach Applikation) erreicht werden, bezüglich Buprenorphin um das 8,2-fache nach 2 h und das 7,2-fache nach 4 h. Dabei ruft Tetrahydrocannabinol die Freisetzung endogener Opiode wie Dynorphin oder Enkephalin hervor (Mason et al., 1999; Welch und Eads, 1999; Valverde et al., 2001). Auch das Auftreten

von Entzugssymptomen kann -zumindest im Fall von Morphin- durch den gleichzeitigen Einsatz von Cannabinoiden reduziert werden (Valverde et al., 2001).

2.3.5 Dosierungsempfehlung für das Fentanyl-Patch

In der Humanmedizin sind Fentanyl-Pflaster seit 1989 im Einsatz vorwiegend zur Bekämpfung von chronischen Tumorschmerzen. 1995 wurde es erstmals in der Veterinärmedizin verwendet und findet hier vor allem im postoperativen oder intensivmedizinischen Schmerzmanagement Anwendung (Schultheiss et al., 1995). Fentanyl-Pflaster gibt es in 5 verschiedenen Größen: 12, 25, 50, 75, 100 µg/h. Wobei sich die Angabe der Dosis pro Stunde auf die durchschnittliche Fentanyl-Menge bezieht, die der systemischen Zirkulation des Menschen pro Stunde zugeführt wird (Kyles et al., 1996; Egger et al., 1998). Bezüglich der Dosierungsanleitung gehen die Empfehlungen innerhalb der Veterinärmedizin auseinander (Tabelle 5). Die Applikation findet bei Hund und Katze an der lateralen Thoraxwand, dem kaudalen Abdomen oder dem Nacken statt.

Tabelle 5: Dosierungsempfehlungen für den veterinärmedizinischen Einsatz transdermalen Fentanyls

Autor	Dosisempfehlung [µg/kg/h]
Hammond et al., 2008	2-4
Hardie und Kyles, 1998	2-4
Hellyer, 1997	2,0-3,6
Welch et al., 2002	4,8

Gemäß der Pharmakokinetik beim Hund sollte nach Kyles et al. (1998) bei einer konstanten Delivery Rate (DelRate) von 2 µg/kg/h bis 4 µg/kg/h eine Fentanyl-Serumkonzentration von 1 ng/ml bis 2 ng/ml entstehen.

Im Allgemeinen wird eine große inter- und intraindividuelle Variation der Fentanyl-Konzentration im Serum des Patienten festgestellt (Hardie und Kyles, 1998). Parallel dazu sprechen Monteiro-Riviere et al. (1990) von einer großen speziesspezifischen, interindividuellen und intraindividuellen Varianz der Dicke des Stratum corneum, der Epidermisdicke, der Zahl der lebensfähigen Zellschichten und des lokalen Blutflusses. Larsen

et al. (2003) nutzen beim Menschen die Begriffe fast absorbers und slow absorbers um diese Unterschiede zum Ausdruck zu bringen.

2.3.6 Transdermale Resorption und ihre Einflussfaktoren

Die Diffusion transdermal applizierter Medikamente unterliegt dem Fick'schen Gesetz (Abbildung 6):

$$D = \frac{\text{Diffusionskoeffizient} \cdot \text{Verteilungskoeffizient} \cdot \text{Konzentrationsgradient} \cdot \text{Hautoberfläche}}{\text{Hautdicke}}$$

Abbildung 6: Fick'sches Gesetz

Der Diffusionskoeffizient ist dabei abhängig von Molekulargewicht und Molekulargröße, molekularer Interaktion, Lipidlöslichkeit im Membranmilieu und vom Ionisationsgrad des jeweiligen Stoffes. Bei dem gesamten Vorgang der Diffusion stellt die Permeabilität des Stratum corneum in der Regel den limitierenden Faktor für die transdermale Resorption dar (Varvel et al., 1989).

Es werden verschiedene Theorien diskutiert, die einem Stoff das Eindringen durch die Haut in die systemische Zirkulation ermöglichen. Ein transdermal aufgebracht Wirkstoff kann die Epidermis transzellulär, interzellulär oder transappendageal durchdringen (Abbildung 7). Dabei wird die Diffusion entlang der interzellulären Lipide als wahrscheinlich angesehen. Eine transappendageale Penetration würde zumindest große interspezifische Variationen auf Grund des unterschiedlichen Aufbaus der Haarfollikel bei den verschiedenen Tierarten erklären (Mills und Cross, 2006), wird jedoch von untergeordneter Bedeutung angesehen (Mills et al., 2004). Ein transzellulärer Mechanismus erscheint ebenfalls unwahrscheinlich, da er eine wiederholte Umverteilung zwischen hydro- und lipophilen Kompartimenten erforderlich machen würde (Mills und Cross, 2006).

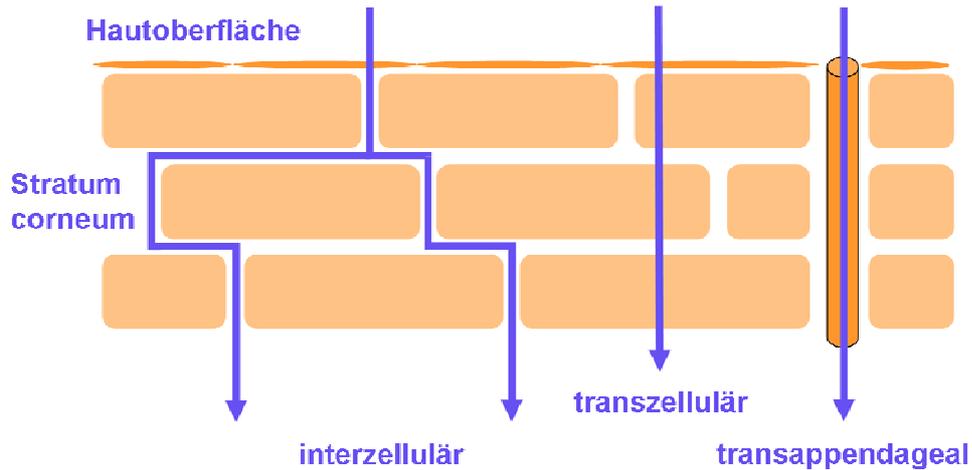


Abbildung 7: Transportwege durch das Stratum corneum (nach Mills und Cross, 2007)

Nach der Diffusion durch die lipophilen Keratinschichten des Stratum corneum muss noch die anschließende eher hydrophile Epidermis überwunden werden um in die Dermis zu gelangen. Dort wird es in die kutane Mikrozirkulation aufgenommen und hat so das Blutgefäßsystem erreicht.

Idealerweise sollte die Kontrollmembran des Pflasters den Wirkstoff langsamer abgeben als er durch die am geringsten permeable Schicht der Haut diffundiert. Eine größtmögliche Kontrolle der Medikamentenabsorption wäre so gewährleistet und auch Individuen mit einer schnelleren Resorptionsleistung sollten mit Hilfe dieser Technik vor Überdosierungen geschützt sein (Larsen et al., 2003).

Stärke und Zeit des gesamten Diffusionsvorganges sind abhängig von der Lokalisation am Körper, der Hauttemperatur, der Hautdurchblutung, dem Hydratationszustand der Haut sowie der Lipo- oder Hydrophilität des zu resorbierenden Stoffes (Larsen et al., 2003).

Haut- und Körperinnentemperatur

In Bezug auf die Körperoberflächentemperatur herrschen physiologisch unterschiedliche Temperaturen in verschiedenen Regionen des Körpers vor, die die Resorption beeinflussen. Messungen des Hautblutflusses mittels Laser Doppler Velozimetrie ergeben, dass im Bereich von Ohren und Abdomen eine höhere Hautdurchblutung und somit Temperatur vorliegt als im Bereich des Rückens oder der femoroiliacalen Region (Monteiro-Riviere et al., 1990). Zusätzliche Variationen der Hauttemperatur treten im Zusammenhang mit Kälte oder Wärme

auf. Sessler et al. (1990; 2000) zeigen, dass der kutane Blutfluss wegen des Auftretens einer Kälte-assoziierten Vasokonstriktion der Hautgefäße hochgradig vermindert oder sogar aufgehoben sein kann. Diesbezüglich liegt eine Abhängigkeit von Stärke und Dauer der Hypothermie, von der Lokalisation am Körper, dem Körpertyp und der Körpermasse vor.

In der Humanmedizin konnten experimentell signifikante Unterschiede in der maximalen Fentanyl-Serumkonzentration (C_{max}) und der AUC nachgewiesen werden beim Einsatz von Wärmezufuhr ($42 \pm 2^\circ\text{C}$) im Bereich transdermaler Fentanyl-Pflaster (Ashburn et al., 2003). Um die Auswirkungen der Temperatur auf die resultierende Fentanyl-Serumkonzentration beim Tier näher zu definieren, werden verschiedene Versuche unter hypothermen Bedingungen durchgeführt und 3 unterschiedliche Schlussfolgerungen gezogen:

1.) Koren et al. (1987) untersuchen die Auswirkungen einer Hypothermie von 29°C auf die Pharmakokinetik i.v. applizierten Fentanyls bei 4 anästhesierten Schweinen. Hierbei fällt auf, dass die Hypothermie den Cardiac Output und somit die Blutversorgung der Organe vermindert: Leber, Herz und Hirn erhalten circa 60%, die Niere nur 30-40% der normalen Blutversorgung. Die entstehende Hypoperfusion bedingt eine Minderung des Verteilungsvolumens (VertVol) und der Clearance. Parallel dazu ist ein Anstieg der ElimHWZ (Tabelle 6) zu verzeichnen (Koren et al., 1987). Als Ursache für die höhere Fentanyl-Serumkonzentration in Hypothermie wird ein verringerter Fentanyl-Abbau herangezogen, hervorgerufen durch eine reduzierte Leberperfusion oder eine Beeinträchtigung der Leberenzymssysteme (Murphy et al., 1983; Varvel et al., 1989).

Tabelle 6: Abhängigkeit der Pharmakokinetik intravenösen Fentanyls beim Schwein von der Körpertemperatur (Koren et al., 1987)

Dargestellt sind Mittelwert \pm Standardabweichung des Verteilungsvolumens (VertVol), der Clearance und der Eliminationshalbwertszeit (ElimHWZ) bei $n=4$ Schweinen.

	normotherm (37°C)	hypotherm (29°C)
VertVol [ml/kg]	216,0 \pm 44,0	74,0 \pm 2,8
Clearance [ml/kg/min]	2,4 \pm 0,2	0,7 \pm 0,1
ElimHWZ [min]	61,5 \pm 10,0	85,0 \pm 15,0

2) Im Gegensatz dazu stehen die Untersuchungsergebnisse von Pettifer und Hosgood. Sie weisen während einer Inhalationsnarkose mit Isofluran und den daraus resultierenden kardiovaskulären Änderungen bei Hund (Pettifer und Hosgood, 2004) und Katze (Pettifer und Hosgood, 2003) unter hypothermen Bedingungen (35°C) eine geringere Fentanyl-Serumkonzentration als in Normothermie nach. Eine solche Reduktion der Fentanyl-Konzentration erklären sie durch eine gesteigerte Metabolisierung des Fentanyls durch die Leber, denn die Leberperfusion bleibt ihrer Meinung während einer Hypothermie erhalten. Alternativ ziehen sie eine verminderte transdermale Resorption in Betracht, bedingt durch eine Vasokonstriktion der Hautgefäße und der daraus resultierenden Reduktion des kutanen Blutflusses.

3) Bei Wilson et al. (2006) kann kein signifikanter Unterschied in der Fentanyl-Serumkonzentration zwischen normo- und hypothermen (34,5°C) Hunden festgestellt werden. So messen sie in Normothermie eine AUC von $167,93 \pm 36,46$ ng*h/ml, in Hypothermie von $114,30 \pm 32,33$ ng*h/ml (Wilson et al., 2006). Auch in einer anderen Studie (Robinson et al., 1999) ist keine Korrelation zwischen erhöhter Körpertemperatur und Erhöhung der Plasmakonzentration des Fentanyls nachweisbar.

Hautdicke

Die Hautpermeabilität bei Hund und Mensch ist diffusionsgesteuert (Lee et al., 2000) und korreliert direkt mit der Dicke des Stratum corneum (Schultheiss et al., 1995), wie man aus dem Fick'schen Gesetz ableiten kann. Schultheiss et al. (1995) zeigen, dass eine dickere Epidermis den Anstieg des Fentanyls verzögert, die AUC von 24 h bis 72 h und die maximale Fentanyl-Serumkonzentration (C_{max}) jedoch unverändert sind. Eine geringere Hautdicke beziehungsweise Epidermisdicke soll einen beschleunigenden oder konzentrationssteigernden Effekt auf die Resorption von Medikamenten haben.

Dabei befindet sich die dünnste Haut an der ventralen Körperoberfläche, den medialen Gliedmaßenoberflächen und der Innenseite der Ohrmuschel (Hoffmann et al., 1994). Die Katze zeigt in Gefrierschnitten eine Epidermisdicke von 8,8 µm bis 11 µm, beim Hund schwankt sie zwischen 12 µm und 17 µm (Tabelle 41). Bei der Ausmessung von Paraffinschnitten liegt die Epidermisdicke etwa 5 µm bis 8 µm über diesen Werten (Tabelle 42) (Monteiro-Riviere et al., 1990). Hoffmann et al. (1994) sehen die Hautbiopsie jedoch

nicht als Gold Standard an, da durch die aufgehobene Oberflächenspannung nach Exzision sowie durch Fixationsmethoden Einfluss auf die Hautdicke genommen wird.

In Anlehnung an diese Tatsachen untersuchen Mills et al. (2004) die Fentanyl-Absorptionsrate an drei unterschiedlichen Körperregionen, dem lateralen Thorax, dem dorsalen Nacken und der Leistengegend beim Hund. Sie stellen fest, dass die GesamtabSORptionsrate ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$ Zellulosemembran/h) an der Leiste, die die geringste Hautdicke aufweist, höher und die Zeit bis zum Erreichen einer analgetischen Konzentration kürzer ist (Tabelle 7).

Tabelle 7: Einfluss der Körperregion auf die Fentanyl-Resorption beim Hund (Mills et al., 2004)

Die Untersuchung bezieht sich auf n=5 Hunde, wobei die Resorptionsrate der jeweiligen Applikationsstelle im Zeitraum 0 h bis 8 h und 8 h bis 48 h als Mittelwert \pm Standardabweichung genannt wird.

	0-8 h	8-48 h
Thorax [$\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$]	0,05 \pm 0,02	0,09 \pm 0,02
Nacken [$\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$]	0,02 \pm 0,01	0,08 \pm 0,02
Leiste [$\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$]	0,37 \pm 0,18	0,20 \pm 0,03

Dermales Depot

Ein vorwiegend lipophiles Arzneimittel kann die lipophile Schicht des Stratum corneums sehr schnell durchqueren, senkt dann jedoch seine Diffusionsgeschwindigkeit in den anschließenden hydrophilen Schichten der Dermis. Auf dieser Tatsache beruht der so genannte Reservoir-effekt (Larsen et al., 2003). Es resultiert ein langsamerer, systemischer Anstieg und auch Abfall des Fentanyl-Spiegels, da das Depot in der Haut erst gefüllt und dann wieder entleert werden muss. Die Bildung eines solchen dermalen Depots, wie es beim Menschen auftritt, ist bei verschiedenen anderen Spezies im Gespräch.

Im Zusammenhang mit der Verwendung von Fentanyl-Patches ist bei einigen humanen und kaninen Patienten ein Anhalten beziehungsweise sogar Ansteigen der Serumkonzentration nach Entfernung des Fentanyl-Patches beschrieben, das unter Umständen durch eine weitere Abgabe von Fentanyl aus einem Depot im Körper bedingt wird (Duthie et al., 1988; Gilberto

et al., 2003). Auch die beim Hund längere Delay Phase im Vergleich zur Katze könnte als Hinweis für ein dermales Depot beim Hund herangezogen werden.

Eine andere Untersuchung macht ein dermales Depot, das bei der Katze vorliegen soll, verantwortlich für das langsamere Absinken der Fentanyl-Serumkonzentration bei der Katze im Vergleich zum Hund (Lee et al., 2000). Wird Fentanyl nämlich i.v. verabreicht, so weist die Katze eine signifikant kürzere ElimHWZ als der Hund auf (Riviere und Papich, 2001).

Fett

Calis et al. (1992) beschäftigen sich schließlich mit der Akkumulation von Fentanyl in der Skelettmuskulatur und dem Fettgewebe. Da es sich bei Fentanyl um ein sehr lipophiles Medikament handelt, wird die Verteilung und Elimination durch die Masse an Körperfett stark beeinflusst (Schultheiss et al., 1995). Die Freisetzung des Fentanyls aus dem Fettgewebe nach Beendigung der Applikation ist wegen der niedrigeren Perfusion im Vergleich zur Muskulatur verlangsamt. Das Fentanyl wird nur langsam wieder aus dem Fettgewebe in die Zirkulation abgegeben. Daraus lässt sich ein größeres Vervol für lipophile Arzneimittel bei Übergewichtigen erklären, das eine Dosissteigerung erfordert (Derendorf et al., 2002). Jedoch können bei adipösen Patienten auch die Plasmaproteinbindung sowie Metabolismus und Elimination verändert sein (Derendorf et al., 2002).

Hydratation

Auch der Hydratationsstatus des Stratum corneum wird für eine unterschiedliche Permeabilität der Haut verantwortlich gemacht. Ein wasserreiches Stratum corneum ermöglicht eine gesteigerte Diffusion, in diesem Zusammenhang hat Wasser die Funktion eines Enhancers. Neben Verteilungsdichte und Funktion der Talg- und Schweißdrüsen kann auch die abdeckende Funktion des Patches einen Einfluss auf den Hydratationsstatus der Haut haben (Williams und Barry, 2004).

Medikamente/Patchbestandteile

Der Einsatz bestimmter Medikamente kann Einfluss auf die Perfusion der Haut nehmen. So steigert Isofluran nachgewiesenermaßen den Hautblutfluss beim Menschen (Cromwell et al., 1971; Stevens et al., 1971), senkt ihn aber beim Schwein (Lundeen et al., 1983). Für Hund oder Katze liegen diesbezüglich keine Ergebnisse vor. Beschrieben wird eine Beschleunigung der Resorptionsgeschwindigkeit durch die Verwendung von Alkohol oder intensives Waschen der Haut mit Folge der Herauslösung von Proteinen aus dem Stratum corneum vor transdermalen Applikationen (Derendorf et al., 2002). Auch eine Interaktion von

Pflasterbestandteilen mit den Oberflächenlipiden der Haut kann möglicherweise zu einer Änderung des Diffusionsverhaltens führen.

Kutane Biotransformation

Inwiefern Spezies-spezifisch unterschiedliche Mechanismen der kutanen Biotransformation vorliegen, ist nicht eindeutig geklärt. Die menschliche Haut weist beispielsweise nur eine geringe first pass Metabolisierung durch die kutane Mikroflora oder Enzymsysteme auf (Varvel et al., 1989). Bei Hund und Katze wird dies nur in geringgradiger Ausprägung vermutet (Schultheiss et al., 1995; Riviere und Papich, 2001), beziehungsweise als beim Hund unbekannt bezeichnet (Kyles et al., 1996).

2.4. Anwendung transdermalen Fentanyls bei Hund und Katze

2.4.1 Pharmakokinetik

Eine hohe Variabilität in sämtlichen Konzentrationsparametern wird nach transdermalen Fentanyl-Applikation bei Hunden von mehreren Autoren beschrieben (Schultheiss et al., 1995; Kyles et al., 1996; Egger et al., 1998; Kyles et al., 1998; Robinson et al., 1999). Vor allem perioperativ ist diese wegen der narkosebedingten Veränderungen im cardiac output, der Gewebepfusion, des V_{eff} , der Clearance und der Körpertemperatur sehr hoch (Egger et al., 1998; Mastrocinque und Fantoni, 2003; Pettifer und Hosgood, 2003; 2004). Gilberto et al. (2003) äußern die Vermutung, dass die Ursache für die großen Variationen beim Hund im Vorliegen unterschiedlicher Mengen subkutanen Fettgewebes der Patienten begründet sein könnte.

Neben dieser hohen interspezifischen Variabilität wird aber auch eine hohe interindividuelle Variabilität beschrieben, wodurch keine zuverlässige analgetische Wirkung bei allen Patienten gewährleistet ist. Dadurch erhält die regelmäßige Kontrolle der Patienten hinsichtlich Wirkung und Nebenwirkung des Pflasters eine besonders wichtige Stellung innerhalb des Schmerzmanagements.

2.4.1.1 Dosis

Egger et al. (1998) führen in einem Studienaufbau den Einsatz verschiedener Fentanyl-Dosierungen an Tieren einer Gewichtsklasse durch (Tabelle 8). Dabei fällt auf, dass eine Dosissteigerung des Opioids nicht unweigerlich mit einer Steigerung der Fentanyl-Serumkonzentration korreliert. So zeigen sämtliche Konzentrationsparameter ein Maximum unter Verwendung des 75 µg/h-Pflasters bei einem mittleren Körpergewicht der Hunde von $19,9 \pm 3,4$ kg. Niedrigere Werte liegen sowohl bei Einsatz des 50 µg/h-, als auch des 100 µg/h-Patches vor.

Tabelle 8: Einfluss der Fentanyl-Dosis auf verschiedene pharmakokinetische Variablen bei Hunden einer Gewichtsklasse

Bei einer Körpermasse von $19,9 \pm 3,4$ kg (Egger et al., 1998) werden an n=6 Hunden drei verschiedene Fentanyl-Dosierungen (50 µg/h, 75 µg/h, 100 µg/h) vorgenommen. Aufgeführt werden der Mittelwert \pm Standardabweichung der ersten messbaren Fentanyl-Konzentration (Cerst), der Konzentration (Cstst) und Zeit (Tstst) der Steady State Konzentration, der Area Under the Curve (AUC) und der Eliminationshalbwertszeit (ElimHWZ).

	Fentanyl 50 µg/h	Fentanyl 75 µg/h	Fentanyl 100 µg/h
Cerst [h]	16,7 \pm 8,5	13,5 \pm 13,8	14,0 \pm 7,9
Cstst [ng/ml]	0,7 \pm 0,2	1,4 \pm 0,5	1,2 \pm 0,5
Tstst [h]	24-72	24-72	24-72
AUC [ng/h/ml]	46,1 \pm 12,2	101,2 \pm 41,4	80,4 \pm 38,3
ElimHWZ [h]	3,6 \pm 1,2	3,4 \pm 2,7	2,5 \pm 2,0

Eine Studie bei Katzen (Davidson et al., 2004) ergibt bei einer Patientenzahl von 16 Katzen mit einer Körpermasse von $3,0 \pm 0,75$ kg keine signifikanten Abweichungen von Herzfrequenz, Atemfrequenz, Temperatur und Blutdruck bei Applikation von 12 µg/h- oder 25 µg/h-Patches. Auch die Beurteilung von Schmerz, Sedation, Temperament, postoperativer Erholung und Appetit zeigt keine signifikanten Unterschiede. Yackey et al. (2004) erhalten ebenfalls ausschließlich nicht signifikante Abweichungen der Fentanyl-Serumkonzentration beim Einsatz von 25 µg/h- und 50 µg/h-Patches bei Katzen mit einer mittleren Körpermasse von $4,3 \pm 0,7$ kg.

2.4.1.2 Erste messbare Fentanyl-Serumkonzentration

Eine erste messbare Konzentration (Cerst) des Fentanyls im Patientenserum kann beim Hund 0 h bis 27 h nach Patchapplikation gemessen werden. Die Cerst ist ab 0,1 ng/ml detektierbar, wobei jedoch Unterschiede zwischen den Untersuchungseinrichtungen und -methoden vorliegen (Tabelle 9).

Tabelle 9: Zeitpunkt der ersten messbaren Fentanyl-Serumkonzentration (Terst) beim Hund
Angegeben sind der Stichprobenumfang n, der Mittelwert \pm Standardabweichung der Terst in Abhängigkeit von der jeweiligen Fentanyl-Dosis und den Rahmenbedingungen sowie die Messgenauigkeit des entsprechenden Laboratoriums.

Autor	n	Zeit [h]	Dosis [$\mu\text{g}/\text{kg}$]	Rahmen- bedingungen	Meßgenauigkeit [ng/ml]
Egger et al., 1998	6	16,7 \pm 8,5	251	Wach	0,1
	6	13,5 \pm 13,8	377	Wach	0,1
	6	14 \pm 7,9	503	Wach	0,1
Gilberto et al., 2003	2	7	272-291	Narkose, OP	
	2	7	437-446		

Im Vergleich dazu tritt bei der Katze in wesentlich kürzerer Zeit eine Cerst auf. Diesbezüglich muss jedoch beachtet werden, dass die Dosis in den aufgeführten Studien bei der Katze wesentlich höher ist als die des Hundes (Tabelle 10).

Tabelle 10: Zeitpunkt der ersten messbaren Fentanyl-Serumkonzentration (Terst) der Katze
Angegeben sind der Stichprobenumfang n, der Mittelwert \pm Standardabweichung der Terst in Abhängigkeit von der jeweiligen Fentanyl-Dosis und den Rahmenbedingungen sowie die Messgenauigkeit des entsprechenden Laboratoriums.

Autor	n	Zeit [h]	Dosis [$\mu\text{g}/\text{kg}$]	Rahmen- bedingungen	Meßgenauigkeit [ng/ml]
Egger et al., 2003	8	3,25 \pm 1,5	581-1087	Wach	0,1
	8	3,5 \pm 1,8	581-1087	Narkose	0,1
	8	5,2 \pm 2,3	581-1087	Narkose, OP	0,1
Lee et al., 2000	6	<6	445-1116	Wach	0,1

2.4.1.3 Steady State

Einen Zustand konstanter Mengen beziehungsweise Umsatzgeschwindigkeiten in Verbindung mit der korrespondierenden Eliminationsgeschwindigkeit in einem System bezeichnet man als Steady State (Diehl und Fischer).

Das Vorliegen einer Steady State Konzentration (C_{stst}) bei transdermale Fentanyl-Einsatz am Hund wird in allen tiermedizinischen Artikeln für den Zeitraum 24 h bis 72 h angegeben. Bezüglich der entstehenden Konzentrationen liegt auch hier wieder eine große Varianz vor (Tabelle 11). Während der Zeitpunkt 72 h mit Patchentfernung zumeist als Endpunkt der Studien deklariert wird, kontrollieren Gilberto et al. (2003) die Patienten über den Zeitpunkt der Patchentfernung hinaus und stellen das Anhalten einer konstanten Konzentration noch bis 2 h nach Patchentfernung fest.

Tabelle 11: Zeitraum und Konzentrationen der Steady State Phase beim Hund

Aufgeführt sind der Stichprobenumfang n, die Zeitspanne des Steady States sowie je nach Literaturangabe der Mittelwert \pm Standardabweichung beziehungsweise die Streubreite der Fentanyl-Serumkonzentration in Abhängigkeit von der Dosis.

Autor	n	Zeit [h]	Konzentration [ng/ml]	Dosis [μ g/kg]
Egger et al., 1998	6	24-72	0,7 \pm 0,2	251
	6	24-72	1,4 \pm 0,5	377
	6	24-72	1,2 \pm 0,5	503
Kyles et al., 1996	6		1,60 \pm 0,38	303-435
Kyles et al., 1998	20	24-72		236
Robinson et al., 1999	18	24-72	0,75-0,95	318-526
Welch et al., 2002	8		2,01 \pm 0,68 (1,01-2,89)	402-541

Als möglichen Grund für eine schnellere und höhere Fentanyl-Konzentrationen bei der Katze (Tabelle 12) nennen Franks et al. (2000) das kleinere Vertvol und mögliche Unterschiede in der Lipidverteilung der Epidermis. Die Konzentrationskurve der Katze weist jedoch nur bei Davidson et al. (2004) eine Phase des Steady States im eigentlichen Sinne auf, in allen anderen Studien entspricht sie eher dem Kurvenbild einer i.v. injizierten Substanz: ein schneller Anstieg, gefolgt von einem langsamen Abfall (Hofmeister und Egger, 2004).

Tabelle 12: Zeitraum und Konzentrationen der Steady State Phase bei der Katze

Aufgeführt sind der Stichprobenumfang n, die Zeitspanne des Steady States sowie je nach Literaturangabe der Mittelwert \pm Standardabweichung beziehungsweise die Streubreite der Fentanyl-Serumkonzentration in Abhängigkeit von der Dosis und den Rahmenbedingungen.

Autor	n	Zeit [h]	Konzentration [ng/ml]	Dosis [μ g/kg]	Rahmenbedingungen
Davidson et al., 2004	8	18-72	1,14 \pm 0,86 (0,92-1,4)	321-962	Narkose, OP
	8	18-72	1,78 \pm 0,92 (1,28-2,23)	581-625	Narkose, OP
Egger et al., 2003	8	8-73	3,4 \pm 1,4	581-1087	Wach
	8	8-73	3,0 \pm 1,0	581-1087	Narkose
	8	8-73	2,2 \pm 1,0	581-1087	Narkose, OP
Franks et al., 2000	45	ab 24	4,86 \pm 1,98	417-926	Narkose, OP
Lee et al., 2000	6	18-100	1,88 \pm 0,14 (1,14-2,65)	445-1116	Wach
Scherk-Nixon, 1996	4	6-104	0,39 \pm 0,92	373-481	Wach
Yackey et al., 2004	5	12-36	0,92 \pm 0,32	581	Narkose
	5		1,01 \pm 0,39	1163	Narkose

2.4.1.4 Area Under the Curve

Die Angabe einer Area Under the Curve (AUC) stellt die Flächenberechnung unter der resultierenden Fentanyl-Serumkonzentration dar, also mathematisch gesehen das Integral. Die Angabe einer AUC beim Hund erfolgt in den entsprechenden Artikeln nur bei Egger et al. (1998) mit 46,1 \pm 12,2 ng*h/ml bis 101,2 \pm 41,4 ng*h/ml und Kyles et al. (1996) mit 0,102 \pm 0,025 μ g*h/ml.

Auch die AUC erweist sich bei der Katze höher als beim Hund und unterliegt großen Schwankungen in Abhängigkeit von Temperatur, Dosis oder Narkose und Operation (Tabelle 13).

Tabelle 13: Area Under the Curve (AUC) bei der Katze

Aufgeführt werden der Stichprobenumfang n und der Mittelwert \pm Standardabweichung der AUC in Abhängigkeit von der Dosis und den Rahmenbedingungen.

Autor	n	AUC [ng*h/ml]	Dosis [μ g/kg]	Rahmenbedingungen
Davidson et al., 2004	16	112,5 \pm 45,6	321-962	Narkose, OP
	16	74,2 \pm 53,8	581-625	Narkose, OP
Egger et al., 2003	8	222,3 \pm 92,1	581-1087	Wach
	8	204,0 \pm 45,5	581-1087	Narkose
	12	157,1 \pm 54,0	581-1087	Narkose, OP
Lee et al., 2000	6	193,0 \pm 21,5	445-1116	Wach
Pettifer und Hosgood, 2003	7	7,1 \pm 2,4	321-595	Narkose, Normotherm
	7	3,74 \pm 1,37	321-595	Narkose, Hypotherm
Scherk-Nixon, 1996	6	36,25 \pm 8,49	373-481	Wach

2.4.1.5 Maximale Fentanyl-Serumkonzentration

Die C_{max} variiert sehr stark innerhalb der einzelnen Tiere und der verschiedenen Autoren von 0,7 ng/ml bis 5,83 ng/ml beim Hund (Tabelle 14).

Tabelle 14: Zeit und Konzentration der maximalen Fentanyl-Serumkonzentration (C_{max}) beim Hund

In der Tabelle wird der Stichprobenumfang n genannt sowie Zeit und Konzentration der C_{max} je nach Literaturangabe als Mittelwert \pm Standardabweichung oder als Streubreite in Abhängigkeit von der Dosis.

Autor	n	Zeit [h]	Konzentration [ng/ml]	Dosis [μ g/kg/h]
Egger et al., 2007	24	22 \pm 13	2,1 \pm 1,4 (0,7-5,8)	250-500
Gilberto et al., 2003	2	24	1,06	272-291
	2	24	0,88	439-446
Robinson et al., 1999	8	36	0,95 \pm 0,14	318-526
Schultheiss et al., 1995	8	48-72		298-377

Bei Katzen tritt nach 10,5 h bis 48,0 h eine C_{max} zwischen 0,28 ng/ml und 9,10 ng/ml auf, also teilweise schon früher als beim Hund (Tabelle 15).

Tabelle 15: Zeit und Konzentration der maximalen Fentanyl-Serumkonzentration (C_{max}) bei der Katze

In der Tabelle wird der Stichprobenumfang n genannt sowie Zeit und Konzentration der C_{max} je nach Literaturangabe als Mittelwert ± Standardabweichung oder als Streubreite in Abhängigkeit von der Dosis und den Rahmenbedingungen.

Autor	n	Zeit [h]	Konzentration [ng/ml]	Dosis [µg/kg]	Rahmenbedingungen
Davidson et al., 2004	8	36	2,22±0,64	321-962	Narkose, OP
	8	48	1,14±0,86	581-625	Narkose, OP
Egger et al., 2003	8	14,0±1,9	6,1±3,0	581-1087	Wach
	8	19,0±5,0	5,5±2,2	581-1087	Narkose
	12	20,5±10	3,7±1,6	581-1087	Narkose, OP
Gellasch et al., 2002	11	36	2,88±1,79	581-1136	Narkose, OP
Lee et al., 2000	6	44,3±10,2	3,55±0,77 (1,56-7,03)	445-1116	Wach
Scherk-Nixon, 1996	6	28	0,49±0,11	373-481	Wach
Yackey et al., 2004	5	36	0,82±0,49	581	Narkose
	5	36	0,86±0,49	1163	Narkose

Jedoch gibt es in der Literatur auch Angaben, nach denen die C_{max} bei Hunden erst am Ende der eigentlichen Wirkdauer des Fentanyl-Pflasters, 72 h nach Applikation, auftritt. Nach Vorherrschen einer Peakkonzentration zwischen 12 h und 52 h liegt in der Regel ein schneller Konzentrationsabfall vor. Dabei weisen jedoch 2 von 8 Probanden nach einer konstanten Serumkonzentration zwischen 24 h und 60 h erst bei 72 h eine C_{max} auf (Schultheiss et al., 1995). Egger et al. (1998) stellen bei 11 von 18 Hunden 1 h bis 2 h nach Patchentfernung einen nicht signifikanten Anstieg der Fentanyl-Serumkonzentration fest, diese entspricht jedoch keiner C_{max}. In einer Studie von Gilberto et al. (2003) zeigen 3 von 4 Hunden (11,2 kg und 11,4 kg mit 50 µg/h Fentanyl und 9,2 kg mit 25 µg/h Fentanyl) einen Anstieg der Fentanyl-Serumkonzentration 1 bis 2 h nach Entfernen des Pflasters. Bei einem von diesen Hunden stellt dieser Anstieg die absolute C_{max} dar. Auch kann eine Fentanyl-

Konzentration im Blut bis 4 h (8,6 kg und 9,2 kg mit 25 µg/h Fentanyl) beziehungsweise bis 12 h (11,2 kg und 11,4 kg mit 50 µg/h Fentanyl) nach Patchentfernung nachgewiesen werden.

2.4.1.6 Bioverfügbarkeit, Delivery Rate

Die Bioverfügbarkeit ist eine Messgröße für die Geschwindigkeit und das Ausmaß in der die Wirksubstanz aus der Zubereitungsform absorbiert und am Wirkort verfügbar ist (Diehl und Fischer). Die transdermale Bioverfügbarkeit des Fentanyls beim Hund wird von Kyles et al. (1996) untersucht und als $63,8 \pm 23,9$ µg/kg*h (Kyles et al., 1996) berechnet. Sie erhalten eine aktuelle Delivery Rate (DelRate) von $2,73 \pm 1,08$ µg/kg*h, das entspricht $71,48 \pm 26,76\%$ der theoretischen DelRate von $3,77 \pm 0,48$ µg/kg*h. Katzen weisen in dieser Hinsicht wesentlich niedrigere Werte auf (Tabelle 16).

Tabelle 16: Delivery rate (DelRate) bei der Katze

Die Tabelle enthält Stichprobenumfang n, entsprechend der Literaturangaben Mittelwert \pm Standardabweichung beziehungsweise Streubreite der DelRate in [%] und [µg/kg*h] in Abhängigkeit von der Dosis.

Autor	n	DelRate [%]	DelRate [µg/kg*h]	Dosis [µg/kg]
Davidson et al., 2004	8	14,8-44,8	$6,17 \pm 1,19$ (4,64-8,26)	321-962
	8	18,4-33,0	$3,89 \pm 1,34$ (1,77-5,38)	581-625
Lee et al., 2000	6	$35,89 \pm 8,73$ (18,36-63,41%)	$4,79-14,67$ (8,48 \pm 1,70)	445-1117
Yackey et al., 2004	5	23,2	5,8	581
	5	23,2	11,6	1163

Als Ursache für diese niedrigen Werte der Katze kommen ein weniger permeables Stratum corneum oder eine schlechtere Bindung zwischen Patch und Hautoberfläche in Betracht. Auch liegt beispielsweise eine interspezifische Differenz vor bezüglich der Größe der Zellen des Stratum corneum, der Anzahl aktiver apokriner Schweißdrüsen sowie Anordnung und Struktur der Haarfollikel (Riviere und Papich, 2001).

2.4.1.7 Eliminationshalbwertzeit

Die ElimHWZ benennt die Zeitspanne, in der eine Konzentration auf die Hälfte ihres Ausgangswertes abgefallen ist (Derendorf et al., 2002). Bei der Angabe einer ElimHWZ muss berücksichtigt werden, dass nach Entfernung des Patches anfangs eine schnelle Abbauphase eintritt, gefolgt von einer langsameren terminalen Phase. Für den Hund gelten Halbwertzeiten (HWZ) von 0,5 h bis 6,1 h (Tabelle 17). Bei der Katze ist die HWZ mit 0 h bis 12 h (Egger et al., 2003) deutlich länger (Tabelle 18). Eine andere Angabe beschreibt ein langsames Absinken 28 h bis 46 h (Kyles et al., 1996; Egger et al., 1998) nach Entfernung des Patches bei der Katze. Auch eine weitere Studie an Katzen ergibt nur einen nicht signifikanten Abfall des Plasmalevels innerhalb von 20 h (Lee et al., 2000) (Tabelle 18). Beim Menschen wird ein ähnlich langsames Abfallen des Fentanyl-Spiegels von Schultheiss (1995) auf das Vorliegen eines dermalen Depots zurückgeführt. In Anlehnung daran stellen Lee et al. (2000) die Vermutung an, dass es im Gegensatz zum Hund bei der Katze zur Ausbildung eines dermalen Depots kommt.

Im Widerspruch zu diesen HWZ nach transdermaler Applikation stehen die ermittelten HWZ von Hund und Katze nach i.v. Applikation. Die Katze weist hierbei mit 2,4 h im Vergleich zum Hund mit 6 h einen niedrigeren Wert auf (Riviere und Papich, 2001).

Tabelle 17: Eliminationshalbwertzeit (ElimHWZ) beim Hund

Angegeben sind der Stichprobenumfang n sowie Mittelwert \pm Standardabweichung der ElimHWZ in Abhängigkeit von der Dosis.

Autor	n	ElimHWZ [h]	Dosis [$\mu\text{g}/\text{kg}$]
Egger et al., 1998	6	2,5 \pm 2,0	251
	6	3,4 \pm 2,7	377
	6	3,6 \pm 1,2	503
Kyles et al., 1996	6	1,4	303-435

Tabelle 18: Eliminationshalbwertzeit (ElimHWZ) bei der Katze

Angegeben sind der Stichprobenumfang n sowie Mittelwert \pm Standardabweichung der ElimHWZ in Abhängigkeit von den Rahmenbedingungen und der Dosis.

Autor	n	ElimHWZ [h]	Dosis [$\mu\text{g}/\text{kg}$]	Rahmenbedingungen
Egger et al., 2003	8	4,5 \pm 4,3	581-1087	wach
	8	6,1 \pm 6,1	581-1087	Narkose
	12	5,1 \pm 5,4	581-1087	Narkose, OP

2.4.1.8 Clearance

Mit Hilfe der Clearance wird die Menge des VertVol beschrieben, die in einer spezifischen Zeit vom Arzneimittel, in diesem Fall dem Fentanyl, gereinigt wird (Diehl und Fischer). Damit stellt die Clearance ein Maß für die Ausscheidungsgeschwindigkeit eines Stoffes dar (Derendorf et al., 2002). Die systemische Clearance von Fentanyl beträgt beim Hund $1,67\pm 0,55$ l/kg/h (Kyles et al., 1996) beziehungsweise $30,5\pm 1,7$ ml/kg/min bis $38,6\pm 5,4$ ml/kg/min (Murphy et al., 1979; Murphy et al., 1983). Bei der Katze liegt sie bei $1,19\pm 0,16$ l/kg/h (Lee et al., 2000), wobei die Clearance als dosisunabhängig gilt (Schultheiss et al., 1995; Kyles et al., 1996).

2.4.2 Analgetische Wirksamkeit

Der Eintritt einer analgetischen Wirkung geschieht nach der Applikation eines Fentanyl-Pflasters erst nach einer bestimmten Delay Phase, da der Wirkstoff durch die Haut ins Gefäßsystem diffundieren muss. Anhand von Verhaltensbeobachtungen oder bestimmter Tests, wie die Schmerzreaktion des Patienten auf Hitze (hot plate), auf mechanische Schmerzen (tail clamp) oder eine Ganganalyse mit Messung der Gewichtsbelastung einer schmerzhaften Gliedmaße (force plate), wird versucht eine exakte Angabe dieser Zeitspanne zu definieren. Doch auch der Eintritt einer ausreichenden Analgesie unterliegt individuellen Schwankungen, auf Grund der individuellen Schmerztoleranz (Tabelle 19).

Tabelle 19: Zeit und Konzentration der analgetischen Wirkung beim Hund

Die Tabelle benennt den Stichprobenumfang n sowie Zeit und Konzentration der analgetischen Wirkung in Abhängigkeit von der Dosis.

Autor	n	Zeit [h]	Konzentration [ng/ml]	Dosis [$\mu\text{g}/\text{kg}$]
Gilberto et al., 2003	2	8		272-291
	2	12		439-446
Kyles et al., 1996	6	24-72	1,6	303-435
Kyles et al., 1998	20		1,18	236
Robinson et al., 1999	8		0,6	318-526

Weil die Messung der analgetischen Wirkung mittels oben genannter Tests bestimmte Apparaturen und Fertigkeiten erfordert, bedient man sich alternativ des Vergleichs mit anderen etablierten Schmerzmitteln. So erscheint der Einsatz von transdermalem Fentanyl im Vergleich zu epidural appliziertem Morphin eine geringgradig potentere Analgesie hervorzurufen, jedoch ohne Vorliegen einer statistischen Signifikanz (Robinson et al., 1999).

Lafuente et al. (2005) untersuchen transdermales Fentanyl im Vergleich zum Nichtsteroidalen Antiphlogistikum (NSAID) Meloxicam und stellen dabei fest, dass eine schnellere Besserung der Lahmheit nach Tibia- und Fibulaosteotomie mit Applikation eines externen Distraktors nach Meloxicam vorliegt. Ursächlich wird dafür das stärkere Eingreifen in die mit der Operation einsetzende Entzündungskaskade durch das NSAID verantwortlich gemacht. Alle weiteren Untersuchungen verlaufen bei beiden Medikamenten parallel. Welch et al. (2002) beschäftigen sich mit der analgetischen Wirkung des reinen Opioid-Agonisten Fentanyl und des partiellen Opioid-Agonisten Buprenorphin bei Hunden nach Laparotomie und Verschluss einer experimentell gesetzten Zwerchfellruptur. Nur bei einem Tier mit Fentanyl-Therapie musste ein zusätzliches Analgetikum auf Grund zu hoher Schmerzhaftigkeit eingesetzt werden, jedoch bei drei Patienten nach Buprenorphin-Einsatz.

Neben dem analgetischen Effekt wird dem Fentanyl auch ein stressreduzierender Effekt zugeschrieben, denn im Vergleich zu i.m. Morphin-Injektionen weisen die Fentanyl-Patienten eine niedrigere Kortisol-Serumkonzentration auf (Egger et al., 2007).

In mehreren Studien (Franks et al., 2000; Glerum et al., 2001; Gellasch et al., 2002; Davidson et al., 2004) wird eine Serumkonzentration des Fentanyls bei 1,56 ng/ml bis 1,73 ng/ml für die Katze als analgetisch beschrieben. Jedoch ist auch diese Angabe als relativ zu erachten, wie Davidson (2004) anhand eines Tieres seiner Studie zeigt: eine Katze erscheint

schmerzhaft bei einer Fentanyl-Konzentration von 1,69 ng/ml 24 h nach Patchapplikation. 12 h später wird bei diesem Tier eine Fentanyl-Serumkonzentration von 2,9 ng/ml gemessen und eine Dysphorie festgestellt. Konzentration über 2,2 ng/ml Fentanyl im Serum scheinen im Allgemeinen unnötig hoch und die Applikation eines 12 µg/h-Patches bei Katzen unter 4 kg ausreichend (Davidson et al., 2004).

Kortisol als Schmerzmarker

Verschiedene Untersuchungen streben eine objektivere Beurteilung der Schmerzen an, indem Kortisol und Glucose im Serum als potentielle Stress- oder Schmerzmarker gemessen werden. Physiologisch sind viele Hormone an der Stressantwort beteiligt. So stellt die erhöhte Freisetzung von Glukokortikoiden oder Katecholaminen einen Abwehrmechanismus des Lebewesens dar (Möstl und Palme, 2002). Damit findet aber nicht nur eine Reaktion auf die Stresssituation Schmerz statt, sondern auch auf den Stress der Manipulation oder der fremden Umgebung, welche gerade im Zusammenhang mit einer experimentellen Untersuchung nicht vermieden werden können. Diese Problematik spiegelt sich auch in den vorliegenden Ergebnissen wider.

In einer Studie zeigen die Katzen, die unter Fentanyl-Therapie operiert werden, geringere Kortisol- und Glucosespiegel im perioperativen und frühen postoperativen Zeitfenster. Gleichzeitig liegen diese Messwerte bei Katzen nach einer Operation über denen, die nur einer Fentanyl-Applikation und Anästhesie unterzogen werden. Jedoch kann in dieser Studie keine Verbindung zwischen der klinischen Kontrolle und dem Anstieg des Serum-Kortisols festgestellt werden (Glerum et al., 2001).

Gellash et al. (2002) benutzen ebenfalls den Serum-Kortisolwert als Indikator für Schmerzen in Anlehnung an eine vorangegangene Studie (Smith et al., 1996), die eine erhöhte Kortisol-Konzentration als Antwort auf chirurgischen Stress und Schmerz bei Katzen dokumentiert. Hier ist der Serumkortisolwert nach Fentanyl- und Butorphanol-Gabe gleich, jedoch liegt der klinisch ermittelte Schmerzscore bei den mit Fentanyl behandelten Katzen unter dem Butorphanol behandelten Katzen. Die Tatsache, dass postoperativ niedrigere Werte als zuvor gemessen wurden, stellt diese Interpretation jedoch in Frage. Als mögliche Erklärung nennt der Autor, dass nach der Operation die Blutentnahme über den Zugang erfolgte, so dass der Stress des Blutabnehmens größer sein muss als der durch die Operation hervorgerufene.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Messung von Vasopressin- und Kortisolkonzentrationen im Serum keine effiziente Nachweismöglichkeit der analgetischen

Wirkung darstellt (Ingvast-Larsson et al., 2010), zumal der Opioid-Einsatz an sich schon Veränderungen der Hormonkonzentrationen bedingen kann.

2.4.3 Wechselwirkungen zwischen transdermalem Fentanyl und Anästhesie

2.4.3.1 Minimale alveoläre Konzentration

Die minimale alveoläre Konzentration (MAC) ist definiert als die Konzentration eines Inhalationsanästhetikums bei der 50% der Patienten auf einen bestimmten schmerzhaften Reiz nicht mehr reagieren.

Unter normothermen Bedingungen ist die MAC von Isofluran während des parallelen Einsatzes von Fentanyl signifikant erniedrigt. Das bedeutet, weniger Narkosegas reicht aus um eine entsprechende Narkosetiefe zu erhalten. In Folge dessen treten weniger kardiovaskuläre Nebenwirkungen auf, die durch hohe Mengen an Narkosegas verursacht werden können (Wilson et al., 2006). Die MAC für Isofluran ohne Fentanyl-Patch liegt in dieser Studie für den Hund bei $1,20 \pm 0,17\%$, durch den Einsatz von Fentanyl reduziert sich diese um $36,60 \pm 0,47\%$ auf $0,76 \pm 0,10\%$ unter normothermen Bedingungen.

Eine Studie von Yackey et al. (2004) misst für die Katze beim Einsatz eines $25 \mu\text{g/h}$ -Patches beziehungsweise $50 \mu\text{g/h}$ -Patches eine Reduktion der MAC um $17,8 \pm 7,4\%$, beziehungsweise um $18,1 \pm 10,3\%$.

2.4.3.2 Operation

Kyles et al. (1998) messen bei Hunden, die einer Operation nach Applikation von transdermalem Fentanyl unterzogen werden, eine Fentanyl-Serumkonzentration von $1,18 \text{ ng/ml}$. Bei den Hunden der Vergleichsgruppe, die nur narkotisiert, nicht aber operiert werden, liegt die Fentanyl-Serumkonzentration bei sonst gleichen Rahmenbedingungen mit $0,51 \text{ ng/ml}$ deutlich darunter. Parallel dazu zeigen die operierten Probanden eine stärkere Sedation und eine geringere Interaktion mit dem untersuchenden Tierarzt.

Ein möglicher Erklärungsansatz für diese Unterschiede in der Konzentration beruht auf der Beeinflussung des kutanen und systemischen Blutflusses durch die Operation sowie auf der

dermalen und rektalen Temperatur und dem Metabolismus/ Elimination des Fentanyl. Auch eine entzündungsbedingte, vermehrte Expression der Opioid-Rezeptoren, hervorgerufen durch die Operation, könnte in diesem Zusammenhang eine Rolle spielen (Friderichs und Straßburger, 2002).

2.4.3.3 Temperatur

Den Einfluss der Temperatur während einer Narkose auf 10,6 kg schwere Hunde mit einem 50 µg/h-Pflaster untersuchen Pettifer und Hosgood (2004). Unter Vorliegen hypothermer Bedingungen in der Narkose liegt die ermittelte AUC deutlich unter dem Wert, der in Normaltemperatur des Patienten vorherrscht. Diese Messungen beziehen sich auf eine Narkosedauer von 4 h und die ersten 60 min der Aufwachphase, durchgeführt 24 h nach Applikation des Fentanyl-Patches (Tabelle 20).

Pettifer und Hosgood (2003) hinterfragen bei gleichem Versuchsaufbau auch den Einfluss der Temperatur bei der Katze auf die resultierende Fentanyl-Serumkonzentration (Tabelle 20). Während diese unter normothermen Bedingungen mit 1,48 ng/ml zu Beginn und 1,42 ng/ml zu Ende der Narkose sehr konstant bleibt, sinkt sie in Hypothermie (35°C) von 1,84 ng/ml zu Beginn auf 0,748 ng/ml deutlich ab. Daraus resultiert auch ein deutlicher Abfall der AUC.

Tabelle 20: Temperaturabhängigkeit der Area Under the Curve (AUC) von Hund und Katze

Die Tabelle zeigt die AUC als Mittelwert \pm Standardabweichung von n=12 Hunden und n=14 Katzen unter normo- und hypothermen Bedingungen unter Einsatz einer Inhalationsnarkose mit Isofluran (Pettifer und Hosgood, 2003, 2004).

	Hund	Katze
AUC normotherm [ng*h/ml]	6,95 \pm 1,96	7,10 \pm 2,40
AUC hypotherm [ng*h/ml]	5,80 \pm 2,53	3,74 \pm 1,37

2.4.3.4 Anästhetika

Neben den schon aufgezählten Variablen wird eine Beeinflussung der Fentanyl-Serumkonzentration durch Menge und Art des Anästhetikums vermutet (Koren et al., 1987; Kyles et al., 1996; Thompson et al., 1998).

2.4.4 Zusammenfassung der Fentanyl-Dosierungen in Literatur

Die in der Literatur eingesetzten Fentanyl-Dosierungen und die daraus resultierenden Fentanyl-Serumkonzentrationen bei Hund und Katze sind in Tabelle 21 und 22 und in den Abbildungen 8 und 9 dargestellt.

Tabelle 21: Literaturübersicht zum Einsatz von transdermalem Fentanyl bei der Katze

Der Stichprobenumfang n bezieht sich auf die Anzahl der Tiere dieser Studien, die mit transdermalem Fentanyl behandelt werden. Steht in dieser Spalte mehr als eine Zahl, so liegen unterschiedliche Behandlungsgruppen mit differierender Dosis oder Rahmenbedingungen vor. Die Angabe des Körpergewichtes erfolgt je nach Literaturangabe als Mittelwert \pm Standardabweichung oder Streubreite. Die Zeit gibt die Applikationsdauer des Fentanyl-Patches an. Die mit * gekennzeichneten Zeiten entsprechen den zuletzt durchgeführten Messungen der Fentanyl-Serumkonzentration, da nicht jede Studie den Zeitpunkt der Patchentfernung nennt. Bei den Operationen (OP) der Katzen handelt es sich um Ovariohysterektomie, Onychektomie oder Kastration. Angegeben werden nur Studien, die Konzentrationswerte nennen, nicht aber solche, die Fentanyl-Serumkonzentrationen nur in einer Grafik darstellen.

Autor	n	Gewicht [kg]	Pflaster [$\mu\text{g}/\text{h}$]	Zeit [h]	Dosis [$\mu\text{g}/\text{kg}$]	Rahmen- bedingungen
Davidson et al., 2004	8	1,3-4,3	≥ 4 kg: 25	72	321-962	Narkose, OP
	8	(3,0 \pm 0,75)	< 4 kg: 12		581-625	
Egger et al., 2003	8	2,3-4,3	25	72	581-1087	Wach
	8					Narkose
	12					Narkose, OP
Franks et al., 2000	23	2,7-6,0	25	48*	417-926	Narkose, OP
Gellasch et al., 2002	11	2,2-4,3 (3,24 \pm 0,74)	25	72	581-1136	Narkose, OP
Lee et al., 2000	6	2,24-5,62 (3,7 \pm 0,4)	25	100	445-1116	Wach
Pettifer und Hosgood, 2003	7	4,2-7,8	25	48*	321-595	Narkose Normo-
	7	(5,6 \pm 0,44)				Hypothermie
Scherk-Nixon, 1996	6	3,6-6,7 (\emptyset 5,6)	5,2-6,7 kg: 25	104	463	Wach
			3,6 kg: 2/3 25		373-481	
Yackey et al., 2004	5	4,3 \pm 0,7	25	144	581	Narkose
	5		50		1163	

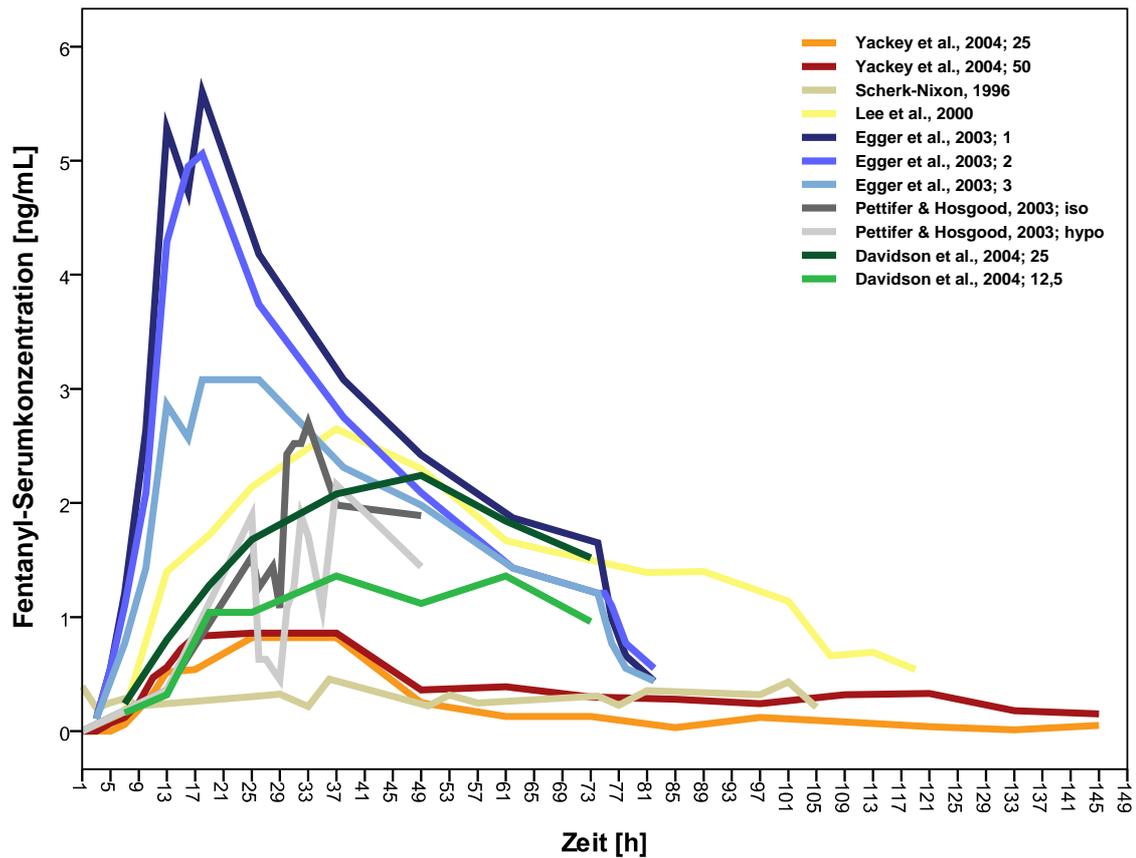


Abbildung 8: Literaturdaten zum zeitlichen Verlauf der Fentanyl-Serumkonzentration bei der Katze

Dargestellt sind nur die Studien, die multiple Messungen der Fentanyl-Serumkonzentration aufweisen. Die Besonderheiten dieser Studien sind in der Legende zusammengefasst: Die Applikation verschiedener Dosierungen bei gleicher Gewichtsklasse sind mit den Zahlen 12,5, 25 und 50 hinter dem jeweiligen Autoren gekennzeichnet (Davidson et al., 2004; Yackey et al., 2004). Die Begriffe iso und hypo stehen für den Einsatz transdermalen Fentanyls während einer Narkose unter normothermen beziehungsweise hypothermen Bedingungen (Pettifer und Hosgood, 2003). Die Zahl 1 steht für Fentanyl-Patch am wachen Patienten, die Zahl 2 für Fentanyl-Patch und Narkose und die Zahl 3 für Anwendung eines Fentanyl-Patches während einer Operation in Narkose (Egger et al., 2003).

Tabelle 22: Literaturübersicht zum Einsatz von transdermalem Fentanyl beim Hund

Die Anzahl n bezieht sich auf die Anzahl der Tiere dieser Studien, die mit transdermalem Fentanyl behandelt werden. Steht in dieser Spalte mehr als eine Zahl, so liegen unterschiedliche Behandlungsgruppen mit differierender Pflasterdosis oder Rahmenbedingungen vor. Die Angabe des Körpergewichtes erfolgt je nach Literaturangabe als Mittelwert \pm Standardabweichung oder Streubreite. Die Zeit gibt die Applikationsdauer des Fentanyl-Patches an, die mit * gekennzeichneten Zeiten geben den Zeitpunkt der letzten Messung der Fentanyl-Serumkonzentration an, da nicht jede Studie den Zeitpunkt der Patchentfernung nennt. Bei den Operationen (OP) der Hunde handelt es sich um die Implantation eines künstlichen Hüftgelenkes (Robinson et al., 1999), eine Laparotomie mit Verschluss einer Zwerchfellruptur (Welch et al., 2002) und eine Laparotomie mit Implantation bestimmter Gefäßkatheter (Gilberto et al., 2003). Angegeben werden nur Studien, die Konzentrationswerte nennen, nicht aber solche, die Fentanyl-Serumkonzentrationen nur in einer Grafik darstellen.

Autor	n	Gewicht [kg]	Pflaster [$\mu\text{g}/\text{h}$]	Zeit [h]	Dosis [$\mu\text{g}/\text{kg}$]	Rahmen- bedingungen
Egger et al., 1998	6 Mischlinge	19,9 \pm 3,4	50	72	251	Wach
	6 Mischlinge		75		377	
	6 Mischlinge		100		503	
Gilberto et al., 2003	2 Beagle	8,6-9,2	25	72	272-291	Narkose, OP
	2 Beagle	11,2-11,4	50		439-446	
Kyles et al., 1996	6 Beagle	11,5-16,5 (13,5 \pm 1,9)	50	72	303-435	Wach
Pettifer und Hosgood, 2004	6 Beagle	9-12,1	50	62*	413-556	Narkose Normo-, Hypothermie
	6 Beagle	(10,6 \pm 0,43)				
Robinson et al., 1999	8 Mischlinge	19-31,5 (24 \pm 3)	100	72	318-526	Narkose, OP
Schultheiss et al., 1995	7 Foxhounds	26,5-33,6	100	72	298-377	Wach
	1 Foxhound	(mean 29,4)		52		
Welch et al., 2002	8 engl Pointer	13,9-18,4	75	46*	408-540	Narkose, OP
	und Bassetts	18,5-24,9	100		402-541	

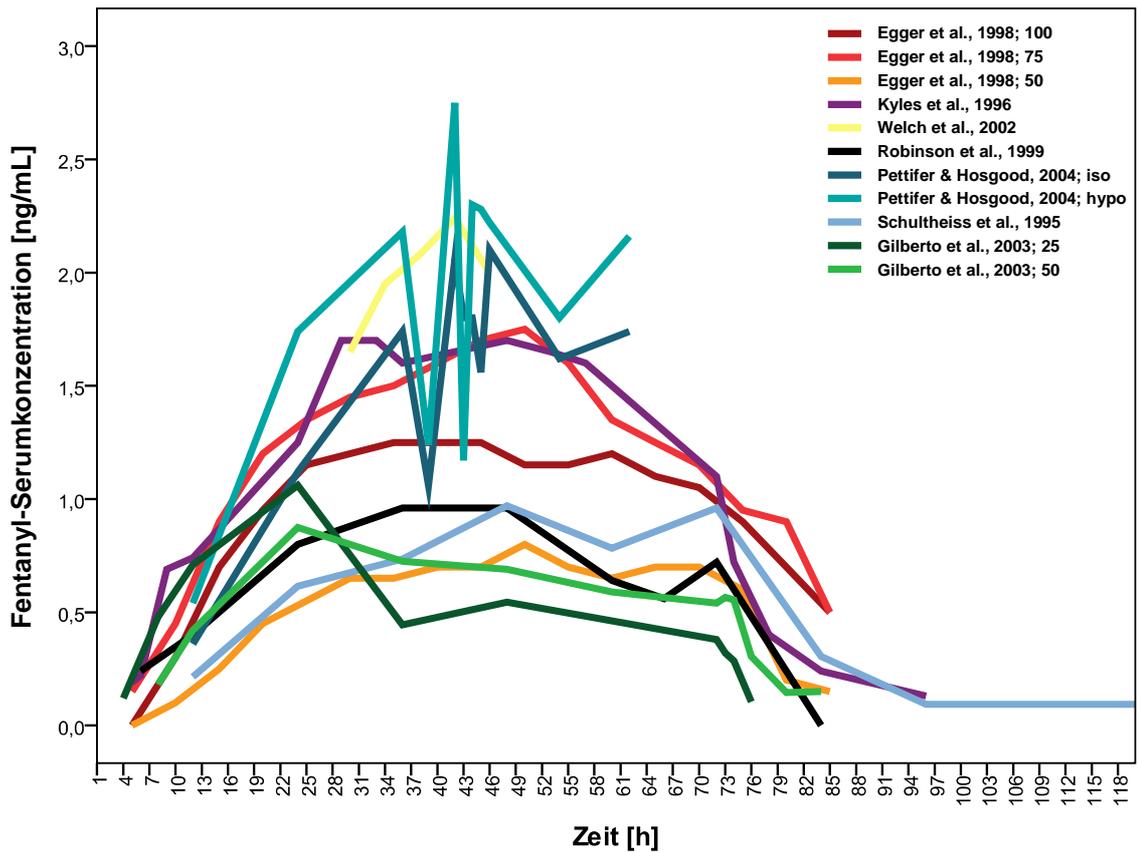


Abbildung 9: Literaturdaten zum zeitlichen Verlauf der Fentanyl-Serumkonzentration beim Hund.

Dargestellt sind nur die Studien, die multiple Messungen der Fentanyl-Serumkonzentration aufweisen. Die Besonderheiten dieser Studien sind in der Legende zusammengefasst: Die Applikation verschiedener Dosierungen bei gleicher Gewichtsklasse sind mit den Zahlen 50,75 und 100 hinter dem jeweiligen Autoren gekennzeichnet (Egger et al., 1998; Gilberto et al., 2003). Die Begriffe iso und hypo stehen für den Einsatz transdermalen Fentanyls während einer Narkose unter normothermen beziehungsweise hypothermen Bedingungen (Pettifer und Hosgood, 2004).

2.5 Transdermales Fentanyl bei anderen Tierarten

2.5.1 Schwein

Eine Besonderheit der Haut des Schweines liegt in der extensiven direkten muskulokutanen Arterienversorgung. Die anderen Haustiere dagegen weisen eine indirekte Blutversorgung im größten Teil der Hautoberfläche auf, das heißt durch Abzweigungen von tiefer liegenden Gefäßen der Muskulatur (Daniel und Williams, 1973). Dieser anatomische Unterschied könnte bezüglich transdermaler Applikationsformen deutliche Abweichungen der Schweine von anderen Tierarten bedingen.

Die aufgeführten Studien zum Einsatz transdermalen Fentanyls bei Schweinen beziehen sich auf eine interskapuläre Applikation der Pflaster bei Durchführung einer Thorakotomie zur Lungentransplantation (Harvey-Clark et al., 2000) beziehungsweise zur Implantation eines Koronar-Stents (Wilkinson et al., 2001). Harvey-Clark et al. (2000) ziehen i.m. appliziertes Buprenorphin als Vergleich heran. Die Untersuchung zeigt, dass bei einer Fentanyl-Dosis von 0,96 µg/kg/h keine ausreichende analgetische Versorgung gewährleistet ist. In den höheren Dosierungen jedoch sowie durch Gabe von 0,12 mg/kg Buprenorphin i.m. scheinen die Tiere analgetisch ausreichend versorgt (Tabelle 23). Eine sedative Wirkung des Fentanyls konnte beim Schwein während Fentanyl-Serumkonzentrationen bis 0,47±0,4 ng/ml nicht festgestellt werden (Malavasi et al., 2005).

Tabelle 23: Konzentration (C_{max}) und Zeitpunkt (T_{max}) maximaler Fentanyl-Serumkonzentration beim Schwein

Angegeben sind neben der C_{max} und der T_{max}, der Stichprobenumfang n, je nach Literaturangabe Mittelwert ± Standardabweichung oder Streubreite des Gewichtes und die Dosis, welche sich aus Applikationszeit (Zeit) und appliziertem Pflaster errechnet.

Autor	n	Gewicht [kg]	Pflaster [µg/h]	Zeit [h]	Dosis [µg/kg]	T _{max} [h]	C _{max} [ng/ml]
Harvey-Clark et al., 2000	4	26,2±2,1	25	144	95	8-10	0,1-0,3
	2	26,2±2,1	50	144	191	30-40	>0,5
Wilkinson et al., 2001	6	17-22	100	72	455-588	42-48	0,38-0,99

2.5.2 Kaninchen

Kaninchen weisen als anatomische Besonderheit ein zyklisches Haarwachstum auf. Befinden sich die Haarfollikel zum Applikationszeitpunkt des Pflasters in der anagenen Phase, so verhindert das schnell nachwachsende Fell eine Adhäsion des Pflasters auf der Haut und somit die Wirkung des Fentanyls.

Foley et al. (2001) vergleichen an 19 Kaninchen den Effekt von transdermalemem Fentanyl in der Dosis 6,25-7,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ nach Scheren beziehungsweise Enthaaren der Applikationsstelle zwischen den Schulterblättern (Tabelle 24). Nach Scheren entsteht ein dem Hund ähnliches Konzentrationsmuster: Nach einem langsamen Anstieg folgt von 24 h bis 72 h eine Plateauphase und ein allmählicher Abfall nach Entfernung des Pflasters von 72 h bis 96 h. Bei der Verwendung von Enthaarungsmitteln erreichen die Tiere schon nach 12 h ihren relativ hohen Maximalwert, es schließt sich ein schneller Abfall bis 60 h an, gefolgt von einem Plateau bei $0,37 \pm 0,18 \text{ ng}/\text{ml}$. Zwei Tiere zeigen 4 h bis 12 h nach Applikation unter Einsatz eines Enthaarungsmittels Anzeichen einer mittelgradigen Sedation mit Senkung der Atemfrequenz.

Tabelle 24: Einfluss von Scheren und Enthaaren auf pharmakokinetische Kenndaten beim Kaninchen

Bei einer Körpermasse von 3,5 kg bis 4,5 kg wird ein 25 $\mu\text{g}/\text{h}$ Fentanyl-Pflaster (Foley et al., 2001) für 72 h appliziert. Dargestellt sind Konzentration (C_{max}) und Zeitpunkt (T_{max}) der maximalen Fentanyl-Serumkonzentration, Zeitraum des Steady States (T_{stst}), Fentanyl-Serumkonzentration 72 h nach Fentanyl-Applikation ($C_{72 \text{ h}}$), Area Under the Curve (AUC) und Elimination. Je nach Literaturangabe werden die Daten als Mittelwert \pm Standardabweichung oder als Streubreite angegeben.

	Scheren (n=9)	Enthaaren (n=6)
C_{max} [ng/ml]	1,11 \pm 0,32	7,24 \pm 0,73
T_{max} [h]	24	12
T_{stst} [h]	24-72	12-60
$C_{72 \text{ h}}$ [ng/ml]	0,77 \pm 0,21	0,27 \pm 0,06
AUC [ng*h/ml]	6,9-99,7	67,2-235,8
Elimination [ng/ml/h] 72-96 h	0,028 \pm 0,006	0,009 \pm 0,007

Es wird zusätzlich eine pathohistologische Untersuchung von Hautbiopsien zweier Kontrolltiere ohne Fentanyl-Therapie und zweier Tiere mit Fentanyl-Applikation nach Scheren durchgeführt. Dabei wird eine Entwicklung der physiologisch vorliegenden geringgradigen superfiziellen Dermatitis durch die Fentanyl-Applikation zu einer mittelgradigen superfiziellen und perivaskulären Dermatitis deutlich.

2.5.3 Lama

Da Lamas auf Manipulation schnell gestresst reagieren und eine orale Applikation bei Pseudoruminanten nur eingeschränkt effektiv ist, bietet sich hierbei der transdermale Arzneimittleinsatz an. In einer Studie von Grubb et al. (2005) werden unterschiedliche Fentanyl-Dosierungen an 9 adulten Lamas mit einer Körpermasse von 150 ± 18 kg untersucht (Tabelle 25). Während des Untersuchungszeitraumes können keine Nebenwirkungen oder Anzeichen von Sedation festgestellt werden.

Tabelle 25: Einfluss verschiedener Fentanyl-Dosierungen auf die Pharmakokinetik beim Lama

Aufgeführt sind Konzentration (C_{max}) und Zeitpunkt (T_{max}) maximaler Fentanyl-Serumkonzentration sowie Konzentration (C_{stst}) und Zeitraum (T_{stst}) der Steady State Fentanyl-Serumkonzentration bei $n=9$ Lamas (Grubb et al., 2005). Bei der Behandlung mit $75 \mu\text{g/h}$ Pflastern stellt die angegebene C_{max} die einzig messbare Fentanyl-Serumkonzentration dar. Die Konzentrationswerte werden als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben, die T_{stst} als Zeitspanne.

Dosis	Fentanyl 75 $\mu\text{g/h}$	Fentanyl 150 $\mu\text{g/h}$	Fentanyl 300 $\mu\text{g/h}$
C_{max} [ng/ml]	0,16	$0,19 \pm 0,06$	$0,38 \pm 0,06$
T_{max} [h]	24/36	12	12
C_{stst} [ng/ml]		$0,20 \pm 0,03$	$0,30 \pm 0,08$
T_{stst} [h]		12-36	12-72

2.5.4 Pferd

Pharmakokinetische Besonderheiten beim Pferd liegen im sehr schnellen Wirkeintritt und einer kürzeren Wirkdauer im Vergleich zu anderen Spezies (Tabelle 26). Orsini et al. (2006) stellen einen linearen Anstieg des Serum-Fentanyl fest, gefolgt von einem allmählichen Abfall. Hierbei weist ein Drittel der Tiere über 40 h hinweg Werte über 1 ng/ml auf, ein anderes Drittel sogar über 72 h. Maxwell et al. (2003) können über einen Zeitraum von mindestens 32 h Konzentrationen über 1 ng/ml messen, Wegener et al. (2002) über 54 h. Aus diesem schnellen Fentanyl-Anstieg und -Abfall wird des Weiteren abgeleitet, dass beim Pferd kein subkutanes Reservoir gebildet wird. Die Absorptionsrate von 1 h bis 20 h beträgt 457 µg/h, das VertVol in der Steady State Phase beim Pferd 1,2 ng/ml bis 1,9 ng/ml und die Bioverfügbarkeit 90±10% bis 100±10% (Maxwell et al., 2003). In diesem Zusammenhang wird eine C_{st} von 1,4±0,7 ng/ml genannt (Thomasy et al., 2004).

Fentanyl gilt beim Pferd als effektiv zur Behandlung viszeraler Schmerzen, bezüglich somatischer, muskuloskelettaler Schmerzen ist es, zumindest in den üblichen Dosierungen, nicht geeignet (Thomasy et al., 2004). Auch beim Pferd treten Hautveränderungen an der Applikationsstelle auf, andere Nebenwirkungen konnten in keiner der Studien gefunden werden. Maxwell et al. (2003) untersuchen darüber hinaus die Applikation mehrerer Pflaster aufeinander folgend und schließen durch diese Untersuchung aus ähnlichen AUC und C_{max}, eine Akkumulation von Fentanyl, eine Auto-Induktion oder Auto-Inhibition der Fentanyl-Clearance aus.

Eine Studie von Eberspächer et al. (2008) schließlich untersuchen den Einsatz von 100 µg/h Fentanyl-Patches an 6 Fohlen im Alter von 4 bis 8 Tagen und einer Körpermasse von 56 kg bis 74 kg. Pharmakokinetische Unterschiede zum erwachsenen Tier werden durch eine veränderte Medikamentenverteilung erklärt, bedingt durch den höheren Anteil an Körperwasser und dem geringeren Gehalt an Körperfett. Neben hyperämischen Hautveränderungen, konnte ein Anstieg der rektalen Temperatur nachgewiesen werden sowie bei einem Fohlen eine einstündige Reduktion des Allgemeinbefindens mit Seitenlage und Anstieg von Temperatur und Atemfrequenz.

Tabelle 26: Literaturübersicht der Pharmakokinetik transdermalen Fentanyls beim Pferd

Die Tabelle nennt Delay Phase (Delay), Konzentration (Cmax) und Zeitpunkt (Tmax) maximaler Fentanyl-Serumkonzentration und Area Under the Curve (AUC). Die Zahlen werden dabei je nach Literaturangabe als Mittelwert \pm Standardabweichung oder als Streubreite angegeben. Die Studie von Maxwell et al. (2003) behandelt 6 Pferde zum Teil in 2 aufeinander folgenden Untersuchungen, so dass insgesamt Konzentrationsdaten von 9 Tieren vorliegen. Schwankungen in dieser Studie beruhen zum Teil auf Unterschieden in der Applikationszeit beziehungsweise wiederholter Applikation. Verwendet wird beim Pferd als Applikationsort der Hals, der Thorax oder das Vorderbein.

Autor	n	Gewicht [kg]	Zeit [h]	Dosis [μ g/kg]	Ort
Eberspächer et al., 2008	6	63 \pm 7	72	135-179	medial Bein
Maxwell et al., 2003	9	464-585	48-72	34-43	Hals, medial Bein
Orsini et al., 2006	6	459-503	72	60-67	Lateraler Thorax
Thomasy et al., 2004	9	327 \pm 181	48-72	39-110 (56 \pm 23)	Lateral Bein
Wegener et al., 2002	9	180-560	48-72	13,9-57,7	Hals, medial/lateral Bein
Autor	n	Delay [h]	Tmax [h]	Cmax [ng/ml]	AUC
Eberspächer et al., 2008	6		14,3 \pm 7,6	0,1-28,7 (6,9 \pm 10,4)	136 \pm 171 ng*h/ml
Maxwell et al., 2003	9	1-3	8,0 \pm 2,0 15,0 \pm 2,3	2,20 \pm 0,39 2,60 \pm 0,61	4800 \pm 540- 5500 \pm 1500 ng*min/ml
Orsini et al., 2006	6	0,0-5,1 (1,91 \pm 2,00)	8,5-14,5 (11,4 \pm 2,7)	0,67-5,12 (2,77 \pm 1,92)	25,8-208,0 ng*h/ml (110,1 \pm 75,1)
Thomasy et al., 2004	9	<6	26 \pm 13	2,2 \pm 1,1	5000 \pm 2600 ng*min/ml
Wegener et al., 2002	9	>4	6-9		

2.5.5 Ziege

Carroll et al. (1999) untersuchen den Einsatz und die Pharmakokinetik i.v. und transdermalen Fentanyl bei 8 Ziegen (Tabelle 27). Alle Patienten weisen ab 8 h messbare Fentanyl-Serumkonzentrationen auf, ein wirkliches Plateau liegt jedoch bei den Ziegen nicht vor. Das Auftreten der C_{max} befindet sich im Zeitraum von 8 h bis 18 h. Bezüglich des Auftretens von Nebenwirkungen zeigen die Tiere in der ersten Stunde nach i.v. Applikation eine gesteigerte Aktivität. Allgemein reagieren Ziegen als Wiederkäuer exzitatorisch auf Opioide. Auch ein geringgradiger Anstieg der rektalen Temperatur lässt sich 15 min nach i.v. Gabe feststellen. Zwei Tiere weisen eine partielle akkzidentelle Ablösung des Pflasters im Applikationszeitraum auf. Bei der Betrachtung der pharmakokinetischen Daten sind ElimHWZ und VertVol kleiner als beim Hund, Clearance und Bioverfügbarkeit jedoch größer.

Tabelle 27: Einfluss der Fentanyl-Applikationsform auf pharmakokinetische Variablen bei der Ziege

Bei einem Körpergewicht von 40,4±7,5 kg (31,8 kg bis 53,6 kg) werden 50 µg/h transdermal versus 2,5 µg/kg i.v. getestet (Carroll et al., 1999). Gegeben sind Eliminationshalbwertszeit (ElimHWZ), Clearance, Area Under the Curve (AUC), Konzentration (C_{max}) und Zeitpunkt (T_{max}) maximaler Fentanyl-Serumkonzentration. Alle Zahlen werden als Mittelwert ± Standardabweichung und Streubreite aufgeführt.

	transdermal (n=6)	intravenös (n=8)
ElimHWZ [h]	5,34±5,34 (1,69-14,56)	1,20±0,78 (0,84-3,13)
Clearance [l/kg/h]		2,09±0,62 (1,45-3,18)
VertVol [l/kg]		1,51±0,39 (0,76-1,93)
AUC [ng*h/ml]	145,15±87,18 (38,49-259,69)	1,28±0,34 (0,79-1,72)
C_{max} [ng/ml]	6,99±6,03 (1,12-16,69)	
T_{max} [h]	13,0±4,5 (8-18)	
Bioverfügbarkeit [%]	225±180 (26-275)	

2.6 Schmerz

Schmerz wird von der Society for the Study of Pain definiert: “Pain in animals is an aversive sensory and emotional experience (a perception), which elicits protective motor actions, results in learned avoidance, and may modify species-specific traits of behaviour including social behaviour. Pain depends on the activation of a discrete set of receptors and neural pathways and is usually or potentially noxious, for example damaging tissue.”

2.6.1 Stellenwert der Analgesie

Die Notwendigkeit einer analgetischen Versorgung der tierischen Patienten begründet sich alleine schon auf den Prinzipien der Ethik. Darüber hinaus kann durch eine entsprechende Analgesie eine Verringerung von postoperativen Komplikationen und eine Beschleunigung des Heilungsprozesses bedingt werden. So lösen Schmerzen, Leiden sowie eine katabole Energiesituation durch verminderte Nahrungsaufnahme und Stress eine insuffiziente Atmung oder gar Selbstmutilation aus (Lascelles und Waterman, 1997). Auch steigt mit Schmerz, Stress und in der Heilphase allgemein der Energiebedarf, so dass es schnell zu Gewichtsverlusten und einer negativen Stickstoffbilanz kommen kann (Taylor und Robertson, 2004). In diesem Zusammenhang muss beachtet werden, dass sowohl eine entsprechende Analgesie, als auch eine positive Energiebilanz für das Aufrechterhalten eines funktionstüchtigen Immunsystems notwendig sind (Taylor und Robertson, 2004).

Ein weiterer wichtiger Grund für den Einsatz von Analgetika beruht auf der Verhinderung der Entstehung chronischer Schmerzen und dem damit verbundenen Schmerzgedächtnis, welches im weiteren Verlauf nur noch schwer zu durchbrechen ist (Slingsby und Waterman-Pearson, 1998; Lerche und Muir, 2008).

2.6.2 Algesimetrie

Mitunter gestaltet es sich problematisch Auftreten und Ausmaß einer Schmerzsymptomatik beim Tier zu erkennen beziehungsweise richtig einzuschätzen. Viele Tiere kaschieren über lange Zeit hinweg Schmerzen. In Folge dessen gilt es die kleinen und zum Teil relativ unauffälligen Hinweise aus dem Verhalten der Tiere zu ziehen, um eine entsprechende Therapie einzuleiten.

Als objektive physiologische Schmerzindikatoren werden Herzfrequenz, Atemfrequenz, Blutdruck und Temperatur aufgeführt. Laut Lafuente et al. (2005) und Tacke (2003) besteht jedoch bei keinem dieser Parameter eine Korrelation mit der Stärke der Schmerzen, so dass man hierbei nicht von sensitiven Schmerzindikatoren sprechen kann.

Das äußere Erscheinungsbild, die Bewegung und Körperhaltung, der mentale Zustand und Verhaltensmuster wie Aggression, Angst oder Lautäußerungen, bei Interaktion mit dem Untersucher oder spontan, sind Schmerzzeichen, die subjektiver zu bewerten sind (Lafuente et al., 2005). Insgesamt wird die Beobachtung des Verhaltens als beste Möglichkeit der Feststellung schmerzhafter Zustände bei Tieren bezeichnet (Lascelles und Waterman, 1997).

Bezüglich der Schmerzbeurteilung korrelieren die erhobenen subjektiven Verhaltensparameter nicht mit den objektiven physiologischen Werten (Holton et al., 1998).

Die Beurteilung der Schmerzhaftigkeit wird zusätzlich dadurch erschwert, dass viele Narkosemittel eine Auswirkung auf das Verhalten des Tieres haben. Vor allem in der unmittelbar postoperativen Phase ist daher die Feststellung von Schmerzen schwer. So dürfen Dysphorie, Verwirrungszustände und Exzitationen in der Aufwachphase nicht mit Schmerzen verwechselt werden. Andere Tiere können von der Narkose noch so gedämpft sein, dass sie Schmerzen in dieser Phase nicht deutlich zeigen (Holton et al., 1998; Firth und Haldane, 1999). Um die subjektiven Schmerzzeichen in Worte oder Zahlen zu fassen, bedient man sich verschiedener Hilfsmittel.

2.6.2.1 Einfach beschreibende Skala

Beim Einsatz der Simple Descriptive Scale (SDS) ordnet der Betrachter dem Patienten einen der 4-5 vorgegebenen Begriffe zu: keine Schmerzen, geringgradig, mittelgradig oder hochgradig schmerzhaft.

2.6.2.2 Numerische Skala

Wird die Numeric Rate Scale (NRS) verwendet, so vergibt der Betrachter üblicherweise bezüglich der Schmerzbeurteilung eine Zahl zwischen 0 (frei von Schmerzen) und 10 (stärkste Schmerzen). In identischer Art und Weise kommen auch numerische Schmerzskalen mit einer Breite von 0 bis 100 zum Einsatz.

2.6.2.3 Visuelle Analogskala

Beim Einsatz der Visual Analog Scale (VAS) positioniert der Betrachter den Schieber der Skala auf dem meist 100 mm langen Messbalken zwischen 0 (schmerzfrei) und 100

(unerträglich schmerzhaft). Anschließend wird der Abstand in mm vom Nullpunkt als Maß für den bestehenden Schmerz abgelesen.

SDS, NRS und VAS beschreiben lediglich die Intensität der Schmerzen und gelten somit als unidimensionale Skalen (Holton et al., 2001).

2.6.2.4 Modifizierte Schmerzfragebögen

Die Composite Measure Pain Scale (CMPS), auch genannt Modifizierter Schmerzfragebogen oder quantitative Verhaltensanalyse, stellt dem Betrachter verschiedene Fragen mit möglichen Lösungsvorschlägen. Zuletzt wird die jeweils angekreuzte Lösung mit den zugehörigen Zahlenwerten verknüpft und die entstehende Summe der Antworten gilt als Maß des Schmerzes. Eine solche zusammengesetzte Skala, die spontanes und provoziertes Verhalten, Interaktion mit den Menschen und klinische Untersuchung kombiniert, soll der multidimensionalen Natur der Schmerzen gerecht werden. Innerhalb dieser Arbeit wird die CMPS in Form der Glasgow Scale for Assessing Pain inklusive ihrer Bewertung mittels z-score (zCMPS) verwendet (Holton et al., 2001).

2.6.2.5 Sensitivität und Validität der Skalen

Allgemein gilt als Voraussetzung für eine zufriedenstellende Skala, dass diese vollständig, zuverlässig und ausreichend sensitiv ist (Holton et al., 1998).

Die VAS gilt als sensitiver als die NRS, da dem Betrachter auch die Räume zwischen den ganzen Zahlen für die Beurteilung zur Verfügung stehen. Zur Sensitivität der CMPS im Vergleich mit der NRS gibt es widersprüchliche Ansichten. So sprechen einige von einer höheren Sensitivität der NRS (Hardie und Kyles, 1998), andere von einer niedrigeren Sensitivität der NRS (Morton et al., 2005) im Vergleich zur CMPS. Bezüglich der Sensitivität liegt die SDS an letzter Stelle. Natürlich besteht bei den subjektiven Schmerzbeurteilungen eine hohe Variabilität zwischen verschiedenen Anwendern. Holton et al. (1998) benennen eine totale Varianz beim Einsatz der VAS von ca. 35% und beim Einsatz der NRS von ca. 30%. Auch muss jede CMPS vor ihrem praktischen Einsatz validiert werden, um ihre Tauglichkeit zu überprüfen (Vollständigkeit, Effektivität durch Vergleich mit einer zweiten Methode, Plausibilität).

Zusammenfassend besteht bei jeder Schmerzeinschätzung die Gefahr, dass die verwendete Skala nicht sensitiv genug ist. Auch sollte die Schmerzbeurteilung an einem Tier immer durch denselben Betrachter durchgeführt werden, um Veränderungen zuverlässig zu erkennen und die Anpassung der analgetischen Therapie davon abzuleiten.

3. MATERIAL UND METHODEN

3.1 Einschlusskriterien

In die Studie sind 28 Hunde unterschiedlicher Rasse mit einer Körpermasse zwischen 20 kg bis 45 kg eingeschlossenen, die im Klinikum Veterinärmedizin, Klinik für Kleintiere, Chirurgie, der Justus-Liebig-Universität Gießen im Zeitraum Mai 2007 bis Juni 2008 behandelt werden. Die Patienten werden wegen eines Kreuzbandrisses beziehungsweise einer Hüftgelenksdysplasie vorgestellt und mittels Tibia Plateau Leveling Osteotomy (n=25) beziehungsweise Implantation eines künstlichen Hüftgelenkes (n=5) operativ versorgt.

3.2 Allgemeine klinische Untersuchung

Die Tiere werden zu Beginn und am Ende der Untersuchung sowie zwischendurch in regelmäßigen Intervallen nach unten angeführtem Zeitplan (Tabelle 34) einer klinischen Allgemeinuntersuchung unterzogen mit Erhebung der Parameter Pulsfrequenz, Atemfrequenz und rektaler Temperatur. Zur Temperaturmessung kommt ein veterinärmedizinisches, digitales Thermometer (microlife[®] vet-Temp, Microlife AG, Heerbrugg, Schweiz) zum Einsatz. Hechelt ein Tier während der Untersuchung der Atmung oder kann ein anderer Parameter beim Patienten nicht erhoben werden, so wird dieser Wert als fehlend angegeben.

3.3 Blutbild: Hämatologie und Blutchemie

Zum Ausschluss von Grunderkrankungen erfolgt eine Blutabnahme am Tag der Operation zur hämatologischen Untersuchung inklusive Differentialblutbild und blutchemischen Untersuchung (Tabelle 28). Diese Untersuchung wird am Ende des Untersuchungszeitraumes wiederholt um den Verlauf zu kontrollieren beziehungsweise den potentiellen Einfluss von Operation oder Medikamenten inklusive Infusion einzuschätzen.

Die Blutuntersuchung wird im Zentrallabor der Klinik für Kleintiere durchgeführt.

Tabelle 28: Eingeleitete Blutwerte, ihre Abkürzung und ihre Einheiten

Parameter	Abkürzung	Einheit
Leukozytenzahl	WBC	$10^9/l$
Neutrophile		$10^6/l$
Lymphozyten		$10^6/l$
Monozyten		$10^6/l$
Eosinophile		$10^6/l$
Basophile		$10^6/l$
Hämatokrit	Htc	%
Hämoglobin	Hgb	mmol/l
Mean corpuscular hemoglobin	MCH	fmol/l
Mean corpuscular hemoglobin concentration	MCHC	mmol/l
Mean corpuscular volume	MCV	fl
Thrombozytenzahl	PLT	$10^9/l$
Harnstoff	Urea	mmol/l
Kreatinin	Crea	$\mu\text{mol/l}$
Gesamtprotein	Protein	g/l
Albumin		g/l
Globulin		g/l
Glukose	Glu	mmol/l
Gesamtbilirubin	Bili	$\mu\text{mol/l}$
Cholesterin	Chol	mmol/l
Triglyceride	Tri	mmol/l
Alkalische Phosphatase	AP	IU/l
Alanin-Amino-Transferase	ALT	IU/l
Glutamat-Dehydrogenase	GLDH	IU/l
Natrium	Na^+	mmol/l
Chlorid	Cl^-	mmol/l
Kalium	K^+	mmol/l
Phosphat	PO_4^{3-}	mmol/l
Calcium	Ca^{2+}	mmol/l

3.4 Körpermasse und Body Condition Scoring

Bei jedem Patienten findet eine Erhebung der aktuellen Körpermasse präoperativ und 92 h post operationem statt. Anhand der Körpermasse erfolgt die Berechnung der Körperoberfläche (KFO) unter Verwendung der Formel (Abbildung 10):

$$KFO[m^2] = K \cdot \text{Körpermasse}[g]^{2/3} / 10^4$$

Abbildung 10: Formel zur Errechnung der Körperoberfläche (KFO)

Dabei gilt für den Hund Konstante K=10.

Desweiteren werden die Tiere in eine Body Condition Scoring Chart (BCS) nach unten stehenden Kriterien eingestuft, wobei dem Begriff sehr mager die Zahl 1 zugeordnet ist bis hin zu fettleibig mit der Zahl 5 (Abbildung 11).

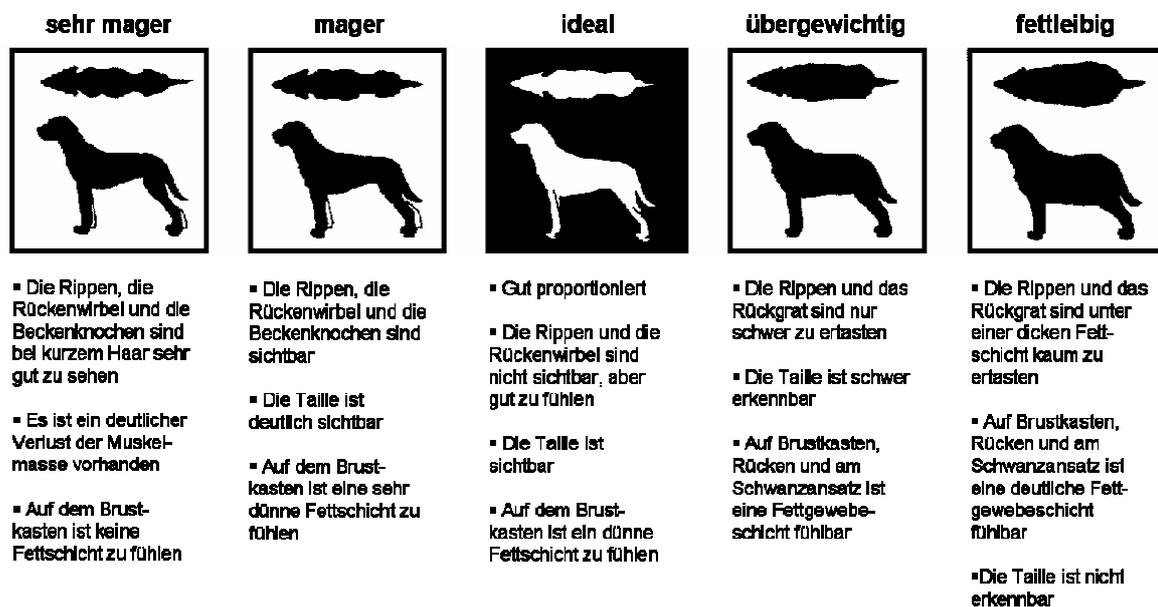


Abbildung 11: Body Condition Scoring Chart (BCS) (nach Royal Canin)

Als Maß für Körpergröße und Ernährungszustand werden außerdem die Scheitel-Steiß-Länge vom Übergang Os occipitale zum Atlas bis zum Übergang des 7. Lendenwirbels zum Kreuzbein sowie der breiteste Brustumfang mittels Maßband festgestellt.

3.5 Applikation des Fentanyl-Pflasters

Die Applikation des Fentanyl-Pflasters erfolgt unter standardisierten Bedingungen. Dazu wird gemäß der Körpermasse des Patienten und damit der benötigten Fentanyl-Menge unter Zuhilfenahme der entsprechenden Scherschablone im Vorfeld der Operation die Applikationsstelle für das Pflaster präpariert (Tabelle 29, 30). Die Schablone für das Scherareal wird dabei an die Brustwand mit der 11. Rippe als kaudale Begrenzung und den Wirbelquerfortsätzen als dorsale Begrenzung angelegt. Anschließend wird das eingeschlossene Areal mit einem ausschließlich hierfür verwendeten Scherkopf geschoren (Abbildung 12a). Die Haut wird lediglich mit einem trockenen Tuch von Haaren befreit (Abbildung 12b), die Applikationsstelle weder gewaschen noch mit Alkohol entfettet oder desinfiziert.

Unmittelbar nach Beendigung der Operation erfolgt die Applikation des entsprechenden Fentanyl-Pflasters (Fentanyl-Hexal[®] MAT, Hexal AG, Holzkirchen, Deutschland). Um die genannten Dosierungen vornehmen zu können, müssen teilweise 2 Pflaster aufgebracht werden, da kommerziell nur 12, 25, 50, 75 und 100 µg/h-Patches erhältlich sind (Tabelle 29).

Tabelle 29: Dosierung des transdermalen Fentanyls in Relation zur Körpermasse

Fentanyl-Pflaster [µg/h]	Körpermasse [kg]	Dosis [µg/kg/h]
50	15-19	2,6-3,3
62	20-24	2,6-3,1
75	25-29	2,6-3,0
87	30-34	2,6-2,9
100	35-39	2,6-2,9
112	40-45	2,5-2,8

Die entsprechenden Fentanyl-Pflaster werden aufgeklebt und für 2 Minuten manuell angedrückt (Abbildung 12c). Anschließend findet zur Verstärkung der Adhäsionseigenschaften des Abdeckpflasters das Aufbringen eines Adhäsiv-Sprühkleber um das Fentanyl-Pflaster herum statt. Dabei wird das Fentanyl-Pflaster selbst mit Hilfe einer Folie gegen den Sprühkleber geschützt (Abbildungen 12d, 12e). Nach wenigen Sekunden Einwirkzeit wird das Abdeckpflaster über das Fentanyl-Patch so appliziert, dass zum Schluss

zu allen 4 Seiten ein geschorenes Areal von 1 cm zur Temperaturmessung der Haut zur Verfügung steht (Tabelle 30, Abbildung 12f).

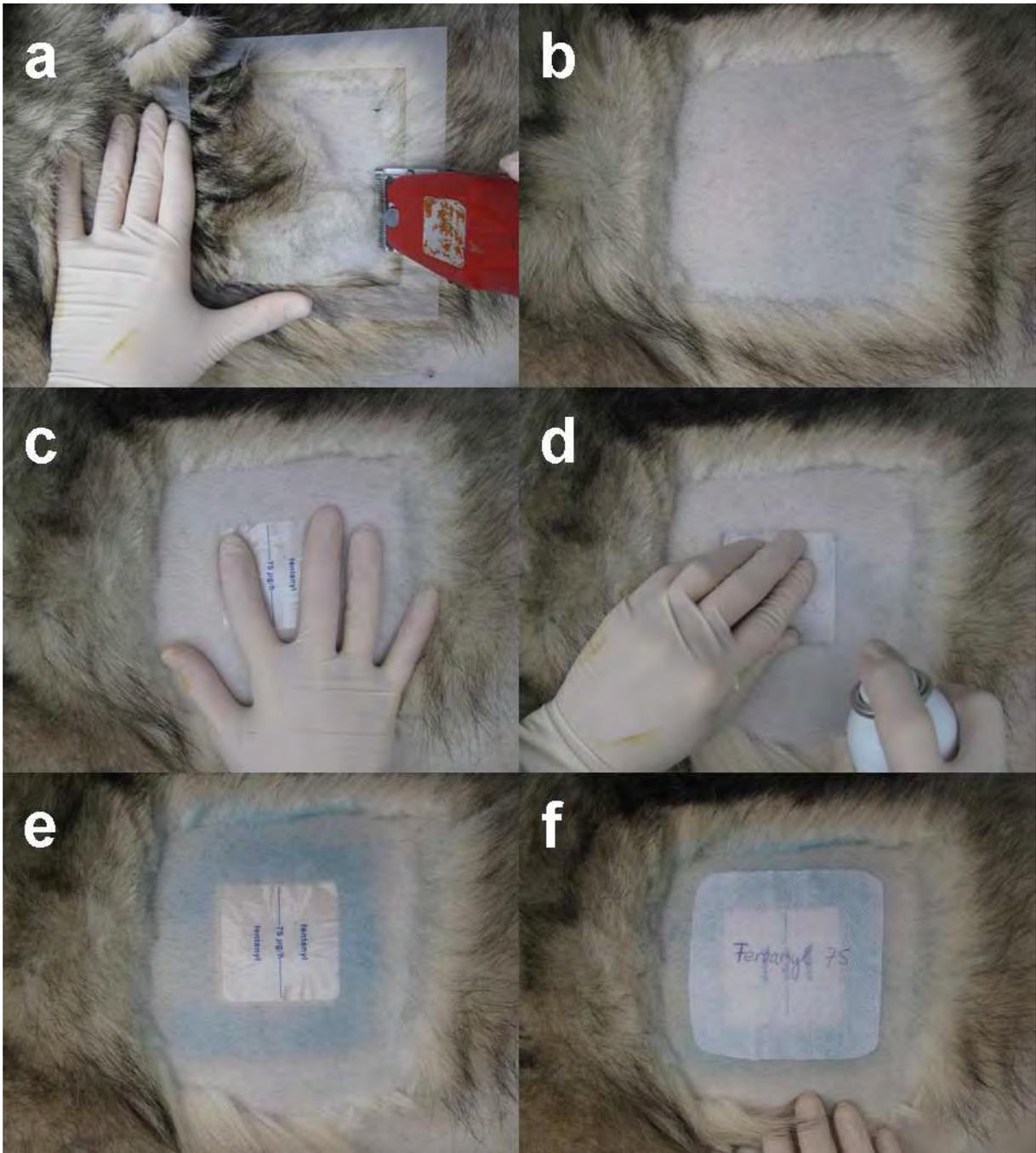


Abbildung 12: Applikation des transdermalen Fentanyl-Pflasters

Präparation der Applikationsstelle durch Scheren (a) und Entfernen loser Haare (b). Aufkleben und Andrücken des Fentanyl-Pflasters für mindestens 2 Minuten (c). Aufbringen des Abdeckpflasters unter Zuhilfenahme eines Sprühklebers (d-f).

Tabelle 30: Größe von Scherareal und Abdeckpflaster für Fentanyl-Pflaster verschiedener Dosierungen

Fentanyl-Pflaster	Scherareal	Abdeckpflaster
50 µg/h	9,0cm x 13,5cm	7,0cm x 11,5cm
62 µg/h	9,0cm x 15,0cm	7,0cm x 13cm
75 µg/h	12,0cm x 12,0cm	10,0cm x 10,0cm
87 µg/h	12,0cm x 13,5cm	10,0cm x 11,5cm
100 µg/h	13,5cm x 13,5cm	11,5cm x 11,5cm
112 µg/h	13,5cm x 15,0cm	11,5cm x 13,5cm

3.6 Gruppeneinteilung (72/92 und BCS1/2)

Die Patienten werden randomisiert einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt, die sich im Zeitpunkt der Pflasterentfernung unterscheiden. Bei der Gruppe 72 wird das Pflaster zum Zeitpunkt 72 h nach Applikation, also der vom Hersteller angegebenen Zeit, entfernt. Bei der Gruppe 92 erfolgt dies erst 20 h später, also 92 h nach Applikation.

Die Einteilung in zwei BCS-Gruppen wird angeregt durch die Vermutung von Gilberto et al. (2003), die die variierende Menge an subkutanem Fettgewebe als Ursache für die große Variabilität der Fentanyl-Serumkonzentrationen beim Hund verantwortlich machen. Die Tiere, die einen BCS von 1 und 2 aufweisen, werden zur Gruppe der dünnen Tiere (BCS 1) zusammengefasst, die Tiere mit einem BCS 3 und 4 werden zur Gruppe der dicken Tiere (BCS 2).

3.7 Hautdickenmessung mittels Schieblehre

Nach Präparation der Applikationsstelle für das Fentanyl-Patch wird die Dicke der Haut einer zentral in diesem Gebiet gebildeten Hautfalte mit einer Schieblehre gemessen: 2 bis 4 Messungen werden durchgeführt und anschließend der Mittelwert gebildet und durch 2 dividiert. Diese Messung wird nach Entfernen des Pflasters wiederholt, um mögliche Veränderung der Dicke der Haut während der transdermalen Behandlung festzustellen. Verwendet wird dazu eine mechanische Schieblehre (Lux-Tools, Wermeskirchen,

Deutschland) mit einer Messgenauigkeit von $1/50=0,02$ mm und einer oberen Messgrenze von 150 mm. Die Schieblehre wird so fest an die Hautfalte gedrückt, dass diese stehen bleibt, das Tier aber beim Abziehen keine Schmerzreaktion äußert.

3.8 Messung der Hauttemperatur

Mit einem Infrarot-Ohrthermometer FTO (Medisana FTO[®], Medisana AG, Meckenheim, Deutschland) wird die Hauttemperatur in unten aufgeführten Intervallen an 4 bis 5 Stellen ermittelt und zwar am dorsalen, ventralen, kaudalen und kranialen Rand der Applikationsstelle. Vor der Patchapplikation sowie nach Entfernung des Pflasters findet zusätzlich eine Messung im Zentrum der Fläche statt. Aus den jeweils drei durchgeführten Messungen pro Messpunkt errechnet sich anschließend für jede Stelle der Mittelwert. Aus den Mittelwerten dieser 4 beziehungsweise 5 Stellen wird dann wiederum der Gesamtmittelwert errechnet.

Das eingesetzte Thermometer hat einen Messbereich von 0°C bis 100°C und fordert unter den Betriebsbedingungen eine Außentemperatur von 5°C bis 40°C. Die Messgenauigkeit ist abhängig vom jeweiligen Temperaturbereich (Tabelle 31).

Tabelle 31: Messgenauigkeit des Infrarot-Ohrthermometers in Abhängigkeit vom Messbereich

Temperaturbereich	Messgenauigkeit
<32,0°C, >42,2°C	1°C
32,0-35,9°C	±0,3°C
36,0-42,2°C	±0,2°C

3.9 Narkose und Operation

Die Narkose wird bei den Tieren mit $0,49\pm 0,02$ mg/kg Diazepam (Diazepam-ratiopharm[®] 10 mg/2 ml, Ratiopharm GmbH, Ulm, Deutschland) i.v. und $0,57\pm 0,04$ mg/kg L-Methadon (L-Polamivet[®], Intervet Deutschland GmbH, Unterschleißheim, Deutschland) i.v. eingeleitet. Die Erhaltung erfolgt mit $1,75\pm 0,17$ mg/kg Ketamin (Ketamin 10%[®], Medistar Arzneimittel-

Vertrieb GmbH, Holzwickede, Deutschland) und $0,17 \pm 0,02$ mg/kg Xylazin (Xylazin 2% Bernburg[®], Medistar Arzneimittel-Vertrieb GmbH, Holzwickede, Deutschland) i.v. als Mischspritze und im Operationsaal mittels Inhalationsnarkose mit 1,5 Vol% Isofluran (IsoFlo[®], Albrecht GmbH, Aulendorf, Deutschland) in einem Sauerstoff-Luft-Gemisch im Verhältnis 1:1. Eine Epiduralanästhesie mit $2,10 \pm 0,35$ mg/kg Mepivacainhydrochlorid (Scandicain 2%[®], AstraZeneca GmbH, Wedel, Deutschland) sowie die einmalige präoperative Gabe von $49,58 \pm 2,41$ mg/kg Metamizol-Natrium (Novaminsulfon[®] 500 mg/ml, Albrecht GmbH, Aulendorf, Deutschland) i.v. vervollständigen das analgetische Narkoseregime. Eine antibiotische Abdeckung der Patienten erfolgt mit $19,95 \pm 0,27$ mg/kg Cefazolin-Natrium (Cefazolin Hikma[®] 1 g, Hikma Pharma GmbH, Klein Winterheim, Deutschland).

Während der Operation wird ein Monitoring mit Messung des Echokardiogramms, der Pulsoxymetrie, der Pulsplethysmografie und der Kapnografie durchgeführt. Alle Patienten werden maschinell beatmet unter Dokumentation des Atemzugvolumens und des Beatmungsdruckes. Zusätzlich wird bei allen Patienten der nicht-invasive Blutdruck gemessen sowie eine kontinuierliche intranasale Temperaturmessung durchgeführt. Bei perioperativem Auftreten einer Bradykardie unter 60/min, findet eine anticholinerge Therapie mit $0,0024 \pm 0,0010$ mg/kg Atropin (Atropinsulfat 0,5 mg/ml[®], B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) statt.

Die perioperative Flüssigkeitszufuhr beträgt 10 ml/kg/h Vollelektrolytlösung (Sterofundin[®], B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) i.v..

3.10 Bestimmung der Fentanyl-Serumkonzentration

Die Bestimmung der Fentanyl-Serumkonzentration wird an 14 Probanden durchgeführt. Postoperativ erhalten diese einen zentralen Venenkatheter in die Vena jugularis nach der through the needle Technik, um die regelmäßige Blutentnahme während des Versuches für Tier und Untersucher zu erleichtern. Die Entnahmen der 13 Blutproben zur Fentanyl-Messung erfolgen in variierenden Zeitabständen über den gesamten Untersuchungszeitraum (Tabelle 34). Das gewonnene Probenmaterial wird nach 30 min bei Raumtemperatur in einer Megafuge 10 min bei 5000 Umdrehungen zentrifugiert, danach abpipettiert und bei -18°C eingefroren.

Die Fentanyl-Konzentration in den tiefgefrorenen Blutproben wird in der Universitätsklinik Jena, Institut für Rechtsmedizin der Friedrich-Schiller-Universität Jena beziehungsweise von

Boehringer Ingelheim in Biberach an der Riss unter der Verwendung von Gaschromatographie und Massenspektrometrie ermittelt. Die Nachweisgrenze für Fentanyl liegt bei 0,07 ng/ml (Universitätsklinikum Jena, Institut für Rechtsmedizin der Friedrich-Schiller-Universität Jena), beziehungsweise 0,08 ng/ml (Boehringer Ingelheim, Biberach).

3.11 Algesimetrie

Zur Dokumentation der Analgesie werden die Patienten regelmäßig unter Verwendung der VAS (Abbildung 13, Mundipharma GmbH, Limburg an der Lahn, Deutschland) und einer CMPS, der Glasgow Pain Scale inklusive z-score (Abbildung 32) kontrolliert, (Holton et al., 2001).

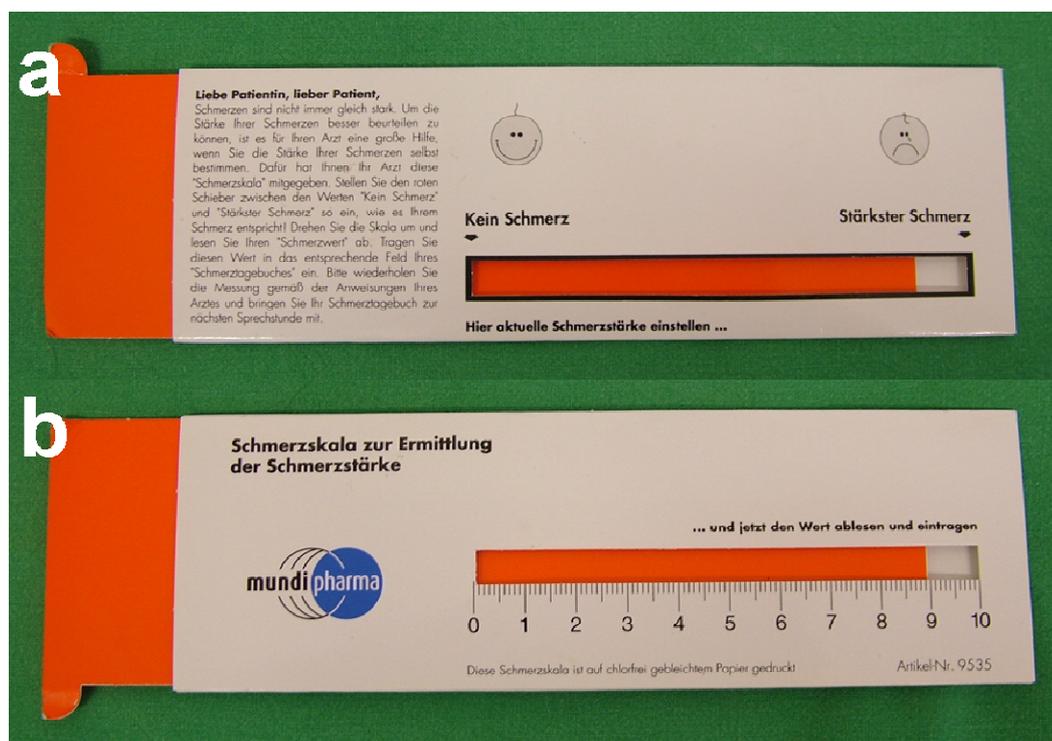


Abbildung 13: Verwendete Visuelle Analogskala (VAS) (Mundipharma)

Diese Untersuchungen starten 4 h nach der Applikation des Fentanyl-Patches und enden zum Zeitpunkt der Entlassung (Tabelle 34).

Von einer übermäßigen Schmerzsymptomatik wird dann ausgegangen, wenn die 40% Marke überschritten wird, also bei Verwendung der VAS ein Wert über 4 vorliegt (max 10), bei Verwendung der CMPS ein Zahlenwert über 9,2 vorliegt (max 23) beziehungsweise unter

Einsatz des z-scores ein Wert von 3,97 (max 9,92). In diesem Fall wird nach Durchführung einer Kontrolluntersuchung ein zusätzliches Analgetikum (Carprofen 4 mg/kg) verabreicht.

3.12 Beurteilung der Lahmheit

Der Schweregrad der Lahmheit wird im Zusammenhang mit der Algesimetrie zu den entsprechenden Untersuchungszeitpunkten (Tabelle 34) auf verschiedenen Bodenbeschaffenheiten gemäß der Einteilung der Lahmheitsgrade nach Brunberg (1999) vorgenommen (Tabelle 32).

Tabelle 32: Einteilung der Lahmheitsgrade (Brunberg, 1999)

Lahmheitsgrad	Beschreibung
0	Keine Lahmheit
1	Undeutliche, geringgradige Lahmheit
2	Gestörte Bewegung, stetig belastend
3	Gestörte Bewegung, nicht stetig belastend
4	Gestörte Bewegung, keine Belastung, hochgradige Lahmheit

3.13 Kontrolle von Urinabsatz und Futteraufnahme

Zu den Zeitpunkten der Schmerzüberprüfung findet im Rahmen der Kontrolluntersuchungen auch das Ausführen der Patienten mit Kontrolle des Urinabsatzes statt. Dabei wird auf die Frequenz, die Haltung und Besonderheiten des Urinabsatzes wie vermehrte Bauchpresse, Druck und Dicke des Strahles geachtet. Danach wird den Hunden Futter, Leberwurst oder Leckerchen angeboten, um einen Hinweis auf ihren Appetit, mögliche Übelkeit oder Inappetenz aufgrund von Schmerzen zu erlangen.

3.14 Beurteilung der Hautreaktionen

Nach Entfernung des Fentanyl-Patches wird die Haut an der Applikationsstelle inspiziert und entstandene Hautreaktionen nach unten stehendem Schema (Egger et al., 1998; Weiland et al., 2006) klassifiziert (Tabelle 33).

Tabelle 33: Einteilung der Hautreaktionen (Egger et al., 1998)

Schweregrad	Beschreibung
0	Keine sichtbaren Reaktionen
1	Leichte Rötung an Teilen der Applikationsstelle
2	Leichte Rötung an der gesamten Applikationsstelle
3	Starke Rötung an der Applikationsstelle mit Hautplaques

3.15 Hautdickenmessung mittels Ultraschall

Nach Entfernen des Fentanyl-Patches wird die Hautdicke sonographisch bestimmt. Diese Untersuchung wird durchgeführt mit dem Gerät LOGIQ 9 der Firma GE Medical Systems mit 7.0.5-Software für das Logiq 9-Ultraschallsystem (LOGIQ 9, GE Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin 53201 USA und Deutschland GmbH und Co KG, Solingen, Deutschland). Zum Einsatz kommen ein -Linearschallkopf und die Einstellung Small Parts. Bezüglich der Untersuchungstechnik gilt zu beachten, dass eine ausreichende Menge an Ultraschallkontaktgel auf die Hautoberfläche aufgetragen wird. Ein direkter Kontakt der Ultraschallsonde zur Hautoberfläche sollte im Idealfall vermieden werden, beziehungsweise der Druck der Ultraschallsonde auf die Haut muss so gering wie möglich ausfallen, um eine Kompression des darunter liegenden Gewebes und somit eine Beeinträchtigung der Dickenmessung zu vermeiden. Desweiteren muss der Schallkopf für eine aussagekräftige Messung der Hautdicke streng senkrecht zur Hautoberfläche geführt werden (Kramer, 1999). Die Messung erfolgt im Zentrum des geschorenen Areals, das zuvor vom Fentanyl bedeckt war (Mitte), und im Randbereich, der zuvor zur Messung der Hauttemperatur um das Patch herum verwendet wurde und somit als Ausgangswert dient (Rand). Pro Stelle werden 3 Messungen durchgeführt, anschließend wird der Mittelwert bestimmt. Die Auswertung der

Ultraschallbilder aller Patienten mit Ausmessen der Hautdicke erfolgt nach Erhebung sämtlicher Daten durch eine Person.

3.16 Übersicht der Untersuchungen

Der Ablauf der Untersuchungen ist im Messprotokoll der Studie zusammengefasst (Tabelle 34).

Tabelle 34: Chronologischer Überblick der durchgeführten Untersuchungen

Die Messung der Hautdicke gegen Ende des Versuches erfolgt gruppenspezifisch nach 72 h oder 92 h (*: jeweils nur eine Messung).

Messzeitpunkt [h]	prä	0	4	8	12	20	24	48	72	76	80	84	92	96
Herzfrequenz	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Atemfrequenz	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Rektale Temperatur	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Dermale Temperatur	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Körpermasse	x													x
Hautdicke Schieblehre	x								x*					x*
Hautdicke Sonographie									x*					x*
Blutchemie/Hämatologie	x													x
Urinabsatz	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Futteraufnahme	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Algesimetrie			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Scheitel-Steiß-Länge und Thoraxumfang	x													
Fentanyl-Konzentration		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

3.17 Statistische Auswertung

Deskriptive Statistik

Für alle erhobenen Variablen wird der Mittelwert und die Standardabweichung (normalverteilte Daten) beziehungsweise der Median (schiefe Verteilung) sowie Minimum, Maximum und Streubreite ermittelt. Die Überprüfung auf Normalverteilung erfolgt mit dem Kolmogorov-Smirnov Test. Nicht-normalverteilte Daten, wie die Fentanyl-Serumkonzentration, werden logarithmisch transformiert, um eine Normalverteilung der Daten zu erreichen.

Schließende Statistik

Das Signifikanzniveau wird für alle Tests bei $p=0,05$ festgelegt. Zur Beschreibung der Signifikanzen werden die Begriffe hochsignifikant für $p\leq 0,001$, signifikant für $0,01\geq p>0,001$, schwach signifikant für $0,05\geq p>0,01$ und nicht signifikant für $p>0,05$ verwendet. Paarvergleichstests werden entweder mit t-Tests (Vergleich Gruppen 72/92 sowie BCS 1/2), gepaarten t-Tests (Vergleich 0 h und 72 h beziehungsweise /92 h) oder dem Mann-Whitney-U-Test (ordinal skalierte Daten) durchgeführt. Die Veränderung der Variablen über den Zeitverlauf (0 h-72 h beziehungsweise 92 h) wird mit einer einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholung im Faktor Zeit, dem Wald-Test oder dem Friedman-Test untersucht. Der Einfluss der Gruppenzugehörigkeit (Gruppen 72/92, BCS 1/2) auf die Fentanyl-Serumkonzentration über den gesamten Untersuchungszeitraum sowie die Interaktionen zwischen Zeit und Gruppenzugehörigkeit werden mit einer einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholung im Faktor Zeit sowie dem Zwischensubjektfaktor Gruppe überprüft. Die Geschlechtsspezifität der beobachteten Urinabsatzprobleme wird mit dem χ^2 -Test und dem Fisher's exact Test überprüft. Die Beziehung zwischen zwei verschiedenen Variablen wird mit Hilfe der linearen Regression (normal verteilte, intervallskalierte Daten) beziehungsweise der Spearman Rangkorrelation (ordinal skalierte Daten) untersucht.

Sämtliche Tests werden mit dem Programm SPSS 17.0.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) vorgenommen. Die Spearman Rangkorrelation wird mit dem Programm SigmaStat for Windows Version 2.03 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) errechnet. Der Wald-Test wird mit dem Statistikprogrammpaket BMDP/Dynamic Release 7.0 (Dixon, 1993) durchgeführt. In der

Regel werden zur Beschreibung der Daten arithmetische Mittelwerte, Standardabweichungen, Minima, Maxima, Streubreite, Median sowie Stichprobenumfänge (n) aufgeführt.

Die graphische Darstellung erfolgt häufig als Box-and-Whisker-Plot, deren dicke Linien den Median, deren Boxen die 25%- und 75%-Quartilen und deren dünne Linien Minimum und Maximum darstellen. Ausreißer sind durch Sterne und Punkte gekennzeichnet. Darüber hinaus werden Liniendiagramme erstellt und die Korrelation zweier Variablen im Streudiagramm (Scatter Plot) mit Trendlinie verdeutlicht.

Die statistische Auswertung erfolgt in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe Biomathematik und Datenverarbeitung des Fachbereichs Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen.

3.18 Pharmakokinetische Auswertung

Es werden die erste messbare Fentanyl-Serumkonzentration ($C \geq 0,07$ ng/ml Universitätsklinikum Jena, Institut für Rechtsmedizin der Friedrich-Schiller-Universität Jena, $C \geq 0,08$ ng/ml Boehringer Ingelheim, Biberach), deren Zeitpunkt, die maximale Konzentration und deren Zeitpunkt sowie die Steady-State Konzentration ($C \geq 0,2$ ng/mL) und deren Zeitraum ermittelt.

Die Errechnung der Area Under the Curve (AUC) erfolgt entsprechend der trapezoidalen Regel nach der Formel:

$$AUC = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{n-1} (T_{i+1} - T_i)(C_{i+1} + C_i - 2B)$$

Abbildung 14: Formel zur Berechnung der Area Under the Curve (AUC) von 0 h bis 92 h

Dabei ist T_i der i -te Zeitwert, C_i der i -te Konzentrationswert, n die Zahl der Zeitwerte und B der Basislinienwert.

Es werden die AUC_{0-92h} und die AUC_{72-92h} ermittelt. Die Berechnungen erfolgen mit dem Programm NCSS 07.1.18 (NCSS, LLC, Kaysville, Utah, USA). Weiterhin wird die $AUC_{0h-\infty}$ ermittelt. Dazu wird für alle Patienten der Gruppe 72 im Zeitintervall 72 h bis 92 h, also nach dem Abnehmen des Pflasters, ein Eliminationswert aus der Steigung einer linearen Regression der nicht transformierten Fentanyl-Konzentrationsdaten im Zeitverlauf ermittelt. Ausgehend vom Konzentrationswert bei 92 h (C_{92h}) wird diese Gerade extrapoliert und der Schnittpunkt mit der x-Achse ermittelt (Abbildung 15). Die $AUC_{92-\infty}$ wird als Dreiecksfläche nach der Formel

$$AUC_{92h-\infty} = \frac{(T_{el} - 92h) \cdot C_{92h}}{2}$$

Abbildung 15: Formel zur Berechnung der Area Under the Curve (AUC) $_{92h-\infty}$

Dabei entspricht T_{el} der kompletten Elimination und C_{92h} der Fentanyl-Serumkonzentration zum Zeitpunkt 92 h.

berechnet. Die $AUC_{0h-\infty}$ ergibt sich aus der Summe von AUC_{0-92h} und $AUC_{92-\infty}$. Für die Patienten der Gruppe 92 erfolgt die Ermittlung der $AUC_{92-\infty}$ unter Verwendung des mittleren Eliminationswertes der Gruppe 72.

Zur Ermittlung der ElimHWZ wird die Eliminationskonstante (K_{el}) als Steigung der linearen Regression der ln-transformierten Konzentrationen von 72-92 h für die Patienten der Gruppe 72 bestimmt. Bezüglich der Gruppe 92 wird abermals mit dem Mittelwert der Gruppe 72 gerechnet. Die Halbwertszeit ergibt sich dann aus folgender Formel:

$$t_{1/2} = \ln 2 / K_{el}$$

Abbildung 16: Formel zur Berechnung der Eliminationshalbwertszeit (ElimHWZ) unter Verwendung des Logarithmus und der Eliminationskonstante K_{el} .

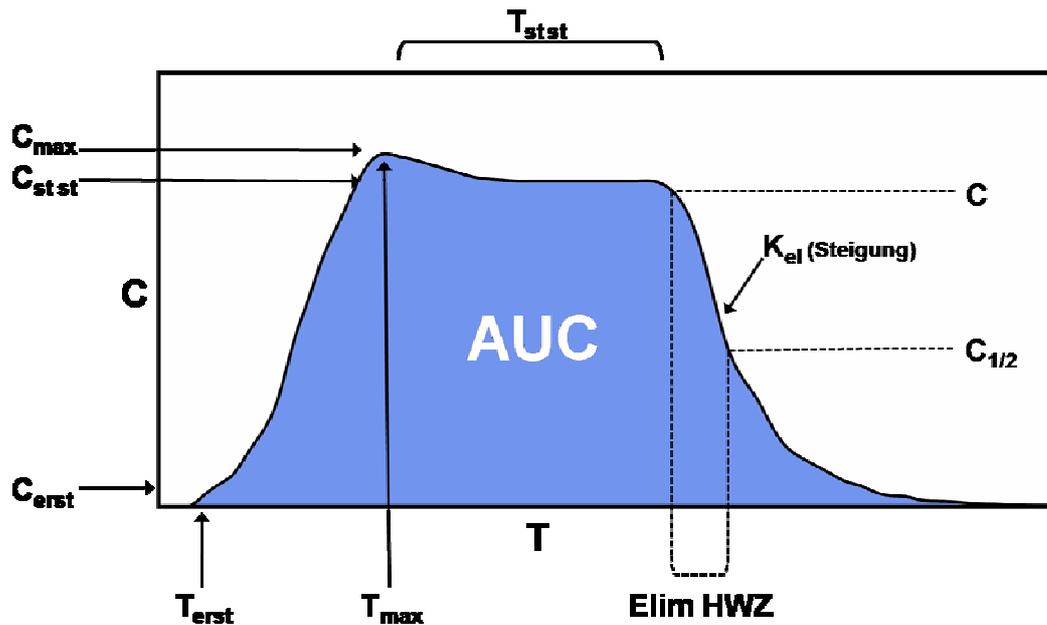


Abbildung 17: Schematische Darstellung der Fentanyl-Serumkonzentration über die Zeit

Dargestellt sind: Konzentration (C_{erst}) und Zeitpunkt (T_{erst}) erster messbarer Konzentration, Konzentration (C_{max}) und Zeitpunkt (T_{max}) maximaler Konzentration, Konzentration (C_{stst}) und Zeitraum (T_{stst}) einer Steady State Konzentration sowie die Area Under the Curve (AUC). Die Eliminationshalbwertszeit (ElimHWZ) wird mit Hilfe der Eliminationskonstante (K_{el}) ermittelt und entspricht der Zeit, in der sich die Konzentration halbiert (C zu $C_{1/2}$).

Die Clearance nach i.v. Applikation ist definiert als der Quotient der Dosis durch die $AUC_{0-\infty}$ (Koren et al., 1987; Derendorf et al., 2002). Der transdermalen Applikationsform entsprechend wird die Formel zur Berechnung der Clearance modifiziert und näherungsweise dargestellt als:

$$Clearance \left[\frac{L}{Kg \cdot h} \right] = \frac{Dosis \left[\frac{\mu g}{Kg \cdot h} \right] \cdot Applikationszeit[h]}{AUC_{(0-\infty)} \left[\frac{ng \cdot h}{mL} \right]}$$

Abbildung 18: Formel zur Berechnung der Clearance

Das VertVol ist der Quotient der Clearance durch die Eliminationskonstante (K_{el}) (Koren et al., 1987). Die DelRate ist das Produkt der C_{stst} und der Clearance (Kyles et al., 1996).

4. ERGEBNISSE

4.1 Patientendaten

Die Hunde sind zwischen 9 und 117 Monate alt und haben ein Körpergewicht von 20 kg bis 45 kg bei einer Körperkonstitution von BCS 1 bis 4. Dabei sind unterschiedliche Rassen und Mischlingshunde vertreten (Tabelle 35). Insgesamt dominieren Retriever zusammen mit Schäferhunden und Rottweilern das Patientengut. 8 Hunde sind weiblich kastriert, 7 weiblich, 7 männlich kastriert und 6 männlich.

Die Messung von zwei dieser 28 Patienten müssen frühzeitig abgebrochen werden, ein Labrador muss erneut operiert werden und ein Labrador-Mischling wird vorzeitig von seinen Besitzern abgeholt. Diese beiden Patienten werden in die Auswertung der klinischen Parameter in der Regel nicht einbezogen. Da beide Hunde in die Messung der Fentanyl-Serumkonzentration involviert sind, werden diese Daten in die Erstellung der konzentrationsbezogenen Grafiken eingliedert, in die Rechnungen jedoch wiederum nicht. Grund für dieses Handeln liegt in der Vermeidung einer Verfälschung der Berechnungen durch die fehlenden Werte, jedoch kann die Anflutphase des Fentanyl-Pflasters dieser beiden Tiere sinnvoll dargestellt werden. Ausnahme dieser Regel liegt bei der Verwendung des Wald-Testes vor, der das Fehlen einzelner Werte einkalkuliert, hier wird in der statistischen Auswertung mit $n=28$ bei den klinischen Parametern beziehungsweise $n=14$ bezüglich der Konzentration gearbeitet.

Tabelle 35: Rassen der behandelten Patienten

Rasse	n
Alaskan Malamut	1
American Staffordshire Terrier	1
Dachsbracke	1
Deutscher Schäferhund	1
Golden Retriever	3
Labrador Retriever	5
Kanadischer Schäferhund	1
Pudel	1
Rottweiler	2
Weimaraner	1
Briard Mischling	1
Schäferhund-Collie Mischling	1
Schäferhund-Malamut Mischling	1
Schäferhund-Rottweiler Mischling	1
Labrador Mischling	4
Podenco Mischling	1
Rottweiler-Appenzeller Mischling	1
Rottweiler-Collie Mischling	1

Die Operationszeiten der Hunde variieren zwischen 130 und 270 min in Abhängigkeit von der durchgeführten Operation und der Erfahrung des Operateurs.

Die allgemeinen Patientendaten sowie die zu Beginn und Ende der Studie erhobenen Untersuchungsparameter sind in Tabelle 36 dargestellt.

Tabelle 36: Ein- bis zweimal erhobene Patientendaten

Es gehen n=26 Hunde in diese Berechnung ein. Die Bezeichnungen 1 und 2 beziehen sich auf Datenerhebung zu Beginn=1 und Ende=2 der Untersuchung, die Bezeichnung Rand und Mittel auf die Lokalisation innerhalb der Applikationsfläche, die Hautdickenmessung erfolgt mittels Schieblehre (Haut Schieb) und Ultraschall (Haut Sono).

	Mittelwert	Standard- abweichung	Minimum	Maximum	Streubreite	Median
Alter [Monate]	70,4	34,9	9,0	117,0	108,0	82,0
Körpermasse 1 [kg]	32,4	6,5	20,0	45,0	25,0	
Körpermasse 2 [kg]	31,1	6,5	18,5	43,5	25,4	
Körperoberfläche 1 [m²]	1,01	0,14	0,74	1,26	0,52	
Körperoberfläche 2 [m²]	0,98	0,14	0,69	1,23	0,54	
Body Condition Score	2,86	0,76	1,00	4,00	3,00	3,00
Scheitel-Steiß-Länge [cm]	71,0	8,2	55,0	91,0	36,0	71,0
Thoraxumfang [cm]	78,9	7,6	64,0	97,0	33,0	76,5
Haut Schieb 1 [cm]	0,30	0,99	0,18	0,70	0,52	
Haut Schieb 2 [cm]	0,33	0,10	0,21	0,70	0,49	
Haut Sono Rand [cm]	0,21	0,64	0,11	0,33	0,22	
Haut Sono Mitte [cm]	0,23	0,69	0,11	0,38	0,27	
Fentanyl dosis [µg/kg/h]	2,66	0,18	2,20	3,00	0,80	2,69

Über den Untersuchungszeitraum nimmt die Körpermasse der Patienten hochsignifikant ab (gepaarter t-Test, n=26, t=5,708, p<0,001), das entspricht einer Reduktion der durchschnittlichen Körpermasse um 4%. Die durchschnittliche Futteraufnahme zeigt dabei keinen signifikanten Einfluss auf den prozentualen Masseverlust (Spearman Rangkorrelation, n=26, Korrelationskoeffizient=-0,0928, p=0,649).

Die mit der Schieblehre gemessene Hautdicke nimmt schwach signifikant zu (gepaarter t-Test, n=26, t=-2,527, p= 0,018), die mit Hilfe der Sonographie gemessenen Hautdicke nimmt signifikant zu (gepaarter t-Test, n=26, t=-3-326, p=0,003). Die sonographisch ermittelte Hautdicke zeigt keine signifikante Korrelation mit dem Alter der Patienten (Spearman Rangkorrelation, n=26, Korrelationskoeffizient=-0,0848, p=0,676).

Auch korreliert die prozentuale, sonographische Hautdickenzunahme nicht signifikant mit der applizierten Dosis (lineare Regression, $n=25$, $F=0,474$, $p=0,498$) und dem BCS (lineare Regression, $n=25$, $F=0,07$, $p=0,793$).

4.2 Kontrolluntersuchungen

Die Fentanyl-Konzentration verändert sich im Zeitverlauf von 0 h bis 92 h hochsignifikant (repeated measures ANOVA, $n=12$, $df=11$, $F=5,606$, $p<0,001$, Abbildung 19, 20). Auch die logarithmierte Konzentration verändert sich im Zeitverlauf von 0 h bis 72 h hochsignifikant (Wald-Test, $n=14$, $df=7$, $\text{Chi}^2=164,2535$, $p<0,001$).

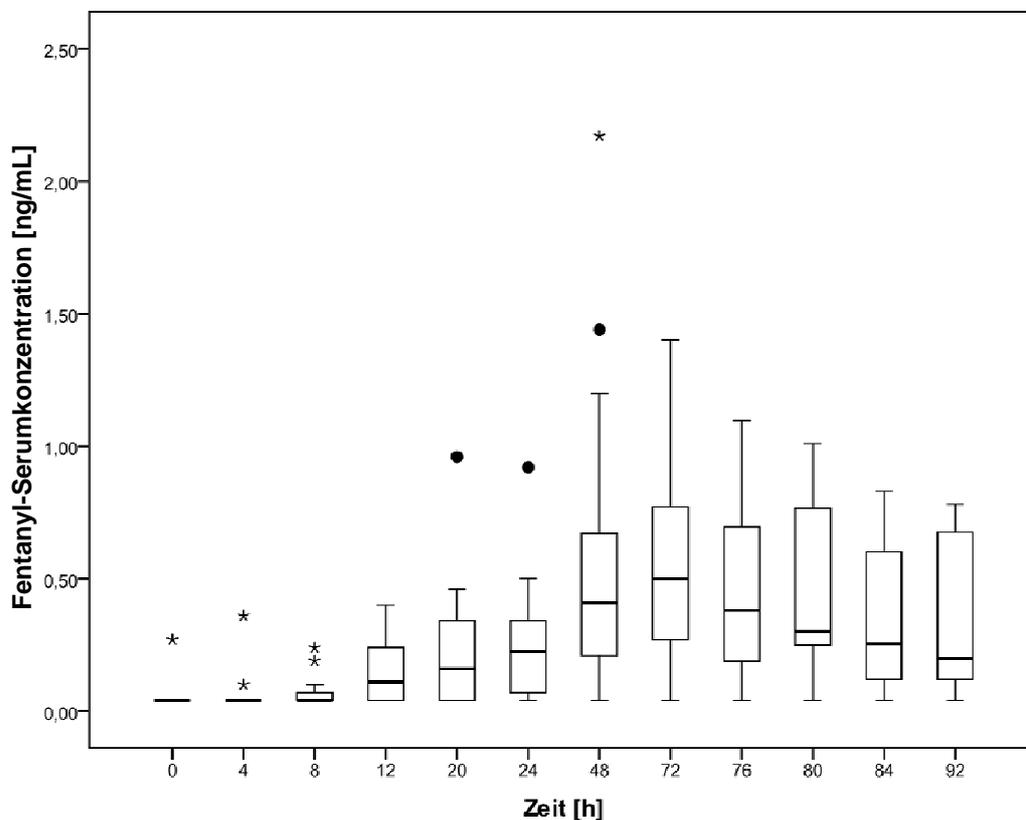


Abbildung 19: Zeitlicher Verlauf der Fentanyl-Serumkonzentration

Die Grafik spiegelt den zeitlichen Verlauf der Fentanyl-Serumkonzentration wider. Dabei findet die Darstellung als Box-and-Whisker-Plot statt. Der Stichprobenumfang beträgt $n=14$ (0 h bis 24 h), $n=13$ (48 h) und $n=12$ (72 h bis 92 h).

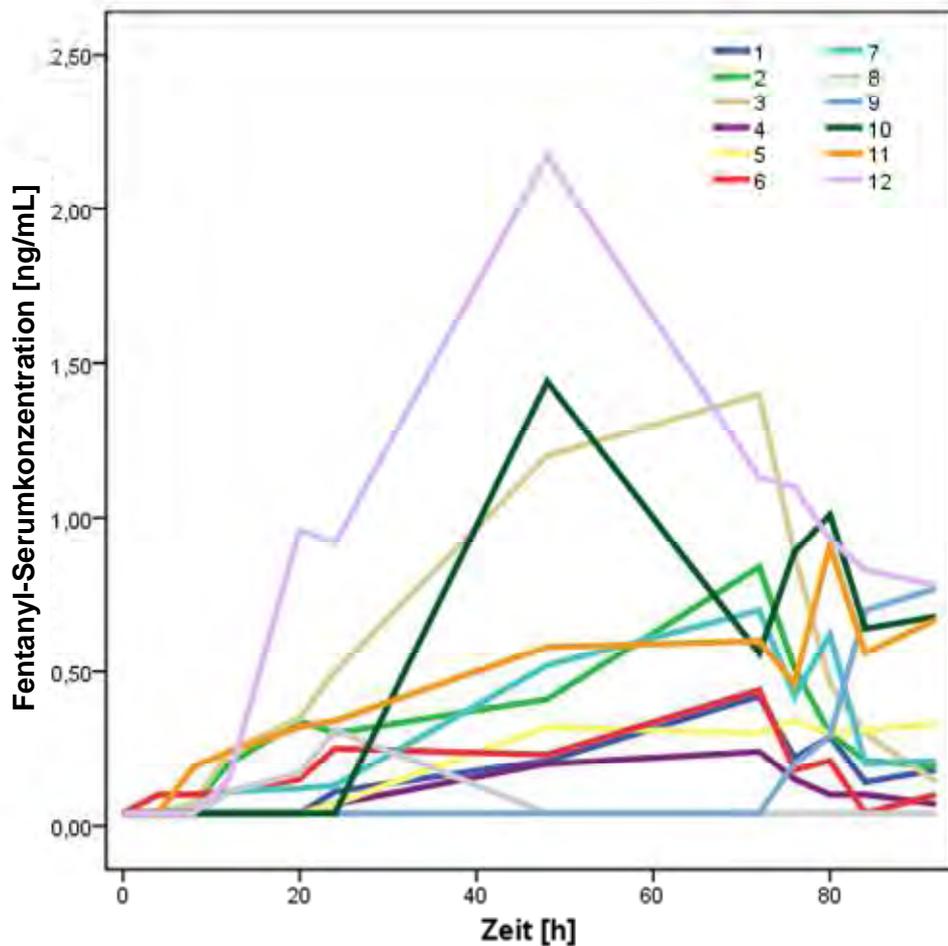


Abbildung 20: Individueller zeitlicher Verlauf der Fentanyl-Serumkonzentration
Innerhalb der Grafik ist der jeweilige Konzentrationsverlauf der n=12 Hunde abgebildet.

Die Herzfrequenz verändert sich hochsignifikant im Zeitverlauf von 0 h bis 72 h (Wald-Test, n=28, df=7, $\text{Chi}^2=172,86$, $p<0,001$). Betrachtet man jeweils die niedrigste gemessene Herzfrequenz, so fällt eine Reduktion unter 76/min im Zeitraum 0 h bis 20 h sowie 76 h bis 92 h auf. Bei Kontrolle des Mittelwertes liegt die Herzfrequenz von 0 h bis 12 h und 72 h bis 92 h unter 100/min.

Die Atemfrequenz ändert sich hochsignifikant in Abhängigkeit von der Zeit von h (Wald-Test, n=28, df=7, $\text{Chi}^2=47,1005$, $p<0,001$). Auch die rektale Temperatur (Wald-Test, n=28, df=7, $\text{Chi}^2=588,6686$, $p<0,001$) und die dermale Temperatur (Wald-Test, n=28, df=7, $\text{Chi}^2=154,6167$, $p<0,001$) ändern sich hochsignifikant im Zeitverlauf (0 h bis 72 h). Sämtliche Werte sinken um den Operationszeitpunkt stark ab und nähern sich über den verbleibenden Untersuchungszeitraum wieder an die präoperativen Werte an.

Die VAS weist eine hochsignifikante Veränderung über die Zeit auf und hat eine abnehmende Tendenz (repeated measures ANOVA, $n=26$, $df=11$, $F=6,050$, $p<0,001$). Im Gegensatz dazu ändert sich die CMPS nicht signifikant über die Zeit (repeated measures ANOVA, $n=26$, $df=11$, $F=1,753$, $p=0,062$). Auch die zCMPS ändert sich nicht signifikant über die Zeit (repeated measures ANOVA, $n=26$, $df=11$, $F=0,881$, $p=0,559$).

Der Urinabsatz verändert sich über den Untersuchungszeitraum von 0 h bis 72 h nicht signifikant (Friedman two-way analysis of variance, $n=26$, $df=7$, $Chi^2=57,26$, Korrelationskoeffizient= $0,3146$, $p=0,3076$). Dagegen steigt die Futteraufnahme von 0h bis 72h hochsignifikant an (Friedman two-way analysis of variance, $n=26$, $df=7$, $Chi^2=8,29$, Korrelationskoeffizient= $0,0456$, $p<0,001$). Die Lahmheit verändert sich nicht signifikant über den gesamten Untersuchungszeitraum (repeated measures ANOVA, $n=26$, $df=11$, $F=2,05$, $p=0,0707$).

4.3 Pharmakokinetik

Die $C_{erst}=0,22\pm 0,39$ ng/ml tritt zum Zeitpunkt $T_{erst}=21,67\pm 20,92$ h (Median 12 h) auf (Tabelle 37). Die C_{max} beträgt $0,83\pm 0,58$ ng/ml bei $T_{max}=66,67\pm 18,08$ h (Tabelle 37). Bei 75% der Hunde wird eine C_{max} erst zum Zeitpunkt 72 h oder noch später erreicht. Dabei entspricht dieser Zeitpunkt bei 6 der 12 Patienten dem Zeitpunkt der Pflasterentfernung. Die C_{stst} beträgt $0,49\pm 0,27$ ng/ml (Tabelle 37).

Die $AUC_{0-\infty}$ beträgt $39,53\pm 31,27$ ng*h/ml (Tabelle 38). Die K_{el} beträgt $-0,0725\pm 0,026$ /h, die daraus errechnete ElimHWZ $10,61\pm 3,80$ h (Tabelle 38). Die Clearance ist $9,08\pm 7,27$ l/kg*h (Tabelle 38) und das $VertVol$ beträgt $519,96\pm 538,96$ l/kg (Tabelle 38). Die $DelRate$ liegt bei $3,41\pm 1,90$ μ g/kg*h (Tabelle 38).

Tabelle 37: Pharmakokinetische Ergebnisse der Zeiten und Konzentrationen

Konzentration (C_{erst}) und Zeitpunkt (T_{erst}) der ersten messbaren Fentanyl-Serumkonzentration, Konzentration (C_{max}) und Zeitpunkt (T_{max}) maximaler Fentanyl-Serumkonzentration, Konzentration (C_{stst}) und Zeitraum (T_{stst}) einer Steady State Fentanyl-Serumkonzentration für alle Patienten bei n=12. Im Zusammenhang mit dem Zeitraum des Steady States wird eine Zeitspanne genannt. Aus den individuellen Ergebnissen wird anschließend, mit Ausnahme der Zeitspanne des Steady States, der Mittelwert \pm Standardabweichung sowie der Median ermittelt.

Patient	C _{erst} [ng/ml]	T _{erst} [h]	C _{max} [ng/ml]	T _{max} [h]	C _{stst} [ng/ml]	T _{stst} [h]
1	0,11	24	0,42	72	0,29	48-80
2	0,07	8	0,84	72	0,39	12-84
3	0,07	8	1,40	72	0,67	12-84
4	0,07	24	0,24	72	0,22	48-72
5	0,07	24	0,34	76	0,32	48-92
6	0,10	4	0,44	72	0,26	24-80
7	0,11	12	0,70	72	0,44	48-92
8	0,11	12	0,31	24	0,31	24-24
9	0,20	76	0,77	92	0,49	76-92
10	0,68	0	1,44	48	0,87	48-92
11	0,19	8	0,91	80	0,52	12-92
12	0,15	12	2,17	48	1,10	20-92
Mittelwert	0,22	21,67	0,83	66,67	0,49	
SD	0,39	20,92	0,58	18,08	0,27	
Median	0,11	12,00	0,74	72,00	0,42	

Tabelle 38: Weiter pharmakokinetische Ergebnisse

Area Under the Curve von 0 bis Unendlich ($AUC_{0-\infty}$), Eliminationsratenkonstante (K_{el}), Eliminationshalbwertzeit (ElimHWZ), Clearance, Verteilungsvolumen (VertVol) und Delivery Rate (DelRate) werden für n=12 Patienten errechnet. Aus den individuellen Ergebnissen wird anschließend der Mittelwert \pm Standardabweichung sowie der Median ermittelt. Für die Patienten, der Gruppe 92 ist eine Berechnung der K_{el} und somit der ElimHWZ nicht möglich, da es sich beim Zeitpunkt 92 h um die letzte Kontrolle der Fentanyl-Serumkonzentration handelt. Diesbezüglich wird zu weiteren Rechenzwecken mit dem Mittelwert der Gruppe 72 gearbeitet.

Patient	$AUC_{0-\infty}$ [ng*h/ml]	K_{el} [1/h]	ElimHWZ [h]	Clearance [l/kg*h]	VertVol [l/kg]	DelRate [μ g/kg*h]
1	17,74	-0,0406	17,07	8,93	811,64	2,54
2	34,95	-0,0754	9,19	5,52	178,10	2,15
3	67,10	-0,1166	5,94	3,11	51,01	2,07
4	11,96	-0,0576	12,03	14,99	1874,24	3,30
5	21,66			11,17	446,87	3,54
6	20,02	-0,0819	8,46	9,71	647,24	2,54
7	32,78	-0,0632	10,97	5,97	248,94	2,66
8	8,69			28,79	1151,59	8,92
9	24,04			10,07	402,63	4,92
10	67,25			3,73	149,39	3,25
11	51,94			4,57	182,80	2,38
12	116,22			2,37	95,00	2,62
Mittelwert	39,53		10,61	9,08	519,96	3,41
Standard- abweichung	31,27		3,80	7,27	538,96	1,90
Median	28,41		10,08	7,45	325,79	2,64

4.4 Gruppenunterschiede Gruppe 72/92

Die Gruppen zeigen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des prozentualen Gewichtsverlustes (t-Test, $n=26$, $F=3,272$, $p=0,083$), der prozentualen Hautdickendifferenz per Ultraschall (t-Test, $n=26$, $F=0,545$, $p=0,467$) sowie der prozentualen Hautdickendifferenz per Schieblehre (t-Test, $n=26$, $F=2,874$, $p=0,103$).

Die Fentanyl-Konzentration im Zeitverlauf von 0 h bis 92 h unterscheidet sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen (Allgemein lineares Modell mit Messwiederholung und Gruppe als Zwischenssubjektfaktor, $n=12$, $df=11$; Zeit: $F=8,788$, $p<0,001$; Interaktion Zeit x Gruppe: $F=1,809$, $p=0,061$; Gruppe: $F=0,888$, $p=0,368$). Die Fentanyl-Serumkonzentration von 72 h bis 92 h ändert sich für die beiden Gruppen in hochsignifikant unterschiedlicher Weise (Allgemein lineares Modell mit Messwiederholung und Gruppe als Zwischenssubjektfaktor, $n=12$, $df=11$; Zeit: $F=3,002$, $p=0,029$; Interaktion Zeit x Gruppe: $F=5,749$, $p<0,001$; Gruppe: $F=1,286$, $p=0,283$; logarithmierte Konzentration: Wald-Test, $n=14$, Zeit: $\chi^2=15,007$, $p=0,0047$, Zeit x Gruppe: $\chi^2=47,708$, $p<0,001$, Gruppe: $\chi^2=0,3661$, $p=0,5451$): die Fentanyl-Konzentration der Gruppe 72 nimmt stark ab, während die Konzentration der Gruppe 92 annähernd konstant bleibt (Abbildung 21). Im Zeitraum von 76 h bis 92 h wird weder ein Zeit- noch ein Gruppeneffekt sowie kein Interaktionseffekt festgestellt (Allgemein lineares Modell mit Messwiederholung und Gruppe als Zwischenssubjektfaktor, $n=12$, $df=11$; Zeit: $F=1,911$, $p=0,149$, Interaktion Zeit x Gruppe: $F=1,924$, $p=0,147$; Gruppe: $F=3,762$, $p=0,081$). Ein allgemein lineares Modell mit Messwiederholung auf Basis der Logarithmus-transformierten Konzentrationsdaten liefert bis auf die Interaktion Zeit x Gruppe im Zeitverlauf von 76 h bis 92 h die gleichen Ergebnisse (Allgemein lineares Modell mit Messwiederholung und Gruppe als Zwischenssubjektfaktor, $n=12$, $df=11$, 0 h bis 92 h: Zeit: $F=6,607$, $p<0,001$; Zeit x Gruppe: $F=1,623$, $p=0,102$; Gruppe: $F=0,021$, $p=0,888$; 72 h bis 92 h: Zeit: $F=3,058$, $p=0,027$; Zeit x Gruppe: $F=9,873$, $p<0,001$; Gruppe: $F=0,303$, $p=0,594$; 76 h bis 92 h: Zeit: $F=4,041$, $p=0,016$; Zeit x Gruppe: $F=6,575$, $p=0,002$; Gruppe: $F=1,240$, $p=0,291$).

Untersucht man die Fentanyl-Serumkonzentration im Gruppenvergleich zu jedem einzelnen Zeitpunkt zwischen 72 h und 92 h mit dem Mann-Whitney-U-Test, so tritt nur zum Zeitpunkt 84 h ein schwach signifikanter Gruppenunterschied auf (Mann-Whitney-U, $n=12$, $Z=-2,005$, $p=0,045$). Kein signifikanter Unterschied liegt zum Zeitpunkt 72 h (Mann-Whitney-U, $n=12$, $Z=-0,962$, $p=0,336$), 76 h (Mann-Whitney-U, $n=12$, $Z=-0,480$, $p=0,631$), 80 h (Mann-

Whitney-U, $n=12$, $Z=-0,964$, $p=0,335$) und 92 h (Mann Whitney U, $n=12$, $Z=-1,922$, $p=0,055$) vor.

Unter Verwendung der Logarithmus-transformierten Konzentrationsdaten ist ein Gruppenunterschied zum Zeitpunkt 72 h schwach signifikant (t-Test, $n=12$, $F=6,11$, $p=0,033$). Zu den anderen Zeitpunkten von 72 h bis 92 h treten keine signifikanten Unterschiede auf: 76 h (t-Test, $n=12$, $F=0,859$, $p=0,376$), 80 h (t-Test, $n=12$, $F=1,893$, $p=0,199$), 84 h (t-test, $n=12$, $F=0,662$, $p=0,435$) und 92 h (t-Test, $n=12$, $F=2,343$, $p=0,157$).

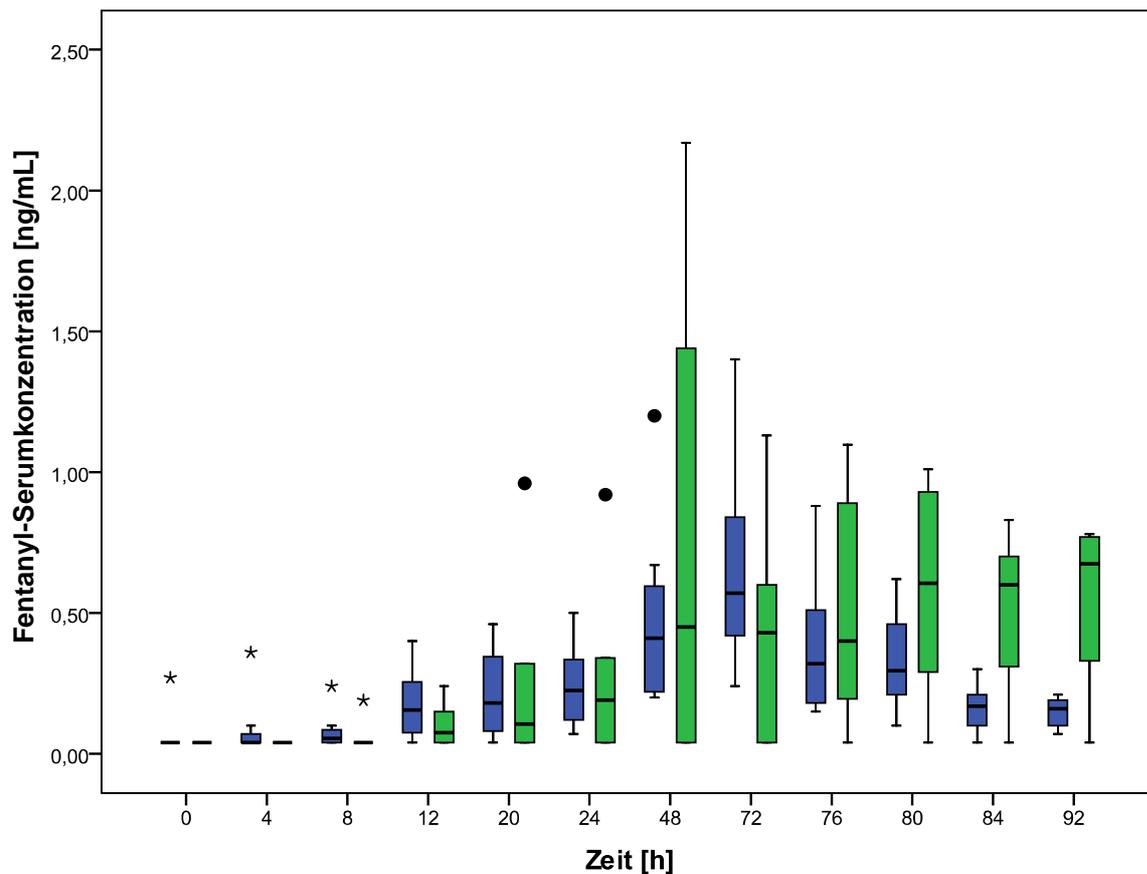


Abbildung 21: Zeitlicher Verlauf der Fentanyl-Konzentration im Gruppenvergleich 72/92

Die graphische Darstellung der Daten erfolgt im Box-and-Whisker-Plot. Dabei ist die Fentanyl-Serumkonzentration der Gruppen 72 blau gekennzeichnet, die der Gruppe 92 grün. Ab dem Zeitpunkt 72 h tritt ein signifikanter Gruppenunterschied auf.

Im Gruppenvergleich erweist sich die $AUC_{72-\infty}$ der Gruppe 92 als schwach signifikant höher als die der Gruppe 72 (t-Test, $n=12$, $F=7,795$, $p=0,019$, Abbildung 22), bezüglich der $AUC_{92-\infty}$ liegt ein hochsignifikanter Unterschied vor (t-Test, $n=12$, $F=18,916$, $p=0,001$, Abbildung 23). Die AUC_{72-92} (t-Test, $n=12$, $F=2,904$, $p=0,119$), AUC_{0-92} (t-Test, $n=12$, $F=1,817$, $p=0,207$)

und $AUC_{0-\infty}$ (t-Test, $n=12$, $F=2,422$, $p=0,151$) zeigen keinen signifikanten Gruppenunterschied.

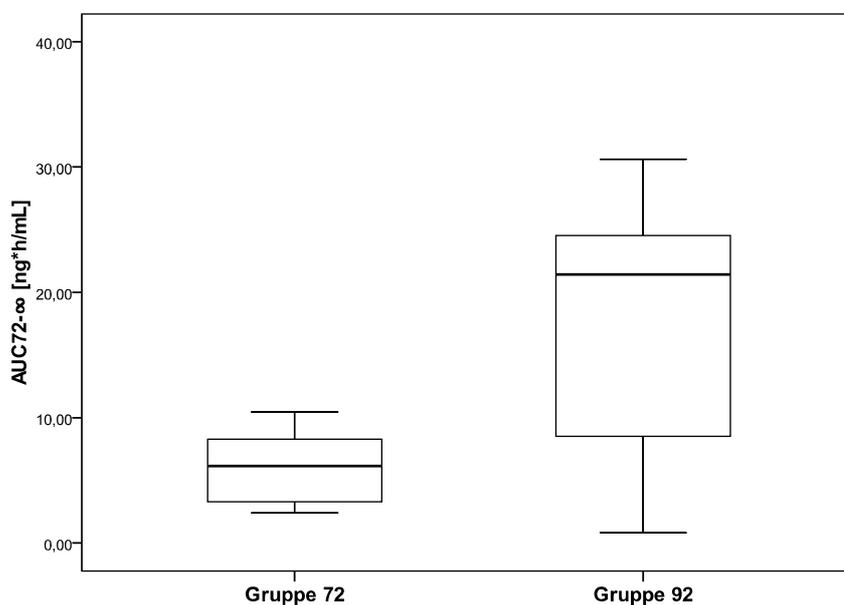


Abbildung 22: Area Under the Curve von 72 h bis Unendlich im Gruppenvergleich 72/92

Die Graphische Darstellung der Daten ($n=12$) erfolgt unter Verwendung eines Box-and-Whisker-Plots.

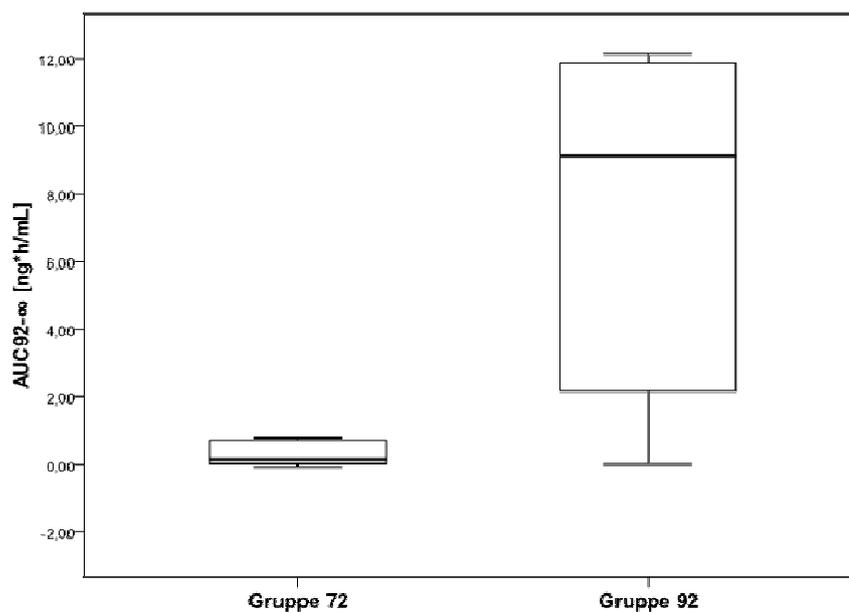


Abbildung 23: Area Under the Curve von 92 h bis Unendlich im Gruppenvergleich 72/92

Die Graphische Darstellung der Daten ($n=12$) erfolgt unter Verwendung eines Box-and-Whisker-Plots.

Bezüglich der Herzfrequenz im Zeitraum 0 h bis 92 h ist ein schwach signifikanter Gruppeneffekt und ein hochsignifikanter Zeiteffekt ersichtlich, jedoch keine signifikante Interaktion (Allgemein lineares Modell mit Messwiederholung und Gruppe als Zwischensubjektfaktor, $n=12$, $df=11$, Zeit: $F=19,288$, $p<0,001$, Zeit x Gruppe: $F=1,363$, $p=0,191$, Gruppe: $F=6,233$, $p=0,020$). Die Untersuchung der Atemfrequenz von 0 h bis 92 h ergibt keinen signifikanten Gruppenunterschied (Allgemein lineares Modell mit Messwiederholung und Gruppe als Zwischensubjektfaktor, $n=12$, $df=11$, Zeit: $F=0,687$, $p=0,737$). Die rektale Temperatur zwischen 0 h und 92 h weist einen hochsignifikanten Zeiteffekt und einen schwach signifikanten Gruppeneffekt auf, aber keine Interaktion (Allgemein lineares Modell mit Messwiederholung und Gruppe als Zwischensubjektfaktor, $n=12$, $df=11$, Zeit: $F=74,019$, $p<0,001$, Zeit x Gruppe: $F=1,357$, $p=0,194$, Gruppe: $F=6,071$, $p=0,022$). Innerhalb des Gruppenunterschiedes ergibt die Messung der dermalen Temperatur von 0 h und 92 h lediglich einen schwach signifikanten Gruppeneffekt (Allgemein lineares Modell mit Messwiederholung und Gruppe als Zwischensubjektfaktor, $n=12$, $df=1$, Zeit: $F=14,891$, $p<0,001$, Zeit x Gruppe: $F=1,419$, $p=0,164$, Gruppe: $F=4,995$, $p=0,035$).

Im Zeitbereich von 72 h bis 92 h, in der sich die Behandlung der zwei Gruppen unterscheidet, sind alle Ergebnisse nicht signifikant mit Ausnahme eines schwach signifikanten Gruppeneffektes bei der Herzfrequenz: Herzfrequenz (Wald-Test, $n=28$, Zeit: $\text{Chi}^2=5,7903$, $p=0,2154$, Zeit x Gruppe: $\text{Chi}^2=9,4473$, $p=0,0508$, Gruppe: $\text{Chi}^2=3,8560$, $p=0,0496$), Atemfrequenz (Wald-Test, $n=28$, Zeit: $\text{Chi}^2=2,3121$, $p=0,6786$, Zeit x Gruppe: $\text{Chi}^2=2,9835$, $p=0,5606$, Gruppe: $\text{Chi}^2=2,2671$, $p=0,2603$), rektale Temperatur (Wald-Test, $n=28$, Zeit: $\text{Chi}^2=8,5388$, $p=0,0737$, Zeit x Gruppe: $\text{Chi}^2=6,4947$, $p=0,1651$, Gruppe: $\text{Chi}^2=2,4121$, $p=0,1204$), dermale Temperatur (Wald-Test, $n=28$, Zeit: $\text{Chi}^2=3,6751$, $p=0,4518$, Zeit x Gruppe: $\text{Chi}^2=1,6918$, $p=0,7922$, Gruppe: $\text{Chi}^2=3,2737$, $p=0,0704$).

Im Zeitbereich von 72 h bis 92 h liegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen 72 und 92 bezüglich Lahmheit (Wald-Test, $n=28$, Zeit: $\text{Chi}^2=3,4538$, $p=0,4849$, Zeit x Gruppe: $\text{Chi}^2=4,8431$, $p=0,3038$, Gruppe: $\text{Chi}^2=0,8063$, $p=0,3692$), Futteraufnahme (Wald-Test, $n=28$, Zeit: $\text{Chi}^2=1,8140$, $p=0,7699$, Zeit x Gruppe: $\text{Chi}^2=4,2326$, $p=0,3754$, Gruppe: $\text{Chi}^2=0,9213$, $p=0,3371$) und Urinabsatz (Wald-Test, $n=28$, Zeit: $\text{Chi}^2=7,4286$, $p=0,1149$, Zeit x Gruppe: $\text{Chi}^2=2,1849$, $p=0,7018$, Gruppe: $\text{Chi}^2=0,8508$, $p=0,3563$) vor.

Bei der Algesimetrie mittels VAS treten von 4 h bis 92 h keine signifikanten Gruppenunterschiede auf (Allgemein lineares Modell mit Messwiederholung und Gruppe als Zwischensubjektfaktor, $n=12$, $df=11$, Zeit: $F=4,662$, $p<0,001$, Zeit x Gruppe: $F=1,114$,

$p=0,354$, Gruppe: $F=3,456$, $p=0,079$). Bei der Verwendung der CMPS ergibt sich sowohl ein hochsignifikanter Gruppenunterschied als auch eine hochsignifikante Interaktion (Allgemein lineares Modell mit Messwiederholung und Gruppe als Zwischensubjektfaktor, $n=12$, $df=11$, Zeit: $F=1,724$, $p=0,076$, Zeit x Gruppe: $F=3,802$, $p<0,001$, Gruppe: $F=14,741$, $p=0,001$). Betrachtet man die zCMPS von 4 h bis 92 h, so treten dagegen keine signifikanten Unterschiede auf (Allgemein lineares Modell mit Messwiederholung und Gruppe als Zwischensubjektfaktor, $n=12$, $df=11$, Zeit: $F=1,091$, $p=0,370$, Zeit x Gruppe: $F=1,825$, $p=0,057$, Gruppe: $F=2,626$, $p=0,119$).

4.5 Gruppenunterschiede Gruppe BCS 1/2

In der Untersuchung der logarithmierten Fentanyl-Serumkonzentration bestehen im Zeitraum 0 h bis 92 h keine signifikanten Unterschiede mit Ausnahme des hochsignifikanten Zeiteffektes (Allgemein lineares Modell mit Messwiederholung und Gruppe als Zwischensubjektfaktor, $n=12$, $df=11$, Zeit: $F=11,191$, $p<0,001$, Zeit x Gruppe: $F=0,276$, $p=0,989$, Gruppe: $F=0,162$, $p=0,696$, Abbildung 24), die Konzentrationen der Gruppe 1 sind jedoch tendenziell höher.

Die Untersuchung der Fentanyl-Serumkonzentrationen von 0 h bis 72 h ergibt keine signifikante Korrelation mit der BCS-Gruppe zu den einzelnen Zeitpunkten: 4 h (Mann-Whitney-U, $n=12$, $Z=-0,577$, $p=0,564$), 8 h (Mann-Whitney U, $n=12$, $Z=-0,882$, $p=0,378$), 12 h (Mann-Whitney-U, $n=12$, $Z=-0,968$, $p=0,333$), 20 h (Mann-Whitney-U, $n=12$, $Z=-0,863$, $p=0,388$), 24 h (Mann-Whitney-U, $n=12$, $Z=-0,186$, $p=0,853$), 48 h (Mann-Whitney-U, $n=12$, $Z=-0,185$, $p=0,853$), 72 h (Mann-Whitney-U, $n=12$, $Z=-0,741$, $p=0,459$).

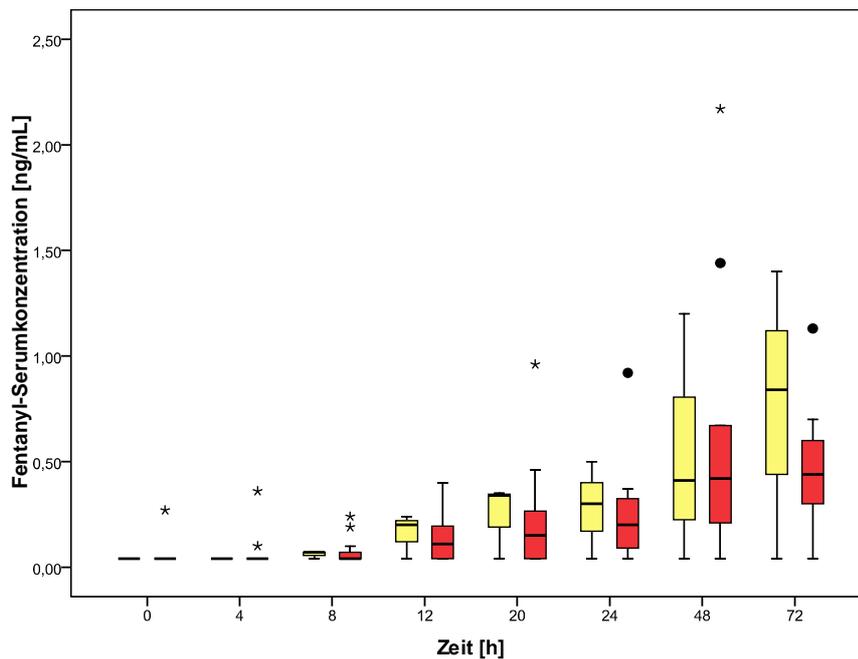


Abbildung 24: Zeitlicher Verlauf der Fentanyl-Serumkonzentration im Vergleich der Body Condition Score Gruppen (BCS)

Die graphische Darstellung der Daten erfolgt im Box-and-Whisker-Plot unter Berücksichtigung der Einteilung in die Gruppe der dünnen Hunde BCS 1= gelb und der dicken Hunde BCS 2= rot über den Untersuchungszeitraum bis 72 h.

Betrachtet man die Herzfrequenz von 0 h bis 92 h, so fällt eine schwach signifikante Interaktion der Gruppen auf (Allgemein lineares Modell mit Messwiederholung und Gruppe als Zwischensubjektfaktor, $n=12$, $df=11$, Zeit: $F=14,791$, $p<0,001$, Zeit x Gruppe: $F=2,198$, $p=0,015$, Gruppe: $F=0,048$, $p=0,828$). Bezüglich der Atemfrequenz liegt kein signifikanter Gruppenunterschied vor (Allgemein lineares Modell mit Messwiederholung und Gruppe als Zwischensubjektfaktor, $n=12$, $df=11$, Zeit: $F=0,641$, $p=0,764$, Zeit x Gruppe: $F=1,945$, $p=0,142$, Gruppe: $F=8,333$, $p=0,212$). Auch die Untersuchung der rektalen Temperatur zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den BCS-Gruppen von 0 h bis 92 h (Allgemein lineares Modell mit Messwiederholung und Gruppe als Zwischensubjektfaktor, $n=12$, $df=11$, Zeit: $F=67,217$, $p<0,001$, Zeit x Gruppe: $F=1,304$, $p=0,222$, Gruppe: $F=0,551$, $p=0,465$, Abbildung 25). Die dermale Temperatur weist zwar keine Interaktion der Gruppen, jedoch einen schwach signifikanten Gruppeneffekt auf und ist generell bei der Gruppe 1 höher (Allgemein lineares Modell mit Messwiederholung und Gruppe als Zwischensubjektfaktor, $n=12$, $df=11$, Zeit: $F=12,443$, $p<0,001$, Zeit x Gruppe: $F=0,334$, $p=0,978$, Gruppe: $F=6,453$, $p=0,018$, Abbildung 26). Im zeitlichen Verlauf besteht ein hochsignifikanter Anstieg der rektalen sowie dermalen Temperatur im Anschluss an die Narkose bei beiden Gruppen.

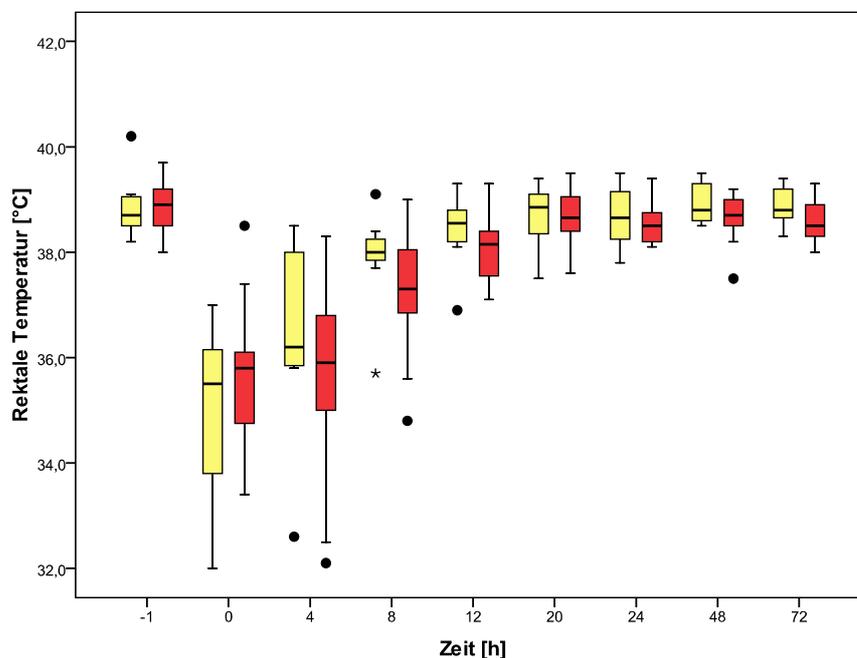


Abbildung 25: Zeitlicher Verlauf der rektalen Temperatur im Vergleich der Body Condition Score Gruppen (BCS)

Die graphische Darstellung der Daten erfolgt im Box-and-Whisker-Plot unter Berücksichtigung der Einteilung in die Gruppe der dünnen Hunde BCS 1= gelb und der dicken Hunde BCS 2= rot über den Untersuchungszeitraum bis 72 h.

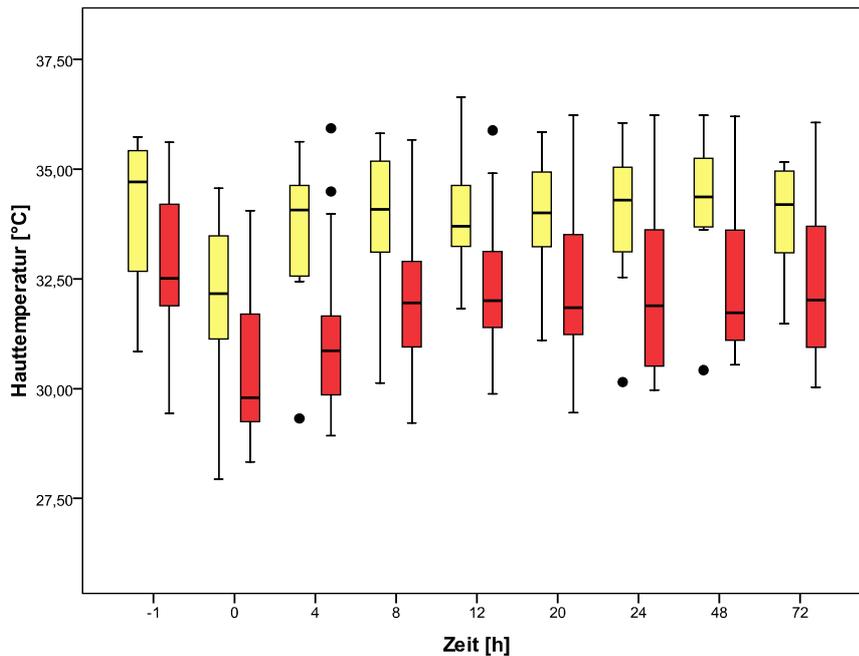


Abbildung 26: Zeitlicher Verlauf der Hauttemperatur (b) im Vergleich der Body Condition Score Gruppen (BCS)

Die graphische Darstellung der Daten erfolgt im Box-and-Whisker-Plot unter Berücksichtigung der Einteilung in die Gruppe der dünnen Hunde BCS 1= gelb und der dicken Hunde BCS 2= rot über den Untersuchungszeitraum bis 72 h.

Die Algesimetrie verläuft ohne signifikante Unterschiede zwischen 4 h und 92 h bei Verwendung der VAS (Allgemein lineares Modell mit Messwiederholung und Gruppe als Zwischensubjektfaktor, $n=12$, $df=11$, Zeit: $F=2,180$, $p=0,021$, Zeit x Gruppe: $F=0,746$, $p=0,681$, Gruppe: $F=0,246$, $p=0,626$), der CMPS (Allgemein lineares Modell mit Messwiederholung und Gruppe als Zwischensubjektfaktor, $n=12$, $df=11$, Zeit: $F=1,429$, $p=0,168$, Zeit x Gruppe: $F=0,247$, $p=0,991$, Gruppe: $F=0,564$, $p=0,460$) und der zCMPS (Allgemein lineares Modell mit Messwiederholung und Gruppe als Zwischensubjektfaktor, $n=12$, $df=11$, Zeit: $F=0,971$, $p=0,469$, Zeit x Gruppe: $F=0,174$, $p=0,998$, Gruppe: $F=1,551$, $p=0,225$). Eine Ausnahme bildet der schwach signifikante Zeiteffekt innerhalb der VAS.

Tabelle 39: Zusammenfassung der statistischen Ergebnisse in den Gruppenvergleichen

Zeiteffekt (Zeit), Gruppeneffekt und Interaktion (Gruppe x Zeit) für den Gruppenvergleich der Applikationsdauer 72/92 beziehungsweise Body Condition Score (BCS) 1-2. Statistisch signifikante Ergebnisse sind fett gedruckt.

Variable	Zeit	72/92	72/92 x Zeit	BCS	BCS x Zeit
Fentanyl-Serumkonzentration 0-92 h	p<0,001	p=0,368	p=0,061		
Fentanyl-Serumkonzentration 0-92 h log	p<0,001	p=0,888	p=0,102	p=0,696	p=0,989
Fentanyl-Serumkonzentration 72-92 h	p=0,029	p=0,283	p<0,001		
Fentanyl-Serumkonzentration 72-92 h log	p=0,0047	p=0,5451	p<0,001		
Fentanyl-Serumkonzentration 76-92 h	p=0,149	p=0,081	p=0,147		
Fentanyl-Serumkonzentration 76-92 h log	p=0,016	p=0,291	p=0,002		
Herzfrequenz 0-92 h	p<0,001	p=0,020	p=0,191	p=0,828	p=0,015
Herzfrequenz 72-92 h	p=0,2154	p=0,0496	p=0,0508		
Atemfrequenz 0-92 h	p<0,001			p=0,212	p=0,142
Atemfrequenz 72-92 h	p=0,6786	p=0,2603	p=0,5606		
rektale Temperatur 0-92 h	p<0,001	p=0,022	p=0,194	p=0,465	p=0,222
rektale Temperatur 72-92 h	p=0,0737	p=0,1204	p=0,1651		
dermale Temperatur 0-92 h	p<0,001	p=0,035	p=0,164	p=0,018	p=0,978
dermale Temperatur 72-92 h	p=0,4518	p=0,0704	p=0,7922		
VAS 0-92 h	p<0,001				
VAS 4-92 h	p<0,001	p=0,079	p=0,354	p=0,626	p=0,681
CMPS 0-92 h	p=0,062				
CMPS 4-92 h	p=0,076	p=0,001	p<0,001	p=0,460	p=0,991
zCMPS 0-92 h	p=0,559				
zCMPS 4-92 h	p=0,370	p=0,119	p=0,057	p=0,225	p=0,998
Urinabsatz 0-72 h	p=0,3076				
Urinabsatz 72-92 h	p=0,1149	p=0,3563	p=0,7018		
Futteraufnahme 0-72 h	p<0,001				
Futteraufnahme 72-92 h	p=0,7699	p=0,3371	p=0,3754		
Lahmheit 0-92 h	p=0,0707				
Lahmheit 72-92 h	p=0,4849	p=0,3692	p=0,3038		

4.6 Wechselwirkung der Fentanyl-Serumkonzentration mit den klinischen Untersuchungsparametern

4.6.1 Fentanyl-Serumkonzentration

Die logarithmierte Fentanyl-Serumkonzentration zeigt im Zeitraum 0 h bis 72 h keine signifikante Wechselwirkung mit dem BCS (Wald-Test, $n=14$, $df=1$, $\text{Chi}^2=0,0057$, $p=0,9398$), dem Alter (Wald-Test, $n=14$, $df=1$, $\text{Chi}^2=1,3790$, $p=0,2403$), der rektalen Temperatur (Wald-Test, $n=14$, $df=1$, $\text{Chi}^2=3,0660$, $p=0,799$) und der dermalen Temperatur (Wald-Test, $n=14$, $df=1$, $\text{Chi}^2=3,0778$, $p=0,0794$). Dagegen tritt ein schwach signifikanter Einfluss der applizierten Fentanyl-Dosis auf die logarithmierte Konzentration auf (Wald-Test, $n=14$, $df=1$, $\text{Chi}^2=4,0732$, $p=0,0436$).

Bei der Betrachtung für den Zeitraum 72 h bis 92 h besteht kein signifikanter Zusammenhang der Variablen BCS (Wald-Test, $n=14$, $df=1$, $\text{Chi}^2=0,3099$, $p=0,5778$), Alter (Wald-Test, $n=14$, $df=1$, $\text{Chi}^2=0,0166$, $p=0,8974$), Dosis (Wald-Test, $n=14$, $df=1$, $\text{Chi}^2=1,2607$, $p=0,2615$), rektaler Temperatur (Wald-Test, $n=14$, $df=1$, $\text{Chi}^2=0,7863$, $p=0,3752$) und dermalen Temperatur (Wald-Test, $n=14$, $df=1$, $\text{Chi}^2=0,8397$, $p=0,3595$) mit der logarithmierten Fentanyl-Serumkonzentration.

Die Korrelation der einzelnen Untersuchungsvariablen mit der Fentanyl-Serumkonzentration wird über den gesamten Untersuchungszeitraum getestet. Dabei besteht keine signifikante Korrelation der Herzfrequenz mit der Fentanyl-Serumkonzentration (lineare Regression, $n=157$, $F=0,648$, $p=0,422$). Auch die Atemfrequenz (lineare Regression, $n=112$, $F=0,01$, $p=0,979$) und die dermale Temperatur (lineare Regression, $n=157$, $F=2,602$, $p=0,109$) zeigen keine signifikante Korrelation mit der Fentanyl-Serumkonzentration. Die rektale Temperatur hingegen ist mit der Fentanyl-Serumkonzentration hochsignifikant korreliert (lineare Regression, $n=151$, $F=20,631$, $p<0,001$).

Die Intensität des Schmerzes der Patienten, gemessen mit VAS, CMPS und zCMPS und die Fentanyl-Serumkonzentration zeigen keine signifikante Korrelation (VAS: Spearman Rangkorrelation, $n=143$, Korrelationskoeffizient $=-0,140$, $p=0,0959$; CMPS: Spearman Rangkorrelation, $n=143$, Korrelationskoeffizient $=-0,112$, $p=0,184$; zCMPS: Spearman Rangkorrelation, $n=143$, Korrelationskoeffizient $=-0,0966$, $p=0,251$).

4.6.2 Maximale Fentanyl-Serumkonzentration

Die C_{max} weist keine signifikante Wechselwirkung mit dem Geschlecht (männlich-weiblich) auf (t-Test, n=12, F=4,563, p=0,058). Dabei beträgt die C_{max} bei weiblichen Tieren (n=2) 1,2±0,4 ng/ml, bei weiblich-kastrierten (n=7) 0,6±0,3 ng/ml, bei männlichen (n=2) 1,2±1,4 ng/ml und bei männlich-kastrierten (n=1) Tieren 1,4 ng/ml (Abbildung 31). Eine statistische Auswertung dieser Daten findet auf Grund der geringen Patientenzahlen, zum Teil nur ein Patient in der Gruppe, nicht statt. Die C_{max} hat keinen signifikanten Einfluss auf die Hautdickenzunahme über den Untersuchungszeitraum (prozentuale Hautdickenzunahme, ultrasonographisch ermittelt: lineare Regression, df=11, F=2,32, p=0,159). Ebenso hat die C_{max} keinen signifikanten Einfluss auf die prozentuale Massenabnahme (lineare Regression, df=11, F=4,001, p=0,073). Das Alter der Patienten hat keinen signifikanten Einfluss auf die C_{max} (lineare Regression, n=12, df=11, F=0,121, p=0,736). Dagegen besteht eine schwach signifikante Korrelation der C_{max} mit der applizierten Dosis (lineare Regression, df=11, F=9,236, p=0,012, Abbildung 27).

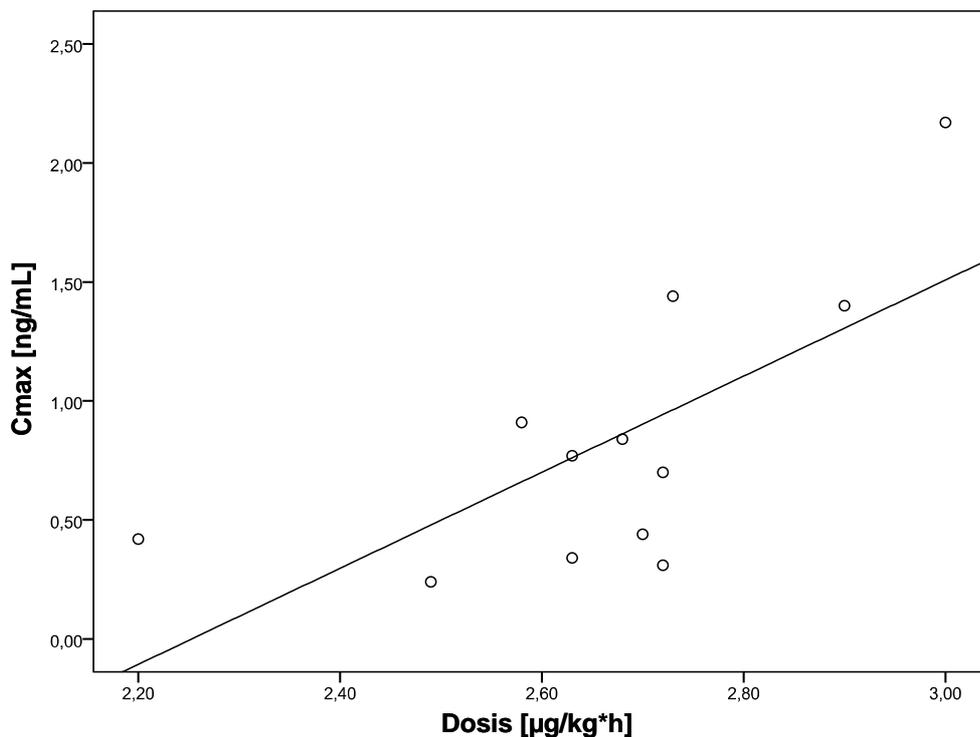


Abbildung 27: Maximale Fentanyl-Serumkonzentration (C_{max}) in Abhängigkeit von der applizierten Fentanyl-Dosis

Die Korrelation der Daten ist in einem Streudiagramm (Scatter Plot) mit Trendlinie zusammengefasst.

Betrachtet man die Auswirkung der Fentanyl-Serumkonzentration zum Zeitpunkt 72 h, dem durchschnittlichen Zeitpunkt eines maximalen Wertes, auf die unterschiedlichen Untersuchungsparameter, so besteht bei keiner der Variablen ein signifikanter Zusammenhang. Die Herzfrequenz (lineare Regression, $n=12$, $df=11$, $F=0,06$, $p=0,94$), die Atemfrequenz (lineare Regression, $n=12$, $df=7$, $F=0,586$, $p=0,473$), die rektale Temperatur (lineare Regression, $n=12$, $df=10$, $F=3,384$, $p=0,099$) und die dermale Temperatur (lineare Regression, $n=12$, $df=11$, $F=0,637$, $p=0,443$) zum Zeitpunkt 72 h sind nicht signifikant mit der Fentanyl-Serumkonzentration korreliert.

Die Algesimetriescores VAS (Spearman Rangkorrelation, $n=12$, Korrelationskoeffizient=0,344, $p=0,263$), CMPS (Spearman Rangkorrelation, $n=12$, Korrelationskoeffizient=-0,0731, $p=0,817$) und zCMPS (Spearman Rangkorrelation, $n=12$, Korrelationskoeffizient=-0,21, $p=0,498$) zum Zeitpunkt 72 h zeigen ebenfalls keine signifikante Korrelation mit der C_{max} .

4.7 Geschlechtsspezifische Unterschiede

Exemplarisch werden zwischen den Geschlechtern drei Variablen verglichen, die Rückschlüsse auf die geschlechtsspezifische Resorption über die Haut und die analgetische Wirkung zulassen. Die sonographische Hautdicke am Rand der Applikationsstelle, die als Maß für die Hautdicke vor der Behandlung verwendet wird, unterscheidet sich nicht signifikant zwischen den Geschlechtern (t-Test, $n=26$, $F=3,619$, $p=0,069$). Auch der Verlauf der Algesimetrie mittels zCMPS erweist sich als geschlechtsunabhängig (repeated measures ANOVA, Zeit: $F= 1,111$, $p=0,355$, Zeit x Gruppe: $F=0,843$, $p=0,588$, Gruppe: $F 0,013$, $p=0,912$). Die rektale Temperatur zeigt ebenfalls keine signifikante Abhängigkeit vom Geschlecht (repeated measures ANOVA, Zeit: $F= 68,267$, $p<0,001$, Zeit x Gruppe: $F=0,267$, $p=0,991$, Gruppe: $F=0,015$, $p=0,903$).

4.8 Dysurie

Bei Betrachtung der 26 Patienten der Studie liegt bei 34,6% eine Dysurie vor, davon sind 8 Hunde männlich (88,9%) und einer weiblich (11,1%).

Das Auftreten von Urinabsatzproblemen ist somit signifikant vom Geschlecht abhängig, sowohl unter Verwendung des Chi² Tests (Pearson Chi², n=26, df=1, Chi²=9,614, p=0,002) als auch des Fisher's Exact Test (p=0,004). 8 von 11 männlichen beziehungsweise männlich kastrierten Tieren zeigen im Verlauf der Untersuchung Urinabsatzprobleme, das entspricht 72,7% der männlichen Tiere dieser Studie. Zu Beginn des Urinierens fällt ein tröpfelnder Absatz auf, gefolgt von einem feinen Strahl, der entweder ohne Druck oder ruckartig abgesetzt wird. Der gesamte Vorgang des Urinabsatzes dauert mit 40 s bis 60 s lange, ein auffälliger Einsatz der Bauchpresse ist bei den meisten Tieren zu beobachten. Auch setzen die Rüden erst am Ende der Studie, zu dem in vielen Fällen erst die Cmax erreicht wird, wieder rüdentypisch mehrmals pro Spaziergang Urin ab. Bei den 15 weiblichen beziehungsweise weiblich kastrierten Patienten ist nur ein Tier von dieser Problematik betroffen.

4.9 Futteraufnahme

Die Patienten der Studie zeigen individuell zwischen 4 h und 20 h (Median 8 h) post operationem Interesse am Futter. Innerhalb der Beobachtung der Futteraufnahme der Patienten erweist sich lediglich eine Hündin als auffällig. Sie zeigt eine Anorexie bis zum Zeitpunkt 72 h sowie einmalig Vomitus. Ab der Kontrolluntersuchung 76 h liegt auch bei ihr eine normale Futteraufnahme vor.

4.10 Besonderheiten Haut und Fell

Mit Entfernung des Fentanyl-Pflasters liegen bei 50% der Patienten (13 von 26) Hautreaktionen vor, diese reichen von mild (n=5) über mittelmäßig (n=7) bis hochgradig (n=1) (Abbildung 28a, 28b, 28c, 28d). Dabei ist kein signifikanter Zusammenhang zwischen der sonographisch ermittelten Hautdickenzunahme und dem Auftreten sichtbarer Hautveränderungen nachvollziehbar (lineare Regression, n=26, F=1,545, p=0,226).

Ein Patient weist vier Wochen nach Entfernung des Pflasters vier etwa 4 mm im Durchmesser große, ulzerierende Hautveränderungen auf, die zum Entlassungszeitpunkt nicht vorlagen. Auch ist zu diesem Zeitpunkt kein Fellwachstum im Bereich der Applikationsstelle vorhanden (Abbildung 29a). Bei den weiteren Kontrolluntersuchungen sind Verbesserungen

dieser Hautstellen bis hin zu Abheilung feststellbar, das Fell wächst wieder nach (Abbildung 29b).

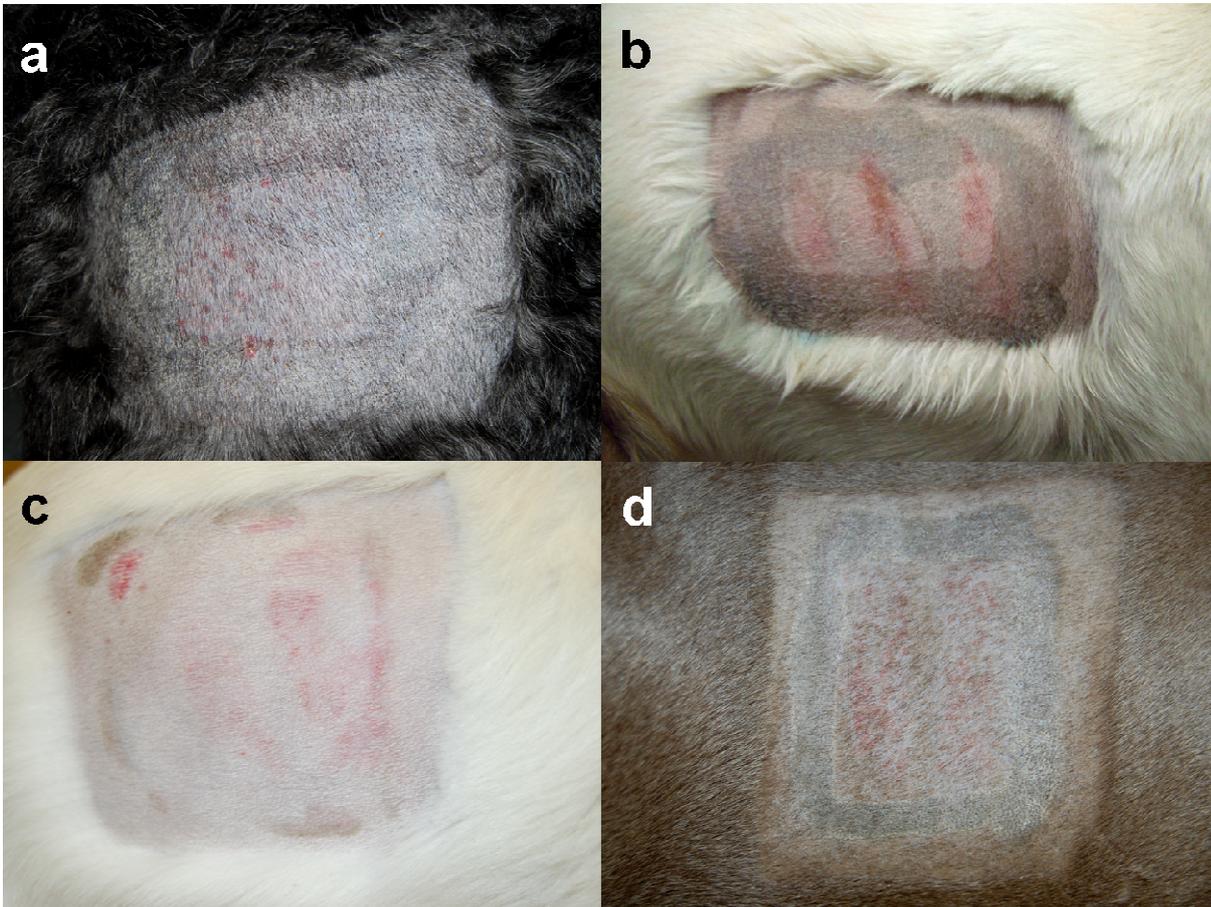


Abbildung 28 : Hautveränderungen unmittelbar nach Entfernung des Fentanyl-Pflasters

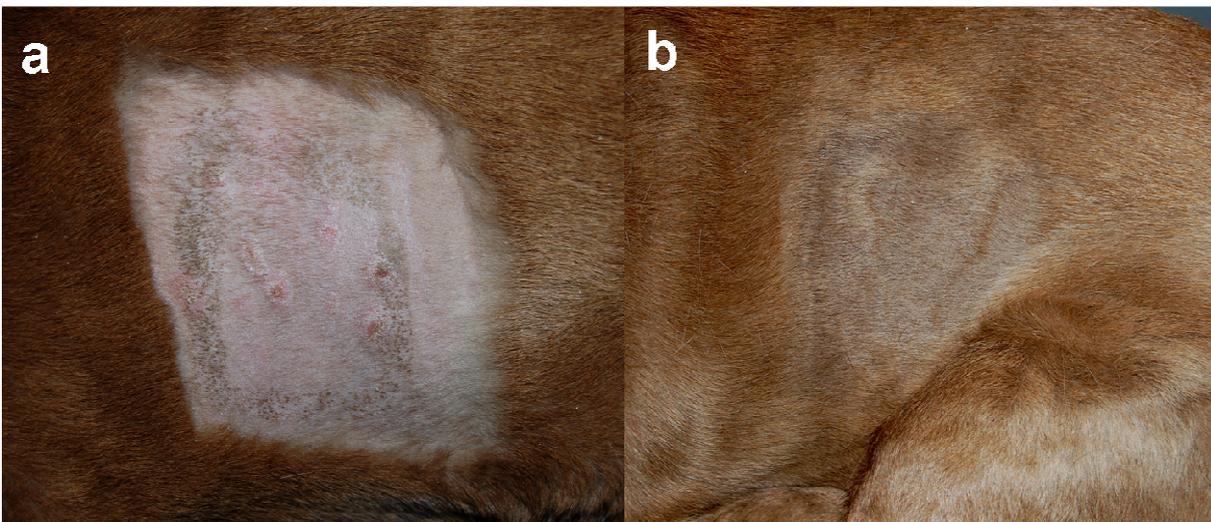


Abbildung 29 : Hautveränderungen vier (a) beziehungsweise 12 Wochen (b) nach Entfernung des Fentanyl-Pflasters.

Das Haarwachstum in den 12 Wochen nach Operation ist sehr individuell gestaltet. Im Zeitraum 5 bis 8 Wochen nach Pflasterentfernung stellt sich das Hautareal komplett mit Haaren bedeckt dar, ist aber gut sichtbar (Abbildung 30a). Haben die Hunde Unterwolle, so ist dieses nachwachsende Fell kürzer und von der Farbe heller als das umliegende Deckhaar. 12-13 Wochen nach Fentanyl-Applikation ist die geschorene Region kaum mehr nachvollziehbar (Abbildung 30b).

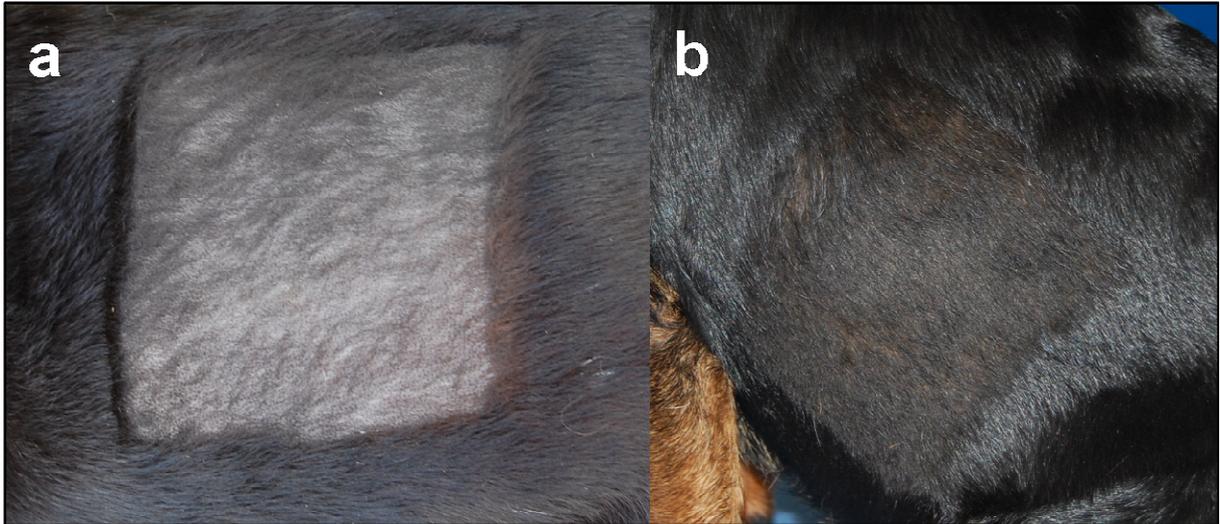


Abbildung 30 : Nachwachsen des Fells fünf (a) beziehungsweise 12 Wochen (b) nach Entfernung des Fentanyl-Pflasters

Eine akzidentelle, partielle Ablösung des Fentanyl-Pflasters (bis zu 12 $\mu\text{g}/\text{h}$) vor Ende des Untersuchungszeitraumes findet bei 4 der 26 Patienten statt. Eine Lösung des Abdeckpflasters tritt gerade im Bereich der Ecken sehr häufig auf, ohne dass das Fentanyl-Patch in seiner Adhäsion dadurch beeinflusst wird. In einigen Fällen ist jedoch die Entfernung des Pflasters nur schwer und unter Schmerzäußerungen der Patienten möglich.

4.11 Beobachtungen zu Verhalten und Lahmheit

Die postoperative Aufwachphase bis zur Normalisierung von Herzfrequenz und Temperatur erstreckt sich über bis zu 8 h nach Extubation. In der Beobachtung der Tiere erscheint die Lahmheit am Tag der Operation geringgradiger als am Folgetag, in dem daran anschließenden Beobachtungszeitraum ist eine allmähliche Besserung erkennbar. Bei Evaluation des Parameters Lahmheit wird deutlich, dass schlanke und sportliche Tiere häufig eine stärkere/vollständige Entlastung des operierten Beines zeigen. In Übereinstimmung mit den Kollegen der Orthopädieabteilung besteht der Eindruck einer stärkeren Lahmheit sowie eines ausgeprägteren postoperativen Hämatoms und Senkungsödems am Tarsus unter der Analgesie mit Fentanyl-Patch im Vergleich zur Behandlung mit Carprofen oder Meloxicam. Im Verlauf der Wundheilung treten keine Besonderheiten auf, auch Wundinfektionen entstehen bei keinem der Studienpatienten.

Im Falle eines Rottweilers scheint das transdermale Fentanyl eine sedative Komponente zu beinhalten. Am Tag nach Entfernung des Fentanyl-Pflasters wirkt diese Hündin deutlich lebhafter, begrüßt stürmischer, springt und zieht beim Ausführen stärker an der Leine.

4.12 Blutuntersuchung

Eine hämatologische Untersuchung mit rotem und weißem Blutbild sowie eine blutchemische Untersuchung wird bei allen Patienten (n=26) zu Beginn und Ende des Untersuchungszeitraumes durchgeführt und mittels gepaartem t-Test auf statistische Signifikanz geprüft (Tabelle 40).

Tabelle 40: Darstellung der hämatologischen und blutchemischen Werte zu Beginn und Ende der Studie

Die Tabelle beinhaltet unter anderem Mean Corpuscular Hemoglobin (MCH), Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (MCHC), Mean Corpuscular Volume (MCV), alkalische Phosphatase (AP), Alanin-Amino-Transferase (ALT) und Glutamat-Dehydrogenase (GLDH). Die Zahlenangabe erfolgt mittels Mittelwert \pm Standardabweichung. Dabei sind statistisch signifikante Ergebnisse fett gedruckt.

	Beginn	Ende	Differenz	Differenz [%]	p
Leukozyten [$10^9/l$]	9,87 \pm 3,37	11,44 \pm 4,21	1,57 \pm 3,10	19,1 \pm 31,0	p=0,016
Neutrophile [$10^6/l$]	6,57 \pm 2,33	7,46 \pm 2,92	0,88 \pm 2,84	19,4 \pm 41,9	p=0,126

Tabelle 40 (Fortsetzung)

	Beginn	Ende	Differenz	Differenz [%]	p
Lymphozyten [$10^6/l$]	2,30±0,84	2,89±1,15	0,59±0,83	30,15±38,9	p=0,001
Monozyten [$10^6/l$]	0,44±0,22	0,82±0,43	0,38±0,39	98,9±98,5	p<0,001
Eosinophile [$10^6/l$]	0,77±0,75	0,66±0,57	0,11±0,45	51±212	p=0,210
Basophile [$10^6/l$]	0,03±0,05	0,03±0,03	-0,003±0,04	35,5±150,8	p=0,669
Hämatokrit [%]	47,5±4,92	41,35±5,80	-6,15±4,65	-12,8±9,5	p<0,001
Hämoglobin [mmol/l]	12,83±1,83	10,82±1,51	-2,01±1,29	-15,4±9,9	p<0,001
Erythrozyten [$10^6/\mu l$]	6,94±0,74	5,93±0,77	-1,01±0,65	-14,3±8,9	p<0,001
MCH [fmol/l]	1,85±0,08	1,82±0,08	-0,03±0,04	-1,6±2,1	p=0,001
MCHC [mmol/l]	27,03±0,81	26,22±0,76	-0,81±1,10	-2,9±3,9	p=0,001
MCV [fl]	68,58±2,84	69,62±3,01	1,05±2,33	1,6±3,5	p=0,031
Thrombozyten [$10^9/l$]	327,2±87,4	335,7±89,4	8,5±65,8	4,6±21,4	p=0,518
Harnstoff [mmol/l]	5,41±1,29	4,12±1,23	-1,29±1,69	-20,7±24,9	p=0,001
Kreatinin [$\mu\text{mol/l}$]	84,85±17,74	70,42±11,13	-14,42±19,13	-12,8±25,3	p=0,001
Gesamtprotein [g/l]	67,12±7,74	66,32±5,99	-0,8±6,45	-0,49±9,5	p=0,533
Albumin [g/l]	33,05±4,08	29,22±3,29	-3,72±2,41	-10,9±7,0	p<0,001
Globulin [g/l]	33,91±5,49	37,08±5,53	2,97±6,06	10,4±17,9	p=0,022
Glukose [mmol/l]	6,21±7,29	7,15±8,16	0,94±1,9	39,8±111,8	p=0,019
Bilirubin [$\mu\text{mol/l}$]	2,47±1,98	2,88±2,27	0,41±2,53	381,3±1006	p=0,420
Cholesterin [mmol/l]	5,72±1,41	5,94±1,32	0,22±0,89	5,24±16,3	p=0,227
Triglyceride [mmol/l]	0,57±0,36	0,67±0,21	0,10±0,41	47,4±84,8	p=0,228
AP [IU/l]	62,9±73,6	156,6±95,2	93,7±72,5	285,6±278,9	p<0,001
ALT [IU/l]	50,28±27,43	48,92±49,71	-1,31±38,89	191,2±983,3	p=0,984
GLDH [IU/l]	3,08±2,40	4,79±12,09	1,46±11,33	66,3±254,2	p=0,484
Na ⁺ [mmol/l]	151,08±4,77	150,08±4,77	-1,0±2,62	-0,6±1,7	p=0,063
Cl ⁻ [mmol/l]	113,6±6,3	111,2±6,1	-2,4±2,8	-2,0±2,5	p<0,001
Ca ²⁺ [mmol/l]	1,35±0,05	1,30±0,07	-0,05±0,06	-3,7±4,7	p<0,001
K ⁺ [mmol/l]	3,76±0,28	3,66±0,23	-0,10±0,33	-2,34±8,3	p=0,119
Phosphat [mmol/l]	1,21±0,28	1,51±0,18	0,30±0,27	32,0±36,4	p<0,001

4.13 Evaluation der Schmerzskalen und Body Condition Score Gruppen

Sämtliche Schmerzskalen der 28 Patienten sind gegeneinander hochsignifikant korreliert (VAS/zCMPS: Spearman Rangkorrelation, $n=323$, Korrelationskoeffizient=0,2, $p<0,001$, CMPS/zCMPS: Spearman Rangkorrelation, $n=323$, Korrelationskoeffizient=0,857, $p<0,001$; VAS/CMPS: Spearman Rangkorrelation, $n=323$, Korrelationskoeffizient=0,174, $p<0,001$).

Die Einteilung in BCS-Gruppe und die Masse zu Beginn des Untersuchungszeitraumes sind nicht signifikant korreliert (Spearman Rangkorrelation, $n=26$, Korrelationskoeffizient=0,141, $p=0,490$). Auch besteht kein signifikanter Zusammenhang der sonographisch gemessenen Hautdicke (Spearman Rangkorrelation, $n=26$, Korrelationskoeffizient=-0,231, $p=0,254$) oder der mit Schieblehre gemessenen Hautdicke (Spearman Rangkorrelation, $n=26$, Korrelationskoeffizient=0,344, $p=0,0848$) mit der BCS-Einteilung.

5. DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit werden pharmakokinetische Kernparameter transdermalen Fentanyl beim Hund während des klinischen Einsatzes erfasst und über Algesimetrie mittels Verhaltensbeobachtungen die Wirksamkeit abgeleitet. Die pharmakokinetischen Daten und ihre Abhängigkeit von der Applikationsdauer, der Körperkonstitution und verschiedener Hauteigenschaften werden im Folgenden im Kontext der vorhandenen Literatur diskutiert. Darüberhinaus wird die klinische Relevanz von Wirkung und potentiellen Nebenwirkungen erörtert.

Problematisch beim Vergleich der erhobenen Daten mit Daten aus der Literatur beziehungsweise beim Vergleich von Literaturdaten untereinander erweist sich die Tatsache, dass keine identischen Angaben über die Dosis und den Applikationszeitraum bestehen. Um die Vergleichbarkeit zu erleichtern, wird die absolute Wirkstoffmenge des in der Literatur eingesetzten Fentanyl-Pflasters Durogesic[®] (Janssen-Cilag GmbH, Neuss, Deutschland) (EMA) und das Körpergewicht verwendet. Innerhalb dieser Studie wird das Generikum Fentanyl-Hexal[®] MAT (Hexal AG, Holzkirchen, Deutschland) eingesetzt, das trotz unterschiedlicher absoluter Wirkstoffmenge im Pflaster die gleiche Delivery Rate in $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ wie das Pflaster der Firma Janssen-Cilag aufweist.

5.1 Wirkung des transdermalen Fentanyls

Bei der Betrachtung der gemessenen **Fentanyl-Serumkonzentrationen** der vorliegenden Patienten ist in Übereinstimmung mit der Literatur eine hohe individuelle Variabilität festzustellen (Abbildung 20). Diese betrifft sowohl den zeitlichen Verlauf als auch die Größe der ermittelten Serumkonzentrationen (Schultheiss et al., 1995; Kyles et al., 1996; Egger et al., 1998; Kyles et al., 1998; Robinson et al., 1999). Innerhalb des Vergleiches der ermittelten pharmakokinetischen Variablen fallen einige Differenzen zu den Angaben der Literaturquellen ins Auge.

Die **erste messbare Fentanyl-Serumkonzentration** (Cerst) innerhalb dieser Studie liegt je nach Patient nach 4 h beziehungsweise erst nach 76 h vor ($21,67 \pm 20,92$ h, Median 12 h, Tabelle 37). Die Literatur spricht diesbezüglich von 4 h (Gilberto et al., 2003) beziehungsweise 16,7 h (Egger et al., 1998). Nachdem die Angabe einer Cerst jedoch stark

von der Messempfindlichkeit des jeweiligen Laboratoriums abhängt, ist ein direkter Vergleich der Daten problematisch. Innerhalb dieser Untersuchung besteht eine Meßempfindlichkeit von 0,07 ng/ml (Universitätsklinik Jena, Institut für Rechtsmedizin der Friedrich-Schiller-Universität Jena) beziehungsweise 0,08 ng/ml (Boehringer Ingelheim, Biberach). In der Literatur variiert diese zwischen 0,08 ng/ml (Schultheiss et al., 1995; Franks et al., 2000; Pettifer und Hosgood, 2004) und 0,15 ng/ml (Yackey et al., 2004).

Ein Zustand des **Steady States** im eigentlichen Sinne tritt gemäß der hier erhobenen Daten nicht auf, vielmehr zeigt sich der Konzentrationsverlauf langsam ansteigend und dann wieder abfallend (Abbildung 19). Dieses Ergebnis wird auch von Egger et al. (2003) beschrieben. Große Unterschiede innerhalb der Literatur bestehen hinsichtlich der Steady State Phase in der Auffassung oder den Auswahlkriterien für die Bezeichnung einer konstanten Konzentration. Unter Verwendung der Definition für die Steady State Konzentration ($C_{stst} > 0,2$ ng/ml) ergibt sich in dieser Studie ein annäherungsweise konstanter Medikamentenspiegel mit $0,49 \pm 0,27$ ng/ml individuell beginnend nach 12 h beziehungsweise 48 h, der bis 72 h beziehungsweise 92 h anhält (Tabelle 37). Ein ähnliches, konzentrationsbezogenes Prinzip für die Festsetzung einer Steady State Phase erfolgt in der Humanmedizin bei Gourlay et al. (1989). Diese legen als Einschlusskriterium für eine Steady State Phase fest, dass in zwei aufeinander folgenden Messungen eine Mindestkonzentration von 0,63 ng/ml erreicht werden muss. Auch Kyles et al. (1998) arbeiten mit der Festlegung einer Konzentrationsgrenze, die bei der analgetischen Fentanyl-Serumkonzentration für den Menschen gesetzt wird. Eine Untersuchung an Katzen definiert das Vorliegen eines Steady State Zeitraumes (T_{stst}) als Phase, in der keine signifikanten Änderungen der Fentanyl-Serumkonzentration auftreten (Davidson et al., 2004), eine weitere als die Zeitspanne in der signifikante Unterschiede zur Kontrollgruppe ohne Fentanyl vorliegen (Yackey et al., 2004). In den meisten Studien ist die Steady State Phase jedoch nicht exakt definiert. Die Angaben für den Hund in der tiermedizinischen Literatur liegen einheitlich bei dem Zeitraum 24 h bis 72 h mit Konzentrationen zwischen 0,7 ng/ml (Egger et al., 1998) und 2,4 ng/ml (Welch et al., 2002). Jedoch findet in allen Studien beim Hund eine Entfernung des Fentanyl-Pflasters nach 72 h statt, so dass ein potentiell längeres Anhalten der Fentanyl-Serumkonzentration bei Belassen des Patches nicht festgestellt werden kann.

Der mittlere Zeitpunkt **maximaler Fentanyl-Serumkonzentration** (C_{max}) in der vorliegenden Studie liegt bei $66,7 \pm 18,1$ h. Die C_{max} beträgt dabei $0,83 \pm 0,58$ ng/ml mit einer Streubreite von 0,24 ng/ml bis 2,17 ng/ml (Tabelle 37). Auch in der Literatur wird das Auftreten einer C_{max} 48 h (Robinson et al., 1999), beziehungsweise 48 h bis 72 h nach

Applikation (Schultheiss et al., 1995) beschrieben. Andere Autoren berichten schon nach 12 h vom Auftreten einer C_{max} (Egger et al., 2007). In den Ergebnissen dieser Dissertation kann ein Anstieg oder gar Maximalwert der Fentanyl-Serumkonzentration nach Entfernen des Patches -wie es zum Teil in der Literatur beschrieben wird (Egger et al., 1998; Gilberto et al., 2003)- nicht nachgewiesen werden. Bei 55% (7 von 12) der Patienten jedoch liegt erst zum Zeitpunkt der Entfernung des Fentanyl-Patches eine C_{max} des Wirkstoffes im Serum vor. Bei einem von diesen Hunden aus der Gruppe 92 tritt eine C_{max} im Serum erst zum Zeitpunkt 92 h, also der letzten Fentanyl-Messung auf. In diesem Fall kann somit ein Anstieg der Konzentration nach Pflasterentfernung nicht ausgeschlossen werden. Die auftretende große Streubreite deutet auf ein sehr individuelles Ansprechen der Patienten auf die Therapie mit transdermalem Fentanyl hin. Dies bestätigt die Ergebnisse von Egger et al. (1998), die ebenfalls eine große Variabilität der Maximalkonzentration mit $2,1 \pm 1,4$ ng/ml (Streubreite 0,7 ng/ml bis 5,83 ng/ml) beschreiben.

Die **Area Under the Curve** (AUC) entspricht mit 8,69 ng*h/ml bis 116,22 ng*h/ml (Tabelle 38) den Ergebnissen von Egger et al. (1998) mit 46,1 ng*h/ml bis 101,2 ng*h/ml und Kyles (1996) mit 102 ± 25 ng*h/ml. Weitere Angaben zur AUC nach transdermaler Fentanyl-Applikation beim Hund liegen nicht vor.

Die **Eliminationshalbwertszeit** (ElimHWZ) erweist sich in dieser Studie mit $10,61 \pm 3,80$ h (Tabelle 38) wesentlich länger als die Literaturangaben, die von 1,4 h (Kyles et al., 1996) bis $3,6 \pm 1,2$ h (Egger et al., 1998) reichen. Eine humanmedizinische Studie berichtet mit 8 h von ähnlich langen ElimHWZ nach Verwendung transdermalen Fentanyls (Holley und Steenis, 1988).

Die **Delivery Rate** (DelRate) $3,41 \pm 1,90$ µg/kg*h (Tabelle 38) ist höher als die bislang in der Tiermedizin ermittelten $2,73 \pm 1,08$ µg/kg*h (Kyles et al., 1996) ebenso wie die Clearance mit $9,08 \pm 7,27$ l/kg*h (Tabelle 38) versus $1,67 \pm 0,55$ l/kg*h nach intravenöser Applikation beim Hund (Kyles et al., 1996). Die verfügbaren Literaturdaten zu diesen pharmakokinetischen Variablen bei Hund und Katze sind allerdings insgesamt sehr lückenhaft, was eine Einordnung beziehungsweise einen Vergleich erschwert.

Als mögliche Erklärungen für die Differenzen in Bezug auf die Literatur lassen sich vier Faktoren benennen:

Innerhalb der pharmakokinetischen Berechnungen und Auswertungen dieser Arbeit werden teilweise Formeln für die intravenöse Fentanyl-Applikation herangezogen (ElimHWZ) beziehungsweise versucht durch eine Modifikation der Berechnungsformeln der besonderen

Situation der transdermalen Applikation gerecht zu werden (Clearance). Die Formeln, die zur Berechnung herangezogen werden, sind jedoch im Vergleich der entsprechenden Literatur nicht identisch, was einen direkten Vergleich der Werte verschiedener Studien erschwert.

Während diese Studie klinischen Charakter aufweist, zeigen entsprechende Untersuchungen innerhalb der Literatur rein experimentellen Charakter, die Erkrankungen werden zuvor gesunden Patienten iatrogen zugefügt. Dies erlaubt zwar die Verwendung einer homogenen Patientengruppe sowie einen sehr standardisierten Behandlungsverlauf, allerdings gibt es die Umstände und die hohe Variabilität im klinischen Umfeld nur ungenügend wieder. Die Untersuchung im klinischen Sektor an verschiedenen Rassen ist jedoch für die Beurteilung des Einsatzes einer Schmerztherapie im praktischen Alltag notwendig.

Auch sind mögliche Einflüsse durch Unterschiede in der Präparation der Applikationsstelle denkbar, wie Weiland et al. (2006) beim Hund (Tabelle 3) und Foley et al. (2001) beim Kaninchen (Tabelle 24) nachweisen. Die meisten Autoren waschen die Applikationsstelle nach dem Scheren mit Wasser und Seife, Robinson et al. (1999) verwenden Chlorhexidin zur Reinigung. Nur die Studie von Pettifer und Hosgood (2004) beschränkt sich wie diese Studie auf das trockene Abstreifen von Haaren im Anschluss an das Scheren. Die jeweilige Vorbereitung der Applikationsstelle kann den Hydratationsstatus oder die physiologische und chemische Barrierefunktion der Haut beeinflussen und so Differenzen innerhalb der Resorption bedingen.

Des Weiteren wird innerhalb der Literatur in der Regel eine höhere Fentanyl-Dosis eingesetzt. Vergleichbar ist die Dosis dieser Studie mit der Gruppe der untersten Dosierung zweier transdermalen Fentanyl-Studien beim Hund (Egger et al., 1998; Gilberto et al., 2003). Alle anderen Autoren verwenden höhere Dosierungen. Dies gewinnt an Bedeutung, da eine Abhängigkeit der Fentanyl-Serumkonzentration von der applizierten Dosis nachgewiesen werden konnte (Abbildung 27) (Egger et al., 1998; Franks et al., 2000).

Um die **analgetische Wirkung** des transdermalen Fentanyls beurteilen zu können wurde bei Erstellung des Studiendesigns darauf geachtet, dass das perioperative Narkoseregime so angelegt ist, dass sämtliche analgetische Komponenten spätestens 8 h nach Narkoseeinleitung ihre Wirkung verloren haben. Bei einer Mindestnarkosezeit von 130 min kann somit ab dem Zeitpunkt 6 h nach Ende der Operation von einer ausschließlich Fentanyl-bedingten Analgesie ausgegangen werden. Außerdem werden Patienten gewählt, deren operative Behandlung (Tibia Plateau Leveling Osteotomy, Totalendoprothese des Hüftgelenkes) mit mittel- bis hochgradigen Schmerzen einhergeht.

Bezüglich der Definition einer analgetisch wirksamen Fentanyl-Serumkonzentration kann keine endgültige Aussage getroffen werden, denn ein Zusammenhang von Algesimetrie und Fentanyl-Serumkonzentration kann in dieser Arbeit statistisch nicht gezeigt werden. Jedoch muss dieses Ergebnis auf Grund der niedrigen Patientenzahlen (n=12) mit Erhebung der Fentanyl-Serumkonzentration vorsichtig gewertet werden. Bei Cstst von 0,22 ng/ml bis 1,1 ng/ml erfordert lediglich ein Patient der Studie, ein Weimaraner, den Einsatz eines zusätzlichen Analgetikums. Nach Gabe von 4 mg/kg Carprofen stellt sich eine Besserung der Schmerzsymptomatik ein. Bei allen anderen Hunden dieser Studie liegt eine ausreichende Analgesie vor, so dass eine Zusatztherapie nicht notwendig ist. Das Vorliegen von sogenannten Durchbruchschmerzen unter Therapie mit transdermalem Fentanyl ist in der Humanmedizin hinlänglich bekannt und wird mit der Gabe zusätzlicher schnell wirkender Analgetika therapiert (EMA). Auch innerhalb der Tiermedizin ist diese Problematik beschrieben (Robinson et al., 1999; Davidson et al., 2004). Die starke individuelle Variation innerhalb dieser Untersuchung spiegelt sich auch in der Angabe einer analgetischen Konzentration in der tiermedizinischen Literatur von 0,6 ng/ml (Robinson et al., 1999) bis 1,6 ng/ml (Kyles et al., 1996) wider. Nun könnte man argumentieren, dass solche weiten Schwankungen innerhalb der effektiven Fentanyl-Serumkonzentration in der Tiermedizin durch unterschiedliche und teilweise mangelhafte Algesimetrie zu Stande kommen. In der Humanmedizin erfolgt jedoch eine ähnliche Angabe bezüglich der analgetisch wirksamen Konzentration von 0,23 ng/ml bis 1,18 ng/ml (Gourlay et al., 1988) beziehungsweise $1,8 \pm 1,0$ ng/ml (Varvel et al., 1989). Diesbezüglich sollten die meisten Patienten in der Humanmedizin befähigt sein ihre Schmerzen mitzuteilen und die Variation ausschließlich auf individuelle Unterschiede im Schmerzverhalten beziehungsweise Rezeptorverteilung oder Pharmakokinetik zurückzuführen sein. Vor diesem Hintergrund erscheint die Fentanyl-Serumkonzentration als alleiniger Indikator für eine ausreichende Analgesie ungeeignet und muss immer durch klinische Untersuchungen ergänzt werden.

Ein weiteres Hilfsmittel für die Beurteilung der Schmerzhaftigkeit nach orthopädischen Eingriffen ist die Beurteilung und zeitliche Entwicklung der **Lahmheit**. Diese variiert in der durchgeführten Untersuchung von Grad 1 bis Grad 4 mit großen individuellen Schwankungen. Innerhalb der frühen postoperativen Phase, 4 h nach Operation, weisen viele Patienten eine stärkere Belastung der betroffenen Gliedmaße auf. Dies könnte im Zusammenhang stehen mit einer noch geringgradig vorherrschenden sedativen Wirkung der Narkose, die eine gewisse Unsicherheit beim Laufen und der Notwendigkeit alle vier Gliedmaße zu belasten mit sich bringt. Alternativ wäre eine noch anhaltende Analgesie,

hervorgerufen durch L-Methadon, Metamizol oder die Epiduralanästhesie, als Ursache hierfür denkbar. Anschließend ist bei den meisten Tieren eine allmähliche Reduktion der Lahmheit sichtbar mit einer geringgradigen Verschlechterung vom Entfernen des Pflasters bis zur Gabe eines nicht-steroidalen Antiphlogistikums (NSAID). Im Zeitraum von 72 h bis 92 h ist kein signifikanter Unterschied bezüglich der Lahmheit der Gruppen 72 und 92 ersichtlich. In der Studie von Lafuente et al. (2005) erweist sich die Lahmheit nach orthopädischem Eingriff unter Behandlung mit dem NSAID Meloxicam als geringer im Vergleich mit den Fentanyl-behandelten Tieren. Als Grund dafür nennen die Autoren das stärkere Eingreifen des NSAIDs in die Entzündungskaskade. Mit dieser Theorie könnte auch das ausgeprägte Auftreten von Hämatom und Senkungsödem nach Fentanyl-Applikation erklärt werden. Es muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass die Lahmheit nur im Rahmen der Composite Measure Pain Scale (CMPS) untersucht wird. Sie ist nicht Teil der eigentlichen Fragestellung dieser Arbeit und ist somit nur als „Nebenbefund“ dokumentiert.

Die Tatsache, dass keine signifikante Korrelation der Ergebnisse der Algesimetrie mit der Fentanyl-Serumkonzentration besteht, ruft die Frage nach Vorhandensein eines Placeboeffektes auf. Dieser psychologische Effekt ist im Rahmen der Veterinärmedizin als wichtige additive Komponente der Behandlung beschrieben (Page und Maddison, 2008). Studien an Arthrosepatienten belegen Placeboeffekte von bis zu 40% bei der Kontrolle von Palpationsschmerz und Gelenkbeweglichkeit inklusive der Analyse mittels force plate (Hielm-Björkman et al., 2009a, 2009b). In diesem Zusammenhang muss die intensive Betreuung der Studienpatienten durch eine Person berücksichtigt werden, die eine positive Beeinflussung des Tieres bewirken kann.

5.2 Einflussfaktoren auf die Resorption

Die resultierende Fentanyl-Serumkonzentration in dieser Studie erweist sich im Zeitraum 0 h bis 72 h als abhängig von der **applizierten Dosis**. Dabei bedingt eine höhere Dosis auch einen schwach signifikant höheren maximalen Konzentrationswert im Serum (Abbildung 27). Parallel dazu berichten Egger et al. (1998) von einem Anstieg der C_{max} bei einer Erhöhung der Dosis von 251 µg/kg auf 377 µg/kg. Allerdings sinkt die C_{max} bei sehr hoher Dosis (503 µg/kg) wieder ab (Tabelle 8). Die applizierte Dosis dieser Arbeit ist äquivalent zum unteren Dosierungsbereich von Egger et al. (1998) und somit in einem Bereich, in dem eine Erhöhung der Dosis noch eine höhere C_{max} nach sich zieht.

Im Vergleich der **Applikationszeit** zeigt sich eine hochsignifikante Interaktion der Fentanyl-Konzentrationen der beiden Behandlungsgruppen: Im Zeitraum von 72 h bis 92 h fällt die Fentanyl-Serumkonzentration der Gruppe 72 ab, die der Gruppe 92 bleibt jedoch relativ konstant (Abbildung 21). Ein Belassen des Pflasters über den Zeitraum 72 h hinweg verursacht also ein Anhalten der Fentanyl-Serumkonzentration im Vergleich zum allmählichen Absinken nach Entfernung des Pflasters. Dementsprechend ist auch die AUC der Gruppe 92 im Zeitraum 72-∞ (Abbildung 22) schwach signifikant beziehungsweise im Zeitraum 92-∞ (Abbildung 23) hochsignifikant höher als die der Gruppe 72. Damit unterstützt das Ergebnis der AUC die ermittelten Konzentrationsunterschiede in Abhängigkeit von der Dauer der Applikation des Pflasters und lässt den Rückschluss zu, dass eine längere Applikationsdauer als 72 h beim Hund sinnvoll sein kann. Falls notwendig, kann das Pflaster also länger als die vom Hersteller für die Humanmedizin empfohlene maximale Applikationsdauer verwendet werden. Erforderlich ist in diesem Zusammenhang eine regelmäßige Kontrolle des Patienten mittels Algesimetrie, da auf Grund der individuellen Schwankungen keine allgemein gültige Wirkdauer genannt werden kann. Um die Wirkdauer der Fentanyl-Pflaster beim Hund näher zu definieren sind weitere Untersuchungen notwendig. Sollte eine wiederholte Applikation transdermalen Fentanyls notwendig sein, darf ein zweites Pflaster nicht parallel zum Überbrücken der Delay Phase appliziert werden auf Grund der Gefahr deutlicher Nebenwirkungen durch hohe Fentanyl-Serumspiegel.

Eine höhere **Hautdicke** ist bei Schultheiss et al. (1995) direkt korreliert mit einem langsameren Anstieg der Serumkonzentration, die Maximalkonzentration sowie die AUC sollen jedoch unabhängig von der Hautdicke sein. In den Ergebnissen dieser Studie lässt sich keine statistisch signifikante Korrelation zwischen Hautdicke und Fentanyl-Serumkonzentration erkennen. Dieses Ergebnis steht im Kontrast zum Fick'schen Gesetz, das im experimentellen Rahmen eine positive Beeinflussung der Resorption durch eine geringere Hautdicke nahe legt. Auch ist kein signifikanter Zusammenhang der Fentanyl-Serumkonzentration mit Alter und Geschlecht ersichtlich. Obwohl in der Humanmedizin ein Einfluss des Geschlechts und des Alter auf die Hautdicke beschrieben wird (Thompson et al., 1998; Laurent et al., 2007), kann dies in dieser Arbeit beim Hund nicht bestätigt werden. Einen Einfluss des **Alters** auf die pharmakokinetischen Variablen lässt sich unabhängig von der Hautstruktur durch die Verringerung der prozentualen Anteile von Gewebewasser und Muskulatur erklären, die parallel mit einem Anstieg der Menge an Körperfett einhergehen. Dadurch ändert sich das $VertVol$ und die $ElimHWZ$ für hydro- und lipophile Stoffe (Derendorf et al., 2002). Auch sind Änderungen der Plasmaproteinbindung, der

Bindungskapazität und Bindungsaffinität zum Rezeptor beschrieben. Außerdem treten Funktionseinschränkungen der Niere oder Leber im Alter gehäuft auf (Derendorf et al., 2002). Als **geschlechtsspezifischer** Faktor mit Auswirkung auf die Pharmakokinetik eines Medikamentes gilt neben differierender Zahl, Ansprechen und Verteilung der Rezeptoren die Beeinflussung von Metabolisierung und Elimination. So wird eine höhere Aktivität des Cytochrom P450-Enzymes beim männlichen Organismus gefunden. Auch die Aktivität von Transporterproteinen, hepatischer Clearance und glomerulärer Filtrationsrate können innerhalb der Geschlechter differieren, abgesehen von der unterschiedlichen Menge an Körperfett und Muskulatur (Derendorf et al., 2002). Allerdings könnten die Größe und Inhomogenität der Patientengruppe dieser Arbeit die Detektion solcher geschlechtsspezifischer Effekte verschleiert haben. So kann die knapp nicht signifikante Abhängigkeit der maximalen Fentanyl-Serumkonzentration vom Geschlecht ($p=0,058$) eventuell bei Verwendung höherer Patientenzahlen doch gegeben sein. Ein zusätzlicher statistischer Vergleich kastrierter und unkastrierter Tiere erfolgte auf Grund des geringen Stichprobenumfangs nicht. Die errechneten Mittelwerte mit Standardabweichung der maximalen Fentanyl-Serumkonzentration von weiblichen ($1,2\pm 0,4$ ng, $n=2$), männlichen ($1,2\pm 1,4$ ng, $n=2$) und männlich-kastrierten (1,4 ng, $n=1$) Tieren weichen deutlich von denen weiblich-kastrierter ($0,6\pm 0,3$ ng, $n=4$) Hunde ab (Abbildung 31).

Eine Beeinflussung der Fentanyl-Serumkonzentration durch die Menge an subkutanem Fett und somit in der Regel durch die vorliegende **Körperkonstitution** wird in der Literatur (Calis et al., 1992; Schultheiss et al., 1995) beschrieben. Auch Gilberto et al. (2003) äußern die Vermutung, dass die hohe Varianz in der Fentanyl-Serumkonzentration unterschiedlicher Patienten durch variierende Mengen subkutanen Fettgewebes bedingt sein könnte. Durch eine Akkumulation und eine anschließende perfusionsbedingte Freisetzung des lipophilen Fentanyls in/aus der Skelettmuskulatur und dem Fettgewebe sind Variationen der Fentanyl-Serumkonzentrationen im Vergleich muskulöser, dicker oder magerer Tiere denkbar. In der graphischen Darstellung der Fentanyl-Serumkonzentrationen dünner und dicker Tiere dieser Studie sind ein unterschiedlicher Verlauf und eine variierende C_{max} zu sehen. Dabei weisen die Tiere mit einem Body Condition Score (BCS) von 3 oder 4 einen langsameren Anstieg und eine geringere Größe der Fentanyl-Serumkonzentration als die dünneren Patienten mit BCS 1 und 2 auf (Abbildung 24). Dies könnte durch die Auswirkungen der schwach signifikant niedrigeren Hauttemperatur bei dicken Tieren im Sinne einer Isolationsfunktion des Fettgewebes auf die Resorption des Fentanyls hervorgerufen sein (Abbildung 26, Tabelle 39). Alternativ kann die unterschiedliche Menge an subkutanem Fett der beiden

Vergleichsgruppen und der daraus entstehenden Unterschiede in der möglichen Ausbildung eines Fentanyl-Depots innerhalb der Haut als Ursache dafür herangezogen werden. Eine gezielte Untersuchung dieser Fragestellung ist im Rahmen weiterer Studien notwendig.

Ein Einfluss der **Temperatur**, sei es der rektalen oder der dermalen Temperatur, auf die Resorption des Fentanyls kann in diesen Untersuchungen nicht nachvollzogen werden. Einzig die höheren Fentanyl-Serumkonzentrationen, die parallel mit einer schwach signifikant höheren dermalen Temperatur bei den Tieren der BCS 1 einhergehen, können als Hinweis für eine temperaturabhängige Pharmakokinetik interpretiert werden. Alternativ kommt die Erklärung über Depotbildung in Abhängigkeit von der Körperkonstitution in Frage. Dies steht im Kontrast zu einer höheren Fentanyl-Serumkonzentration durch Hypothermie-induzierte Reduktion der Elimination (Koren et al., 1987), beziehungsweise zu einer niedrigeren Fentanyl-Serumkonzentration durch eine verringerte transdermale Resorption oder eine beschleunigte Elimination durch Hypothermie (Pettifer und Hosgood, 2003, 2004). Beim Vergleich der verschiedenen Studien muss jedoch die jeweilig verwendete Stärke der Hypothermie sowie die untersuchte Tierart mit eventuellen Unterschieden im Hautaufbau und -funktion beachtet werden. In der Durchsicht der Literatur transdermalen Fentanyls beim Hund wird im Zusammenhang mit einer Hypothermie beim Hund im Temperaturbereich von 34,5°C bis 35°C gearbeitet (Robinson et al. 1999, Pettifer und Hosgood 2004, Wilson et al. 2006). Koren et al. (1987) verwenden hingegen beim Schwein eine Temperatur von 29°C. Da das Schwein zusätzlich mit einer direkten muskulokutanen Arterienversorgung ein anderes Blutgefäßsystem der Haut zeigt als der Hund mit einer indirekten Blutversorgung, dürfen die Ergebnisse vom Schwein nicht direkt auf den Hund übertragen werden.

5.3 Nebenwirkungen

Während der Behandlungsdauer der Patienten findet eine hochsignifikante **Reduktion der Körpermasse** um 4% sowie der daraus errechneten Körperoberfläche statt (Tabelle 36), unabhängig von der Dauer der Fentanyl-Applikation (72 h/92 h). Dies steht in Übereinstimmung mit den Untersuchungen von Schultheiss et al. (1995) und Gilberto et al. (2003), die eine Gewichtsreduktion von 0,3 kg bis 1,8 kg innerhalb von 5 Tagen feststellen. Als Erklärungsansatz für diese Entwicklung der Körpermasse können zwei Opioid-induzierte Nebenwirkungen herangezogen werden. Durch Auslösen einer sedativen Wirkung könnte die Behandlung mit Fentanyl in einer reduzierten Futteraufnahme resultieren. Alternativ könnte das Opioid beim Hund eine Übelkeit auslösen, die wiederum eine reduzierte bis aufgehobene

Futteraufnahme zur Folge hat. In der statistischen Auswertung kann jedoch keine Korrelation zwischen dem Vorliegen der Futteraufnahme und dem Gewichtsverlust festgestellt werden. In diesem Zusammenhang muss aber auch berücksichtigt werden, dass Stress in fremder Umgebung, Operation, Schmerz und Wundheilung an sich schon eine negative Energiebilanz trotz ausreichender Nahrungsaufnahme auslösen können. Diesbezüglich kann anhand der durchgeführten Kontrolluntersuchungen inklusive Algesimetrie der Einflussfaktor Schmerz ausgeschlossen werden.

Im Verlauf des Behandlungszeitraumes tritt eine signifikante **Zunahme der Hautdicke** unterhalb des Fentanyl-Patches ein (Tabelle 36). Eine signifikante Abhängigkeit des prozentualen Anstiegs der Hautdicke von der Applikationsdauer (72 h/92 h) ist dabei jedoch nicht ersichtlich. Auch ist keine signifikante Abhängigkeit der Hautdickenzunahme von den auftretenden sichtbaren Hautreaktionen, im Sinne eines weiteren Anzeichens für entzündliche Veränderung, nachvollziehbar.

In dieser Arbeit wird die Hautdicke mit zwei Messmethoden untersucht. Dabei fallen sowohl individuelle als auch methodische Unterschiede auf. Bei Einsatz der sonographischen Methode steigt die Hautdicke, das heißt Epidermis und Dermis, schwach signifikant von $0,21 \pm 0,64$ cm auf $0,23 \pm 0,69$ cm an, die Schieblehre weist einen hochsignifikanten Anstieg von $0,30 \pm 0,99$ cm auf $0,33 \pm 0,1$ cm auf (Tabelle 36). Solch methodenbedingte Unterschiede finden sich auch in der Literatur: Bei einer Messung im mikroskopischen Biopsiepräparat wird die Dicke der Epidermis beim Hund in Gefrierschnitten mit $12 \mu\text{m}$ bis $17 \mu\text{m}$ (Tabelle 41) angegeben, bei der Verwendung von Paraffinschnitten ist sie um $5 \mu\text{m}$ bis $8 \mu\text{m}$ (Tabelle 42) höher (Monteiro-Riviere et al., 1990). Die erhaltenen Hautdicken zeigen innerhalb der jeweiligen Messmethoden dieser Studie eine anatomisch bedingte große individuelle Varianz der Patienten von $0,11$ cm bis $0,7$ cm. Die mit Schieblehre ermittelte Hautdicke scheint die Dicke des subkutanen Fettgewebes mit zu erfassen und ergibt so insgesamt höhere Messwerte und einen gewissen, nicht signifikanten Effekt im Vergleich der BCS-Gruppen. Das bedeutet höhere Hautdicken treten bei dickeren Tieren wegen einer ausgeprägteren Subkutis auf. Es wird jedoch auch ohne Einbeziehung der Subkutis von einer Adipositas-bedingten statistisch signifikanten Zunahme der Hautdicke gesprochen (Laurent et al., 2007). Die sonographisch ermittelte Hautdicke erweist sich in dieser Studie unabhängig vom Geschlecht, wohingegen in der Humanmedizin eine größere Hautdicke beim Mann gegenüber der Frau (Hoffmann et al., 1994; Laurent et al., 2007) an allen Körperregionen, außer der Hüfte beschrieben wird. Ein Zusammenhang von Hautdicke und Alter der Patienten ist in diesem Versuchsaufbau ebenfalls nicht nachvollziehbar. Allgemein gilt jedoch, dass im Verlauf des Lebensalters eine

Änderung der Hautdicke auftritt: Kinder und alte Menschen haben eine geringere Hautdicke als Erwachsene (Hoffmann et al., 1994). Zusammenfassend wird jedoch berichtet, dass die Unterschiede in der Hautdicke in Abhängigkeit von Alter, Body Mass Index, Geschlecht oder auch ethnischen Ursprunges eine geringere Variabilität zeigen als die Lokalisation am Körper (Laurent et al., 2007).

In der Methodik weist die Messung der Hautdicke, vor allem mittels Schieblehre, potentielle Fehlerquellen auf. Zum einen wird mit der Schieblehre eine Hautfalte gemessen, das heißt die doppelte Dicke. Durch die Manipulation der Haut beim Ziehen der Falte zum Messen wird ein Einfluss auf die entstehende Hautdicke genommen. Das Ansetzen der Schieblehre erfolgt nach der Richtlinie, dass die Hautfalte durch die Schieblehre gehalten wird, das Tier aber keine Reaktion auf das Abziehen des Messinstrumentes zeigt. Hier kommen wieder individuelle Toleranzgrenzen zum Tragen, aber auch Unterschiede in der Beschaffenheit der Hautoberfläche, denn an einer glatten Oberfläche rutscht das Instrument leichter als an einer rauen, trockenen. Im Rahmen der sonographischen Meßmethode besteht eine untersucherspezifische Varianz in der Verwendung von Schallgel als Vorlaufstrecke und im Andrücken des Schallkopfes auf die Hautoberfläche. Aus zeitlich logistischen Gründen in der Organisation der Ultraschall-Abteilung fand die sonographische Messung der Hautdicke nicht vor und nach Applikation des Fentanyl-Pfisters statt, sondern innerhalb einer Untersuchung. Um den Einfluss des Pflasters festzuhalten wird unmittelbar nach Entfernung des Patches die Messung der Hautdicke zentral unter dem Fentanyl-Patch und im Randbereich der Applikationsstelle vorgenommen, an dem zuvor die dermale Temperatur ermittelt wurde.

Der postoperative, statistisch hochsignifikante Anstieg der **Herzfrequenz** steht vermutlich im Zusammenhang mit der narkosebedingten Depression des Herz-Kreislaufsystems mit einer anschließenden Normalisierung in der Aufwachphase. Im Zeitraum von 72 h bis 92 h sowie 0 h bis 92 h ist die Herzfrequenz der Gruppe 92 schwach signifikant niedriger als die der Gruppe 72 (Tabelle 39). In diesem Zusammenhang kann von einer Opioid-induzierten Bradykardie ausgegangen werden, wie sie auch in den Untersuchungen von Schultheiss et al. (1995) und Gilberto et al. (2003) 12 h bis 48 h nach Patchapplikation mit einer Ausprägung von 60/min bis 100/min auftritt. Eine Bradykardie innerhalb dieses Rahmens (<100/min) lässt sich auch bei Betrachtung der Mittelwertsdaten aller Patienten 0 h bis 12 h und 72 h bis 92 h nach Fentanyl-Applikation mit Entfernung des Pflasters nach 72 h bei der Hälfte der Patienten nachvollziehen. Diese Beurteilung muss jedoch in Frage gestellt werden, da die Definition der Bradykardie zweifelhaft erscheint. So wird im Regelfall eine Herzfrequenz von 70/min bis 160/min je nach Größe und Alter des Hundes als physiologisch angesehen (Harmeyer, 2000;

Ware, 2003; Scharvogel, 2004). Statistisch kann keine Korrelation zwischen der Fentanyl-Serumkonzentration und der Herzfrequenz gefunden werden. Bei Betrachtung der BCS-Gruppen besteht eine statistisch schwach signifikante Interaktion in der Herzfrequenz im Untersuchungszeitraum 0 h bis 92 h (Tabelle 39). Dies könnte dadurch erklärt werden, dass dickere Tiere mit der Ausbildung eines Depots im subkutanen Fettgewebe einen länger anhaltenden Fentanyl-Serumspiegel ausbilden. Bei Betrachtung der Einzeltierdaten weisen die dickeren Tiere tendenziell eine niedrigere Fentanyl-Konzentration im Serum auf als sehr dünne Hunde, dabei erscheint die An- und Abflutzeit länger. In Folge dessen ist eine Interaktion nachvollziehbar, wenn sich die Herzfrequenz invers zur Fentanyl-Konzentration verhält. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass innerhalb dieser Untersuchung keine klinisch relevante Bradykardie auftritt.

Die einzige Auffälligkeit in der Untersuchung der **Atemfrequenz** liegt im hochsignifikanten, postoperativen Anstieg, der in ähnlichem Maß wie die Herzfrequenz verläuft und durch die Aufwachphase erklärt werden kann. Zu keinem Zeitpunkt der Untersuchung kommt es zu einer deutlich sichtbaren Atemdepression bei Vorliegen von mittleren Atemfrequenzen zwischen $18,7 \pm 8,5/\text{min}$ (0 h) und $28,3 \pm 10,5/\text{min}$ (4 h). Zum Zeitpunkt 8 h post operationem liegt die ermittelte Atemfrequenz wieder beim präoperativen Ausgangswert. Je nach Definition einer Bradypnoe kann jedoch von einer Atemdepression gesprochen werden. Gilberto et al. (2003) gebrauchen im Zusammenhang mit einer Atemfrequenz von 16/min bis 28/min den Begriff der Atemdepression, Schultheiss et al. (1995) bezüglich Atemfrequenzen von 12/min bis 30/min. Um potentielle Auswirkungen des Opioids auf den Respirationstrakt exakt zu definieren, wären regelmäßige Untersuchungen des Säure-Basen Haushaltes mittels arterieller Blutgasanalyse notwendig mit Ermittlung von pH-Wert, der CO_2 - und O_2 -Konzentrationen sowie des Bikarbonates.

Inwieweit das Vorliegen von Hecheln bei großen Hunden als pathologisches Atemmuster angesehen werden muss, ist fraglich. Innerhalb dieser Arbeit wird hechelnden Tieren keine Atemfrequenz zugeordnet, wodurch fehlende Daten erklärbar sind und die Notwendigkeit angepasster statistischer Berechnung anfällt. Auch kann zu keinem Zeitpunkt eine Abhängigkeit der Atemfrequenz von der Fentanyl-Konzentration im Serum nachvollzogen werden.

Die rektal gemessene **Körperinnentemperatur** steigt in der Aufwachphase von $35,5 \pm 1,4^\circ\text{C}$ mit Ende der Narkose auf $38,2 \pm 0,7^\circ\text{C}$ 12 h nach Beendigung der Narkose hochsignifikant an. Der Patient versucht, den operativ und anästhetisch bedingten Temperaturverlust zusätzlich zur exogen zugeführten Wärme über Mechanismen wie Muskelzittern im Dienste der

Wärmeproduktion auszugleichen. Im Gruppenvergleich 72/92 über den Zeitraum 0 h bis 92 h ist die Körpertemperatur der Gruppe 92 schwach signifikant niedriger als die der Gruppe 72 (Tabelle 39). Hier liegt der Verdacht einer Opioid-induzierten, geringgradigen Hypothermie nahe, wie sie 24 h bis 48 h nach Applikation des Patches bei Schultheiss et al. (1995), beziehungsweise während der gesamten Applikationsdauer bei Gilberto et al. (2003) auftritt. Bei Betrachtung der BCS-Gruppen liegt eine Tendenz ohne statistische Signifikanz vor, dass die dickeren Patienten eine geringere rektale Temperatur aufweisen (Abbildung 25). Es bleibt dahingestellt inwiefern diese Unterschiede der Temperatur für die Varianz der Fentanyl-Serumkurven zwischen BCS1 und BCS2 verantwortlich sein können. Die Fentanyl-Konzentration von 0 h bis 72 h und 72 h bis 92 h sind in der statistischen Auswertung jedoch unabhängig von der rektalen Temperatur, das bedeutet die Resorption des transdermalen Fentanyls beziehungsweise der Abbau des Fentanyls scheint nicht beeinträchtigt zu sein. Dies Ergebnis entspricht den Untersuchungen von Wilson et al. (2006) und Robinson et al. (1999), wobei Wilson et al. (2006) diese Aussage auf Konzentrationsunterschiede bei Temperaturen um 34,5°C versus normothermen Patienten in Narkose 24 h nach Applikation des Pflasters beziehen. Robinson et al. (1999) hingegen arbeiten mit einem ähnlichen Versuchsaufbau wie die hier vorliegende Studie. Diesbezüglich muss aber berücksichtigt werden, dass das Ausmaß der Hypothermie für die Beeinflussung der Resorption beziehungsweise der Elimination des Fentanyls entscheidend sein kann und somit durch stärkere Temperaturabsenkungen eventuell relevante Änderungen auftreten können.

Somit bedingt eine hohe Fentanyl-Serumkonzentration eine milde Hypothermie beim Hund. Die Körperinnentemperatur scheint jedoch unter Praxisbedingungen wie narkosebedingten Temperaturschwankungen keinen signifikanten Einfluss auf die resultierende Serumkonzentration des Fentanyls zu haben.

Eine Messung der **Oberflächentemperatur** und ihrer Auswirkung auf eine resultierende Fentanyl-Serumkonzentration innerhalb des Versuchsaufbaus ist in der Literatur zuvor nicht durchgeführt worden, so dass keine entsprechenden Vergleichsdaten vorliegen. Wegener und Robertson (2007) nutzen die Messung der Oberflächentemperatur lediglich zur Detektion eines potentiellen Temperaturanstieges als Nebenwirkung der Applikation von Opioiden bei der Katze. Die Körperoberflächentemperatur steigt postoperativ parallel mit der Körperinnentemperatur des Tieres hochsignifikant an. Es kann kein statistisch signifikanter Einfluss der Hauttemperatur auf die resultierende Fentanyl-Serumkonzentration nachvollzogen werden. Dies steht im Kontrast zu der Aussage von Larsen et al. (2003), die die Stärke und den Zeitverlauf des Diffusionsvorganges als abhängig von Lokalisation am

Körper, Hauttemperatur, Hautdurchblutung und Hydratationszustand beschreiben. Auch Varvel et al. (1989) schildern einen Zusammenhang der lokalen Temperatur und der resultierenden Fentanyl-Serumkonzentration. Im Vergleich der Gruppe 72 und 92 zeigt sich ein schwach signifikanter Gruppeneffekt, die Tiere der Gruppe 92 weisen von 0 h bis 92 h eine niedrigere Hauttemperatur auf (Tabelle 39). Dies könnte durch eine Hypothermie als Nebenwirkung der Opiode beim Hund hervorgerufen werden. Bei Betrachtung der BCS-Gruppen von 0 h bis 92 h besteht ein schwach signifikanter Gruppeneffekt mit dem Vorliegen einer höheren Temperatur bei dünneren Patienten (Abbildung 26, Tabelle 39). Eventuell bildet bei den dickeren Tieren das stärker ausgeprägte subkutane Fettgewebe eine Isolationsschicht, die eine niedrigere Hauttemperatur bedingt. Alternativ könnte die Hauttemperatur als Zeichen einer Hypothermie und somit einer opioiden Nebenwirkung gewertet werden und würde so auf einem länger anhaltenden Fentanyl-Level bei dickeren Tieren beruhen.

Als problematisch im Zusammenhang mit der Messung erweist sich die Tatsache, dass durch unterschiedliche Position des Tieres die dermale Temperatur beeinflusst wird. So kann ein Liegen nahe der Fliesenwand im Käfig die Temperatur niedriger, ein eingerolltes Schlafen auf der Decke höher erscheinen lassen. Zusätzlich hat die Raumtemperatur einen großen Einfluss. Ist ein Hund während der Messung sehr unruhig, freut sich und steht nicht still, so kommt es innerhalb der Messungen an einer Stelle zu großen Variationen im Ergebnis, wahrscheinlich hervorgerufen durch den wechselnden Druck der Messsonde auf die Körperoberfläche. Eine Beeinflussung der Hauttemperatur durch Manipulation wie Scheren vor Applikation, oder wiederholte Berührung im Verlauf des Messvorganges sind ebenso denkbar wie eine entzündungsbedingte Reaktion der Haut auf das Fentanyl- oder Abdeckpflaster.

Urinabsatzstörungen liegen in dieser Studie bei 34,6% der Patienten vor. Dabei sind vor allem männliche Tiere (88,9%) betroffen, nur 11,1% der Tiere mit Urinabsatzstörungen sind weiblich. Die Ursache dafür liegt wahrscheinlich in den anatomischen Unterschieden zwischen den Geschlechtern. Obwohl dieses Problem im Zusammenhang mit Opioid-Gabe zwar theoretisch bekannt ist, wird eine Dysurie nur in einem tiermedizinischen Fallbericht bezüglich eines Hundes nach epiduraler Morphin-Gabe vermutet und dokumentiert (Herperger, 1998). In einer humanmedizinischen Studie an 1336 Patienten tritt postoperativ unter Fentanyl-Analgesie bei 22% erstmalig Harnverhaltung auf, betroffen sind davon zu 62% Männer und zu 38% Frauen (Fernandes et al., 2007). Es liegt also ein ähnliches Verteilungsmuster vor wie bei der vorliegenden Untersuchung. Als Grund für das Auftreten von Harnabsatzstörungen nach Opioid-Gabe könnte eine reduzierte Blasenkontraktilität

herangezogen werden. So beschreiben Dray und Metsch (1984) eine reduzierte spontane Blasenkontraktion sowohl durch eine intrathekale Morphin-Gabe (HWS, BWS, LWS, am stärksten nach Gabe L7/S1), als auch durch s.c. oder i.v. Applikation von Morphin bei der Ratte. Diese ist durch den Einsatz von Naloxon s.c. oder intrathekal reversibel. Durch einen gesteigerten Blasendruck konnte in dem Versuchsaufbau die Auswirkung auf die Blase aufgehoben werden. Ein Erklärungsansatz dafür liegt in der gesteigerten Intensität der spinalen, sensorischen Aktivität durch die größere Blasenfüllung. Möglicherweise kann diese gehemmte Blasenmotilität auch zum antidiuretischen Phänomen beitragen, welches für Opiode beschrieben wird (Dray und Metsch, 1984). Weitere Erklärungen der Opioid-induzierten Einflüsse auf das Urogenitalsystem stellen die Auswirkungen der Opiode auf den Musculus sphincter vesicae und die Freisetzung antidiuretischen Hormons und Vasopressins dar. Zur weiteren Abklärung der opioidergen Nebenwirkungen auf den Urogenitaltrakt sind Messungen der Urinproduktion und Urinuntersuchungen (zum Beispiel spezifisches Gewicht, Harnstoff, bakteriologische Untersuchung) notwendig.

Eine Hündin dieser Studie zeigt unter Fentanyl-Behandlung **Anorexie** bis 72 h nach Applikation des Analgetikums mit einmaligem Erbrechen. Alle anderen Patienten erweisen sich bezüglich der Futteraufnahme als unauffällig, Vomitus tritt nicht auf. Mögliche Ursachen für das Auftreten einer fehlenden Futteraufnahme liegen im Vorliegen von Übelkeit bedingt durch Anästhetika, Analgetika oder anderer Medikamente wie Antibiotika. Eine Opioid-bedingte Anorexie oder Übelkeit wird innerhalb der Literatur von zwei Autoren beim Hund vermutet (Schultheiss et al., 1995; Gilberto et al., 2003). Eine weitere Erklärungsmöglichkeit ist im Zusammenhang mit fremder Umgebung und Haltungsbedingungen oder auch anderem Futter zu sehen. Vor dem Hintergrund der vorliegenden Ergebnisse kann kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Anorexie und Fentanyl gesehen werden, ein massiver Einfluss kann jedoch ausgeschlossen werden.

Innerhalb der Studie fallen bei 50% der Patienten mit Entfernung des Fentanyl-Pflasters **Veränderungen der Hautoberfläche** auf (Abbildung 28). Dabei kann kein signifikanter Zusammenhang zwischen Hautdickenzunahme und Vorliegen sichtbarer Hautreaktionen erhoben werden. Auch in der Literatur wird das Auftreten von Hautreaktionen bei 25% (Schultheiss et al., 1995) bis hin zu 88% (Egger et al., 1998) der kaninen Patienten beschrieben. Meistens beschränken sich diese Hautreaktionen auf eine lokale Dermatitis, generalisierte systemische Effekte sind jedoch auch nicht ausgeschlossen (Holdiness, 1989). Beschrieben werden die Hautveränderungen als juckende, erythematöse Plaques an der Kontaktstelle (Hulst et al., 2008). Sie werden in immunologisch, das heißt allergische, und

nicht immunologische Reaktionen auf chemische oder physikalische Faktoren eingeteilt (Cormier et al., 1995; Wolf et al., 1998). Als Ursache einer Kontaktdermatitis kommt der aktive Inhaltsstoff, die Vehikelsubstanzen oder die Adhäsionsmittel in Frage (Holdiness, 1989). Ein Beispiel, in dem der eigentliche Wirkstoff des Pflasters nicht die Ursache der Reaktionen darstellt, beschreiben Hurkmans et al. (1985) und Holdiness (1985; 1989) bei der Verwendung von Plazebopatches. Eine andere Studie zeigt die Entstehung von Juckreiz bei 5%, einem lokalen Erythem bei 2% und Urtikaria bei 1,9% der humanen Probanden, die mit einem Plazebopatch versorgt wurden, in der Gruppe mit Nicotinpatch traten in 14% Juckreiz, in 5% Rötungen, in 3,2% Urtikaria und in 1,4% lokale Ödeme auf (Stapleton et al., 1995). Das Auftreten einer allergischen Kontaktdermatitis durch den Lösungsvermittler, Hydroxypropylzellulose in Alkohol oder Mineralöl nicht aber in Wasser beschreiben Schwartz und Clendenning (1988) bei einer 35-jährigen Frau nach Applikation eines transdermalen Östradiolpflasters. Der physikalische Aspekt hervorgerufen durch die Okklusionseigenschaften der Patches ist nicht zu vernachlässigen. Es entsteht eine Akkumulation von Feuchtigkeit und damit eine gesteigerte Hydratation des Stratum corneums, die wiederum eine höhere perkutane Absorption beziehungsweise eine Reduktion der Barrierefunktion der Haut bedingt und so Hautreaktionen hervorrufen kann (Hurkmans et al., 1985). Eine deutliche Reduktion von reaktiven Hautveränderungen kann bei der Verwendung von Wasser resorbierenden Zelluloseacetat oder Hydrogelsystemen in der Produktion von Plazebopatches nachgewiesen werden (Hurkmans et al., 1985). Eine Einstufung welche dieser Ursachen beziehungsweise Kombination dieser Ursachen bei den betroffenen Hunden vorliegt ist bei dem vorliegenden Studiendesign nicht möglich. Es wären in Analogie zur Humanmedizin Untersuchungen mit verschiedenen Pflastern, Lösungsmittel oder Wirkstoffen notwendig.

Eine Studie von Perez-Perez et al. (2008) beschreibt hochgradige Hautveränderungen bei einer Frau in Form von erythematösen Plaques mit Desquamation und Bläschenbildung mit gelblichen Krusten. Diese Veränderungen scheinen den aufgetretenen Veränderungen bei einem Patienten dieser Studie zu entsprechen. Diese Hautreaktionen liegen zum Zeitpunkt der Entlassung nicht vor, sie konnten erst bei der Kontrolluntersuchung vier Wochen nach Patchentfernung festgestellt werden (Abbildung 29). Angesichts dieses zeitlichen Verlaufes ist die Frage nach der Ursache der Hautveränderung nicht eindeutig zu beantworten.

Die **Klebeeigenschaften** der Pflaster sind als potentielle Einflussfaktoren der Ausprägung sichtbarer, reaktiver Hautveränderungen zu sehen. Innerhalb dieser Studie können die Adhäsionseigenschaften der Fentanyl-Patches als gut eingestuft werden. Nur bei vier

Patienten findet unter der beschriebenen Applikationstechnik eine partielle Ablösung des Pflasters im Versuchszeitraum statt. Mitunter gestaltet sich die Entfernung des Pflasters gar problematisch und ruft Schmerzäußerungen des Patienten hervor.

Das **Nachwachsen des Felles** im Bereich lateral des Thorax findet relativ langsam statt. Meistens ist die Applikationsstelle nach 12 Wochen noch zu erahnen (Abbildung 30). Dies könnte die Compliance einiger Tierbesitzer reduzieren.

Innerhalb der eigenen Ergebnisse fällt nur bei einem Patienten eine **sedative Komponente** des Fentanyls auf. Bei dieser Hündin werden keine Fentanyl-Serumwerte ermittelt, so dass eine Korrelation von Sedation und Fentanyl-Konzentration nicht erstellt werden kann. Nach Entfernen des Pflasters fällt bei dieser Rottweilerhündin eine deutliche Steigerung der Aktivität auf. Sie zieht vermehrt an der Leine beim Spaziergang und zeigt eine deutlich lebhaftere Reaktion bei der Begegnung mit anderen Hunden. Unter Fentanyl-Behandlung erscheint sie jedoch nicht im eigentlichen Sinne sediert, vielmehr wird dieser Effekt erst im Vergleich nach Entfernen des Pflasters deutlich. In einer humanmedizinischen Studie korrelieren Fentanyl-Serumkonzentrationen >2 ng/ml mit erhöhten Sedationsscores (Gourlay et al., 1989). Im tiermedizinischen Sektor beschreiben Gilberto et al. (2003) ein Ende der sedativen Wirkkomponente erst 0 h bis 36 h nach Entfernen des Patches.

Die **hämatologische und blutchemische Untersuchung** der Patienten zu Beginn und Ende der Behandlungsdauer weist einige statistisch hochsignifikante Veränderungen auf (Tabelle 40). Die Hämatologie zeigt eine hochsignifikante Reduktion von Hämatokrit, Erythrozytenzahl und Hämoglobin sowie der Erythrozytenindices MCH und MCHC. Ursache für diese Veränderung liegt wahrscheinlich in der Hämodilution durch Infusion sowie körpereigener Anästhesie-bedingter Reaktionsmechanismen, zum Beispiel der reflektorische Einstrom interstitieller Flüssigkeit oder die renale Retention von Wasser und Natrium (Meyer, 1994). Innerhalb der Leukozyten tritt ein hochsignifikanter Anstieg der Lymphozyten und Monozyten auf. Diesbezüglich können postoperativer Stress und Resorption der operativ bedingten Hämatome als Ursache herangezogen werden (Kraft et al., 2005b). Auch die Blutchemie zeigt hochsignifikante Veränderungen im Studienverlauf. Dabei fällt ein hochsignifikanter Abfall von Harnstoff und Kreatinin auf. Diese könnten auch im Hinblick auf die Veränderungen im roten Blutbild durch Hämodilution bedingt sein. Im Zusammenhang mit chronischer (drei Wochen) Applikation von Morphin, Hydromorphon und Tramadol wird dagegen ein Ansteigen der Nierenwerte parallel zu histologischen, strukturellen Nierenveränderungen beschrieben, die im Sinne einer Nierendysfunktion gewertet werden (Atici et al., 2005; Arerangiah et al., 2007). Die leberspezifischen

Parameter weisen keine signifikanten Veränderungen auf. Auch diesbezüglich finden sich in der Literatur Hinweise auf ein leberschädigendes Potential chronischer Opioid-Therapie (Atici et al., 2005). Lediglich die alkalische Phosphatase, ein nicht Leber-spezifisches Enzym, steigt hochsignifikant an. Dies kann im Zusammenhang mit Veränderungen des Skelettsystems gesehen werden, wie sie in dieser Untersuchung im Rahmen der Operation auftreten (Kraft et al., 2005a). Innerhalb der Proteine fällt eine hochsignifikante Reduktion des Albumins auf, wahrscheinlich ebenfalls bedingt durch die Hämodilution (Kraft et al., 2005c). Zuletzt zeigen innerhalb des Elektrolythaushaltes Calcium und Chlorid ein hochsignifikantes Absinken, während das Phosphat hochsignifikant ansteigt. Die Ursache für diese Veränderung kann in der Infusionstherapie und ihren Auswirkungen auf die osmotischen Zustände (Kraft und Wirth, 2005) oder in der Operation mit Knochenbeteiligung (Kraft et al., 2005d) liegen.

5.4 Schmerzskalen

Insgesamt gilt hier der Grundsatz, dass keine Methode der Schmerzmessung als Gold Standard angesehen werden kann (Holton et al., 2001), jede weist Vor- und Nachteile auf. Grund für diese Schwierigkeit wird in der individuellen, multidimensionalen Natur der Schmerzempfindung gesehen (Morton et al., 2005).

Um die mögliche Variabilität einzuschränken, werden alle Untersuchungen bezüglich Verhalten, Lahmheit und Schmerzen ausschließlich durch einen Untersucher durchgeführt. Außerdem wird das Grundverhalten der Patienten am Tag vor der Operation beobachtet um im Folgenden die Reaktionen nach Durchführung der Operation besser einschätzen zu können. Ist der Hund sehr lebhaft, fröhlich, ruhig oder ängstlich, wie reagiert er auf den Untersucher und welche Manipulationen sind möglich.

Die Algesimetrie mit der visuellen Analogskala (VAS) gilt als subjektiv und ist mit einer großen Varianz zwischen mehreren Untersuchern behaftet (Holton et al., 2001). Auch ist ihr Einsatz beschränkt auf Personal, das bezüglich der Erkennung und Bewertung von schmerzhaften Zuständen sensibilisiert ist (Firth und Haldane, 1999). In dieser Arbeit erscheint die VAS am sensitivsten gegenüber zeitlichen Änderungen in der Schmerzhaftigkeit. Parallel zum Anstieg der Fentanyl-Serumkonzentration sinkt die mittels VAS gemessene Schmerzhaftigkeit hochsignifikant ab. Im Gruppenvergleich ab 72 h liegt bei den Tieren nach Pflasterentfernung tendenziell eine höhere Beurteilung mittels VAS vor, die nicht signifikant mit einem Abfallen der Fentanyl-Serumkonzentration in der Gruppe 72

einhergeht. Bei Einsatz der CMPS erhalten Änderungen beispielsweise des Lahmheitsgrades kein Gewicht, auch muss nicht jede klagende Lautäußerung mit Schmerz verbunden sein (Morton et al., 2005). In der vorliegenden Studie beeinflussen gerade unmittelbar nach der Operation Unruhe und Lautäußerungen, die in der Aufwachphase vieler Patienten auftreten und mit langsamer Wiedererlangung des vollen Bewusstseins und Motilität im Zusammenhang stehen, die Ergebnisse der CMPS. Zwar kann mit dem Einsatz des multimodalen Schmerzfragebogens, inklusive seiner Wertung mittels z-score kein genereller zeitlicher Effekt auf die Schmerzintensität nachgewiesen werden, allerdings weist sie als einziges Algesimetrieverfahren einen hochsignifikanten Gruppeneffekt der Gruppen 72 und 92 nach (Tabelle 39).

Insgesamt legen sämtliche verwendete Algesimetrieverfahren nahe, dass die analgetische Therapie mittels transdermalen Fentanyls ausreichend ist. Mit Ausnahme eines Patienten werden die festgelegten Schwellenwerte nicht überschritten. Für den klinischen Einsatz erscheinen diese Verfahren der Algesimetrie, besonders als komplementäre Ergänzung zu pharmakokinetischen Messungen, äußerst hilfreich.

5.5 Schlussfolgerungen

Aus den Ergebnissen dieser Studie ergeben sich für die praktische Anwendung des transdermalen Fentanyls beim Hund folgende Feststellungen.

Anhand der Untersuchungen kann eine analgetische Wirkung des transdermalen Fentanyls nachgewiesen werden, nur ein Patient erfordert den Einsatz eines zusätzlichen Analgetikums. Darüber hinaus ist die Therapie praktisch einfach durchzuführen und erfordert im Vergleich zu anderen analgetischen Behandlungen einen relativ geringeren Betreuungsaufwand. Im Zusammenhang mit orthopädischen Operationen wie der Tibia Plateau Leveling Osteotomy oder der Totalendoprothese eines Hüftgelenkes besteht jedoch der subjektive Eindruck, dass der Einsatz von nicht-steroidalen Antiphlogistika dem Opioid-Einsatz überlegen ist. Für bestimmte Risikopatienten erscheint transdermales Fentanyl allerdings als gut geeignete Alternative.

Die pharmakokinetischen Untersuchungen zeigen, dass beim Hund der Fentanyl-Serumspiegel auch noch bis mindestens 92 h nach Applikation anhält und somit deutlich länger als vom Hersteller angegeben. Der länger anhaltende Fentanyl-Serumspiegel führt auch zu einer länger anhaltenden analgetischen Wirkung, wie durch die Verwendung der

Composite Measure Pain Scale deutlich wird. Um die Länge einer wahrscheinlichen Analgesie nach Applikation eines Fentanyl-Patches näher zu definieren, sind jedoch weitere, gezielte Untersuchungen notwendig. Besonders interessant wäre dabei eine Bestimmung der maximal möglichen Applikationsdauer.

Bei Einsatz eines transdermalen Fentanyl-Patches kommt es unter klinischen Bedingungen und Dosierungen selten zu relevanten Nebenwirkungen. Hierbei stellen Harnabsatzprobleme und Hautreaktionen die vorherrschenden Komplikationen dar, die jedoch im Regelfall keiner Behandlung bedürfen.

Bislang wurden Forschungsarbeiten zum transdermalen Fentanyl beim Hund unter rein experimentellen Bedingungen durchgeführt. Zwar liefern diese Untersuchungen wichtige Daten zum Beispiel zur Pharmakokinetik unter kontrollierten Bedingungen, sie spiegeln aber nicht die hohe Variabilität im klinischen Umfeld wider und sind deshalb für den Praktiker nur von begrenzter Relevanz. Diese Untersuchung stellt die erste Arbeit bezüglich transdermalen Fentanyls beim Hund unter klinischen Bedingungen dar und schließt somit Teile der bis jetzt vorhandenen Wissenslücken. Besonders hervorzuheben ist dabei die Verbindung von pharmakokinetischen Daten mit Verhaltensbeobachtungen im klinischen Umfeld. Im Zusammenhang mit dem Auftreten der starken individuellen Variationen können kaum Rückschlüsse für den praktischen Einsatz gezogen werden. Die Untersuchungen legen aber nahe, dass zahlreiche Einflussfaktoren wie zum Beispiel Temperatur, Body Condition Score, Alter oder Rasse einen starken Einfluss auf die resultierende Fentanyl-Serumkonzentration haben können. In zukünftigen Untersuchungen gilt es diese Faktoren systematisch zu überprüfen, um die Behandlung individuell optimieren zu können.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Die Studie untersucht im klinischen Umfeld den Einsatz transdermaler Fentanyl-Pflaster zur postoperativen Analgesie beim Hund nach Durchführung invasiver, orthopädischer Operationen (Tibia Plateau Leveling Osteotomy oder Totalendoprothese des Hüftgelenkes). Pharmakokinetische Daten werden mit Verhaltensbeobachtungen zur Spezifizierung der analgetischen Effektivität verbunden. Der Einfluss der Applikationsdauer, der Körperkonstitution und verschiedener Hauteigenschaften auf die Fentanyl-Serumkonzentration wird untersucht. Besonderes Augenmerk liegt weiterhin auf der Detektion von potentiell auftretenden klinisch relevanten Nebenwirkungen.

Die Untersuchung schließt 28 Patienten mit einem Körpergewicht von 20 kg bis 45 kg ein, die in der Klinik für Kleintiere der Justus-Liebig-Universität Gießen einer der oben genannten Operationen unterzogen werden. Die Patientengruppe ist bezüglich Rasse, Geschlecht, Alter und Körperkonstitution inhomogen und spiegelt so die klinische Situation wider. Jedem der 28 Probanden wird am Ende der Operation ein Fentanyl-Pflaster in der Dosis $2,66 \pm 0,18 \mu\text{g/kg/h}$ auf den lateralen Thorax appliziert. Die Patienten werden randomisiert in zwei Gruppen aufgeteilt. Bei der ersten Gruppe verbleibt das Pflaster 72 h (Gruppe 72), bei der zweiten Gruppe 92 h auf der Haut (Gruppe 92). Im Untersuchungszeitraum erfolgen 4, 8, 12, 20, 24, 48, 72, 76, 80, 84 und 92 Stunden nach Applikation des Pflasters Kontrollen von Herzfrequenz, Atemfrequenz, rektaler und dermaler Temperatur sowie der Futteraufnahme, des Urinabsatzes, der Lahmheit und der Schmerzhaftigkeit. Die Algesimetrie erfolgt mittels visueller Analogskala und Composite Measure Pain Scale. Die Hauttemperatur wird mit einem Infrarotthermometer um das Pflaster herum gemessen. Zu Beginn und Ende des Untersuchungszeitraumes wird die Körpermasse erhoben und die Hautdicke mittels Ultraschall und Schieblehre ermittelt. Darüber hinaus findet eine Dokumentation des Auftretens von Hautreaktionen nach Entfernen des Pflasters statt. Schließlich wird für 12 Patienten mittels Gaschromatographie und Massenspektrometrie eine Bestimmung der Fentanyl-Serumkonzentration über den gesamten Untersuchungszeitraum durchgeführt.

Die Bestimmung der Fentanyl-Serumkonzentration deckt sehr starke individuelle Unterschiede auf. Die erste messbare Konzentration von $0,22 \pm 0,39 \text{ ng/ml}$ tritt zum Zeitpunkt $21,7 \pm 20,9 \text{ h}$ auf. Die maximale Konzentration von $0,83 \pm 0,58 \text{ ng/ml}$ liegt nach $66,7 \pm 18,1 \text{ h}$ vor

und korreliert signifikant mit der applizierten Dosis. Die Steady State Konzentration beträgt $0,49 \pm 0,27$ ng/ml von 12 h bis 92 h bei ausgeprägten individuellen Unterschieden.

Die Gruppe der Patienten, bei denen das Pflaster 92 h belassen wird, hat von 72 h bis 92 h eine unverändert hohe Fentanyl-Serumkonzentration, während die der Gruppe 72 nach Ende der Therapie deutlich absinkt. Entsprechend ist auch die Area Under the Curve der Gruppe 92 ab 72 h signifikant höher als die der Gruppe 72. Der höhere Fentanyl-Spiegel resultiert auch in einer signifikant geringeren Schmerzhaftigkeit. Die Herzfrequenz sowie die Körperinnen- und Hauttemperatur sind bei der Gruppe 92 signifikant niedriger als bei der Gruppe 72 und stellen Opioid-typische Nebenwirkungen beim Hund dar.

Die Patienten werden entsprechend ihrer Körperkonstitution zwei Gruppen zugeordnet. Im Zeitbereich von 0 h bis 72 h wird der Einfluss der Körperkonstitution auf die Fentanyl-Serumkonzentration und weitere Parameter untersucht. Bei dicken Patienten steigt die Fentanyl-Serumkonzentration tendenziell später an und erreicht niedrigere Werte. Dabei weist die Hauttemperatur bei dicken Tieren signifikant niedrigere Werte als bei dünnen Tieren auf.

Nebenwirkungen treten im Verlauf des Untersuchungszeitraumes nur in geringgradiger Ausprägung ohne klinische Relevanz auf und betreffen hauptsächlich ein Absinken von Temperatur und Herzfrequenz. Eine auffällige, in der Tiermedizin bislang kaum beschriebene Nebenwirkung liegt im Auftreten von Urinabsatzstörungen bei 34,61% der Patienten mit einer Geschlechterverteilung von 88,9% männlicher und 11,1% weiblicher Patienten. Auffällig ist des Weiteren bei 50% der Patienten das Auftreten reaktiver Hautveränderungen nach Entfernung des Fentanyl-Pflasters. Diese reichen von gering- bis hochgradig und können Teile oder die gesamte Applikationsfläche betreffen. Bei der Untersuchung der Haut tritt zudem eine signifikante Dickenzunahme im Verlauf des Untersuchungszeitraumes bei Verwendung beider Messmethoden auf.

Transdermales Fentanyl erweist sich in dieser Studie als potentes postoperatives Analgetikum. Bei einer Steady State Konzentrationen von 0,22 ng/ml bis 1,1 ng/ml kann mit Hilfe der Verhaltensbeobachtungen kein Übertreten der kritischen Schmerzschwelle festgestellt werden. Lediglich ein Patient, bei dem keine Fentanyl-Serumkonzentration vorliegt, erfordert die Gabe eines zusätzlichen Analgetikums. Die Studie zeigt hohe individuelle Unterschiede in der gemessenen Fentanyl-Serumkonzentration, wobei

verschiedene Faktoren wie die Körperkonstitution für diese Unterschiede verantwortlich sein können. Die variable Fentanyl-Konzentration korreliert dabei jedoch nicht mit der beobachteten Schmerzhaftigkeit.

Die pharmakokinetischen Untersuchungen weisen auf eine längere Wirkdauer des transdermalen Fentanyls über 72 h hinaus hin. Daher ergeht die Empfehlung für den praktischen Gebrauch von Fentanyl-Pflastern, diese über die vom Hersteller für den humanen Gebrauch angegebenen Applikationszeit von 72 h am Patienten zu belassen. Im Anbetracht der Variabilität wird die Notwendigkeit einer regelmäßigen klinischen Kontrolle bezogen auf analgetische Effektivität und Nebenwirkungen der Fentanyl-behandelten Patienten ausgesprochen.

7. SUMMARY

The aim of this clinical study is to examine the postoperative analgesic effect of fentanyl patches as well as potential side effects in dogs undergoing major orthopedic surgery (Tibia Plateau Leveling Osteotomy, Total Hip Arthroplasty). Pharmacokinetic data are acquired over the whole study period and are related to behavioural observations. Furthermore, the influence of application time, body condition, and skin properties on the fentanyl concentration is studied. Potential side effects of transdermal fentanyl are considered.

An inhomogeneous group of 28 dogs with a body weight between 20 kg and 45 kg is subjected to the study. Both sexes and different breeds are included. Transdermal fentanyl patches with a dosage of $2,66 \pm 0,18 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ are stuck onto the skin of the lateral thorax in all patients at the end of surgery. Patients are randomly assigned to two groups: the fentanyl patch of group 72 is removed 72 h after application, whereas the patch of group 92 remains to the skin until 92 h. Heart rate, respiration rate, rectal, and dermal temperature as well as food intake, urination and lameness are documented 4, 8, 12, 20, 24, 48, 72, 76, 80, 84 and 92 hours after patch application. Algesimetry is performed respectively by using the Visual Analog Scale and the Composite Measure Pain Scale. Furthermore the ambient temperature of the skin around the patch is measured by an infrared ear thermometer. At the beginning and end of the study body weight and skin thickness of the patients is measured as well as the presence/absence of skin reactions after patch removal is documented. Fentanyl serumconcentrations is measured by gas chromatography and mass spectrometry in 12 dogs.

Marked individual differences of the fentanyl serumconcentration among patients are detected. The first detectable concentration of $0,22 \pm 0,39 \text{ ng}/\text{ml}$ occurs at $21,7 \pm 20,9 \text{ h}$. The peak concentration of $0,83 \pm 0,58 \text{ ng}/\text{ml}$ is reached after $66,7 \pm 18,1 \text{ h}$ and is significantly correlated to the applied dosage. The Steady State is individually reached between 12 h and 92 h at concentrations of $0,49 \pm 0,27 \text{ ng}/\text{ml}$.

Fentanyl concentration of group 92 remains largely constant between 72 h and 92 h. In contrast, fentanyl concentration of group 72 declines markedly after patch removal. Concordantly, the Area Under the Curve of group 92 after 72 h is significantly higher than in group 72, which results in significant lower pain. Heart rate, rectal temperature, and dermal

temperature are significantly lower in group 92 and seen as typical opioid-related side effects in dogs.

Patients are assigned to two body condition groups. For the time interval between 0 h and 72 h after patch application, the influence of the body condition on fentanyl concentration and other parameters is examined. Fat dogs reach lower and delayed fentanyl serum concentrations than slim dogs. Beyond that they show significantly lower dermal temperatures than slim dogs.

We only detect slight side effects of transdermal fentanyl, for example minor changes in temperature and heart rate without clinical relevance. Urinary dysfunction occurs in 34,6% of patients (88,9% male, 11,1% female). Mild to severe skin reactions on parts or the total area of the application site appear in 50% of the patients. Furthermore, skin thickness increases significantly during the study period and is demonstrated by using two different methods (ultrasonography and calliper).

In this study we show that transdermal administered fentanyl is a potent postoperative analgesic agent. With Steady State concentrations of 0,22 ng/ml to 1,1 ng/ml the critical analgesic threshold is not exceeded. Only one patient needs rescue analgesia. However, the analgesic status of this patient could not be backed up by pharmacokinetic measurements. This study highlights marked individual differences regarding the fentanyl concentration. Various factors like the body condition might contribute to these differences. However, the variable concentration is not reflected in the behavioural pain assessments.

Pharmacokinetic analysis indicates a prolonged (>72 h) analgesic efficacy of transdermal fentanyl. Therefore we recommend a longer application time of fentanyl patch than usually suggested in men (72 h). Considering the high interindividual variability, we want to point out the need for continuous clinical control for effects and side effects in patients.

8. LITERATURVERZEICHNIS

- Altenburger R. (1998): Transdermale Hormonapplikationssysteme: Untersuchungen zu Transportmechanismus und Hautmetabolismus. Dissertation. Philipps-Universität Marburg, Marburg/Lahn.
- Andrews M.T. (2004): Genes controlling the metabolic switch in hibernating mammals. *Biochemical Society Transactions* 32, 1021-1024.
- Antonijevic I., Mousa S., Schäfer M., Stein C. (1995): Perineural defect and peripheral opioid analgesia in inflammation. *The Journal of Neuroscience* 15, 165-172.
- Arerangaiah R., Chalasani N., Udager A., Weber M.L., Manivel J.C., Griffin R.J., Song C.W., Gupta K. (2007): Opioids induce renal abnormalities in tumor-bearing mice. *Nephron Experimental Nephrology* 105, 80-89.
- Arndt J.O., Mikat M., Parasher C. (1984): Fentanyl's analgesic, respiratory, and cardiovascular actions in relation to dose and plasma concentration in unanesthetized dogs. *The Journal of Anesthesiology* 61, 355-361.
- Ashburn M.A., Ogden L.L., Zhang J., Love G., Basta S.V. (2003): The pharmacokinetics of transdermal fentanyl delivered with and without controlled heat. *The Journal of Pain* 4, 291-297.
- Atici S., Cinel I., Cinel L., Doruk N., Eskandari G., Oral U. (2005): Liver and kidney toxicity in chronic use of opioids: an experimental long term treatment model. *Journal of Biosciences* 30, 245-252.
- Bartholomäus J. (2002): Situationsgerechte Verabreichung von Analgetika Moderne Darreichungsformen für Opioide. *Pharmazie in unserer Zeit* 31, 74-81.
- Bartok R.E., Craft R.M. (1997): Sex differences in opioid antinociception. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 282, 769-778.
- Beckman A.I., Lladós-Eckman C. (1985): Antagonism of brain opioid peptide action reduces hibernation bout duration. *Brain Research* 328, 201-205.
- Bläsing J., Herz A., Reinhold K., Zieglgänsberger S. (1973): Development of physical dependence on morphine in respect to time and dosage and quantification of the precipitated withdrawal syndrome in rats. *Psychopharmacologia* 33, 133-139.

- Bloms-Funke P., Gillen C., Schuettler A.J., Wnendt S. (2000): Agonistic effects of the opioid buprenorphine on the nociceptin/ OFQ receptor. *Peptides* 21, 1141-1146.
- Blunk J.A., Schmelz M., Zeck S., Skov P., Likar R., Koppert W. (2004): Opioid-induced mast cell activation and vascular responses is not mediated by μ -opioid receptors: an in vivo microdialysis study in human skin. *Anesthesia and Analgesia* 98, 364-370.
- Boothe N., Rankin A. (1954): Evaluation of meperidine hydrochloride in the cat. *Veterinary Medicine* 49, 249-252.
- Borlongan C.V., Wang Y., Su T.-P. (2004): Delta opioid peptide (D-Ala 2, D-Leu 5) enkephalin: linking hibernation and neuroprotection. *Frontiers in Bioscience* 9, 3392-3398.
- Bower S., Hull J. (1982): Comparative pharmacokinetics of fentanyl and alfentanil. *British Journal of Anaesthesia* 54, 871-877.
- Brunnberg L. (1999): *Lahmheitsdiagnostik beim Hund*, 1st Edition, Parey.
- Buschmann H., Sundermann B., Maul C. (2002): Alte und neue μ - Opiode μ -selektive Opiode ohne Morphinanstruktur. *Pharmazie in unserer Zeit* 31, 44-50.
- Calis K.A., Kohler D.R., Corso D.M. (1992): Transdermally administered fentanyl for pain management. *The Journal of Clinical Pharmacology* 11, 22-36.
- Carr D.B., Bergland R., Hamilton A., Blume H., Kasting N., Arnold M., Martin J.B., Rosenblatt M. (1982): Endotoxin-stimulated opioid peptide secretion: two secretory pools and feedback control in vivo. *Science* 217, 845-848.
- Carroll G.L., Hooper R.N., Boothe D.M., Hartsfield S.M., Randoll L.A. (1999): Pharmacokinetics of fentanyl after intravenous and transdermal administration in goats. *American Journal of Veterinary Research* 60, 986-991.
- Célèrier E., Rivat C., Jun Y., Laulin J.-P., Larcher A., Reynier P., Simonnet G. (2000): Long-lasting hyperalgesia induced by Fentanyl in rats. *Anesthesiology* 92, 465-472.
- Chien S., Oeltgen P.R., Diana J.N., Shi X., Nilekani S.P., Salley R.K. (1991): Two day preservation of major organs with autoperfusion and hibernation induction trigger. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 102, 224-234.
- Christoph T., Buschmann H. (2002): Zwei komplexe Wirkprinzipien in einer Struktur Gemischte Opiode Agonist/Antagonisten und partielle Agonisten. *Pharmazie in unserer Zeit* 31, 40-43.

- Cichewicz D.L., Welch S.P., Smith F.L. (2005): Enhancement of transdermal fentanyl and buprenorphine antinociception by transdermal Δ^9 -tetrahydrocannabinol. *European Journal of Pharmacology* 525, 74-82.
- Clark J.A., Liu L., Price M., Hersh B., Edelson M., Pasternak G.W. (1989): Kappa opiate receptor multiplicity: evidence for two U50,488-sensitive kappa 1 subtypes and a novel kappa 3 subtype. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 251, 461-468.
- Clark W.G., Cumby H.R. (1978): Hyperthermic responses to central and peripheral injections of morphine sulphate in the cat. *British Journal of Pharmacology* 63, 65-71.
- Consuelo I.D.D., Falson F., Guy R.H., Jacques Y. (2007): Ex vivo evaluation of bioadhesive films for buccal delivery of fentanyl. *Journal of Controlled Release* 122, 135-140.
- Cormier M., Amkraut A., Ledger P.W. (1995): Reduction or prevention of skin irritation or sensitization during transdermal administration of an irritating or sensitizing drug. Patent US: 5,451,407, 63,176 (ALZA Corporation, Palo Alto, Calif).
- Cromwell T.H., Stevens W.C., Eger E.I., Shakespeare T.F., Halsey M.J., Bahlman S.H., Fourcade H.E. (1971): The cardiovascular effects of compound 496 (Forane) during spontaneous ventilation and CO₂ challenge in man. *Anesthesiology* 35, 17-25.
- Cruet J.C., Dapoigny M., Ajmi S., Larpent J.L., Ferrier C., Bommelaer G. (1989): Effects of buprenorphine on motor activity of the sphincter of oddi in man. *European Journal of Clinical Pharmacology* 36, 203-204.
- Daniel H., Vohwinkel M., Rehner G. (1990): Effect of casein and β -casomorphins on gastrointestinal motility in rats. *The Journal of Nutrition* 120, 252-257.
- Daniel R.K., Williams H.B. (1973): The free transfer of skin flaps by microvascular anastomoses. *Plastic and Reconstructive Surgery* 52, 16-31.
- Dauderer M. (1998): *Klinische Toxikologie*, 98/2, 125. Ergänzungs-Lieferung, Hüthig Jehle Rehm, 1-5.
- Dausmann K.H., Glos J., Ganzhorn J.U., Heldmaier G. (2004): Hibernation in a tropical primate. *Nature* 429, 825-826.
- Davidson C.D., Pettifer G.R., Henry J.D., (2004): Plasma fentanyl concentrations and analgesic effects during full or partial exposure to transdermal fentanyl patches in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 224, 700-705.

- Derendorf H., Gramatté T., Schäfer H.G. (2002): Pharmakokinetik Einführung in die Theorie und Relevanz für die Arzneimitteltherapie, 2nd Edition. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart
- Diana A., Preziosi R., Guglielmini C., Degliesposti P., Pietra M., Cipone M. (2004): High-frequency ultrasonography of the skin of clinically normal dogs. American Journal of Veterinary Research 65, 1625-1630.
- Diehl M., Fischer T.: Pharmakokinetik mathematisch erfasst. <http://www.iwr.uni-heidelberg.de/~agblock/TEACHING/2003ss/BIO2/PROJEKTE/Pharmakokinetik>, letzter Zugriff 15.09.2009.
- Dixon W.J. (1993): BMDP Statistical Software Manual, Vol 1 and 2. University of California Press, Berkley, Los Angeles, London
- Drach M.C.S.V. (2008): Warum halten wir keinen Winterschlaf? Süddeutsche Zeitung 23.04.2009
- Dray A., Metsch R. (1984): Inhibition of urinary bladder contractions by spinal action of morphine and other opioids. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 231, 254-260.
- Dum J.E., Herz A. (1981): In vivo receptor binding of the opiate partial agonist, buprenorphine, correlated with its agonistic and antagonistic actions. British Journal of Anaesthesia 74, 627-633.
- Duthie D.J.R., Rowbotham D.J., Wyld R., Henderson P.D., Nimmo W.S. (1988): Plasma fentanyl concentrations during transdermal delivery of fentanyl to surgical patients. British Journal of Anaesthesia 60, 614-618.
- Eberspächer E., Stanley S.D., Rezende M., Steffey E.P. (2008): Pharmacokinetics and tolerance of transdermal fentanyl administration in foals. Veterinary Anaesthesia and Analgesia 35, 249-255.
- Egger C.M., Duke T., Archer J., Cribb P.H. (1998): Comparison of plasma fentanyl concentrations by using three transdermal fentanyl patch sizes in dogs. Veterinary Surgery 27, 159-166.
- Egger C.M., Glerum L.E., Allen S.W., Haag K.M. (2003): Plasma fentanyl concentrations in awake cats and cats undergoing anesthesia and ovariohysterectomy using transdermal administration. Veterinary Anaesthesia and Analgesia 30, 229-236.
- Egger C.M., Glerum L.E., Haag K.M., Rohrbach B.W. (2007): Efficacy and cost-effectiveness of transdermal fentanyl patches for the relief of post-operative pain in dogs after anterior cruciate ligament and pelvic limb repair. Veterinary Anaesthesia and Analgesia 34, 200-208.

- Elitsur Y., Luk G.D. (1991): Beta-Casomorphin (BCM) and human colonic lamina propria lymphocyte proliferation. *Clinical and Experimental Immunology* 85, 493-497.
- EMA. Anhang I: Verzeichnis der Bezeichnungen, Darreichungsform, Stärken, Art der Anwendung der Arzneimittel, der Antragsteller, der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen in den Mitgliedstaaten, http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/referral/fentanyl-ratiopharm-tts/fentanyl_ratiopharm_tts_annex, letzter Zugriff 20.01.2010.
- EMA. Anhang II: Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung der EMA für die Änderung der Zusammenfassung(en) der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage, http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/referral/fentanyl-ratiopharm-tts/fentanyl_ratiopharm_tts_annex, letzter Zugriff 20.01.2010.
- Engert M., Tacke S. (2008): Der Einsatz von Opioiden bei Hund und Katze. *Veterinärspiegel* 3, 136-142.
- Erhardt W., Henke J. (2004): Anästhesie bei Tieren mit physiologischen oder pathophysiologischen Besonderheiten- Patienten mit eingeschränkter respiratorischer Funktion. In: *Anästhesie & Analgesie beim Klein- und Heimtier sowie bei Vögeln, Reptilien, Amphibien und Fischen*, Erhardt W, Henke J, Haberstroh J, eds. (Schattauer), 454-466.
- Erhardt W., Henke J., Kroker R. (2004a): Pharmaka im Rahmen der Anästhesie und der perioperativen Schmerzlinderung- Allgemeinanästhetika. In: *Anästhesie & Analgesie beim Klein- und Heimtier sowie bei Vögeln, Reptilien, Amphibien und Fischen*, Erhardt W, Henke J, Haberstroh J, eds. (Schattauer), 16-87.
- Erhardt W., Henke J., Kroker R. (2004b): Pharmaka im Rahmen der Anästhesie und perioperativen Schmerzlinderung- Pharmaka zur perioperativen Schmerzlinderung. In: *Anästhesie & Analgesie beim Klein- und Heimtier sowie bei Vögeln, Reptilien, Amphibien und Fischen*, Erhardt W, Henke J, Haberstroh J, eds. (Schattauer), 117-131.
- Fernandes M.D.C.B.D.C., Costa V.V.D., Saraiva R.Â. (2007): Postoperative urinary retention: evaluation of patients using opioids analgesic. *Revista Latino-Americana de Enfermagem* 15, 318-322.
- Firth A.M., Haldane S.L. (1999): Development of a scale to evaluate postoperative pain in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 214, 651-659.
- Foldvari M. (2000): Non-invasive administration of drugs through the skin: challenges in delivery system design. *Pharmaceutical Science & Technology Today* 3, 417-425.

- Foley P.L., Henderson A.L., Bissonette E.A., Wimer G.R., Feldman S.H. (2001): Evaluation of fentanyl transdermal patches in rabbits: blood concentrations and physiologic response. *Comparative Medicine* 51, 239-244.
- Fornage B.D. (1995): High-frequency sonography of the skin. *European Journal of Ultrasound* 2, 173-182.
- Franks J.N., Boothe H.W., Lathroptaylor, Geller S., Carroll G.L., Cracas V., Boothe D.M. (2000): Evaluation of transdermal fentanyl patches for analgesia in cats undergoing onychectomy. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 217, 1013-1020.
- Friderichs E., Straßburger W. (2002): Vom Schlüssel-Schloss-Modell zur molekularbiologischen Charakterisierung Opiatrezeptoren. *Pharmazie in unserer Zeit* 31, 32-39.
- Gear R.W., Gordon N.C., Heller P.H., Paul S., Miaskowski C., Levine J.D. (1996a): Gender differences in analgesic response to kappa-opioid pentazocine. *Neuroscience Letters* 205, 207-209.
- Gear R.W., Miakowski C., Gordon N.C., Paul S.M., Heller P.H., Levine J.D. (1996b): Kappa-opioids produce significantly greater analgesia in women than in men. *Nature Medicine* 2, 1248-1250.
- Gellasch K.L., Kruse-Elliott K.T., Osmond C.S., Shih A.N.C., Bjorling D.E. (2002): Comparison of transdermal administration of fentanyl versus intramuscular administration of butorphanol for analgesia after onychectomy in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 220, 1020-1024.
- Gilberto D.B., Motzel S.L., Das S.R. (2003): Postoperative pain management using fentanyl patches in dogs. *Contemporary Topics in Laboratory Animal Science* 42, 21-26.
- Glerum L.E., Egger C.M., Allen S.W., Haag M. (2001): Analgesic effect of the transdermal fentanyl patch during and after feline ovariohysterectomy. *Veterinary Surgery* 30, 351-358.
- Gourlay G.K., Kowalski S.R., Plummer J.L., Cherry D.A., Gaukroger P., Cousins M.J. (1989): The transdermal administration of fentanyl treatment of postoperative pain: pharmacokinetics and pharmacodynamic effects. *Pain* 37, 193-202.
- Gourlay G.K., Kowalski S.R., Plummer J.L., Cousins M.J., Armstrong P.J. (1988): Fentanyl blood concentration-analgesic response relationship in the treatment of postoperative pain. *Anesthesia and Analgesia* 67, 329-337.

- Grubb T.L., Gold J.R., Schlipf J.W., Craig A.M., Walker K.C., Riebold T.W. (2005): Assessment of serum concentrations and sedative effects of fentanyl after transdermal administration at three dosages in healthy llamas. *American Journal of Veterinary Research* 66, 907-909.
- Hammond R., Christie M., Nicholson A. (2008): Opioid analgesics. In: *Small Animal Clinical Pharmacology*, Maddison JE, Page SW, Church DB, eds. (Saunders Elsevier), 309-329.
- Hardie E.M., Kyles A.E. (1998): Pain management in the small animal patient. In: *Current techniques in small animal surgery*, Bojrab MJ, ed. (Williams & Wilkins Co), 3-17.
- Harmeyer J. (2000): Herz. In: *Physiologie der Haustiere*, Engelhardt Wv, Breves G, eds. (Enke), pp. 136-170.
- Harvey-Clark C.J., Gillespie K., Riggs K.W. (2000): Transdermal fentanyl compared with parenteral buprenorphine in post-surgical pain in swine: a case study. *Laboratory Animals* 34, 386-398.
- Hellyer P.W. (1997): Management of acute and surgical pain. *Seminars in Veterinary Medicine & Surgery (Small Animals)* 12, 106-114.
- Herperger L.J. (1998): Postoperative urinary retention in a dog following morphine with bupivacaine epidural analgesia. *The Canadian Veterinary Journal* 39, 650-652.
- Hess R., Stiebler G., Herz A. (1972): Pharmacokinetics of fentanyl in man and the rabbit. *European Journal of Clinical Pharmacology* 4, 137-141.
- Hielm-Björkman A., Tulamo R.-M., Salonen H., Raekallio M. (2009a): Evaluating complementary therapies for canine osteoarthritis- part I: green-lipped mussel (*Perna canaliculus*). In *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 365-373.
- Hielm-Björkman A., Tulamo R.-M., Salonen H., Raekallio M. (2009b): Evaluating complementary therapies for canine osteoarthritis- part II: a homeopathic combination preparation (Zeel®). In *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 465-471.
- Hoffmann K., Stücker M., Dirschka T., Görtz S., El-Gammal S., Dirting K., Hoffmann A., Altmeyer P. (1994): Twenty MHz B-scan sonography for visualization and skin thickness measurement of human skin. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology* 3, 302-313.
- Hofmeister E.H., Egger C.M. (2004): Transdermal fentanyl patches in small animals. *Journal of the American Animal Hospital Association* 40, 468-478.

- Hofmeister E.H., Herrington J.L., Mazzaferro E.M. (2006): Opioid dysphoria in three dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 16, 44-49.
- Holdcroft A. (2009): Sex and gender differences in pain. In: *Proceedings of the 10th World Congress of Veterinary Anaesthesia*, Glasgow, United Kingdom, 77-78.
- Holdiness M.R. (1989): A review of contact dermatitis associated with transdermal therapeutic systems. *Contact Dermatitis* 20, 3-9.
- Holley F.O., Steenis C.V. (1988): Postoperative analgesia with fentanyl: pharmacokinetics and pharmacodynamics of constant rate i.v. and transdermal delivery. *British Journal of Anaesthesia* 60, 608-613.
- Holton L., Reid J., Scott E.M., Pawson P., Nolan A. (2001): Development of a behaviour-based scale to measure acute pain in dogs. *The Veterinary Record* 148, 525-531.
- Holton L.L., Scott E.M., Nolan A.M., Reid J., Welsh E., Flaherty D. (1998): Comparison of three methods used for assessment of pain in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 212, 61-66.
- Hulst K.V.D., Amer E.P., Jacobs C., Dewulf V., Baeck M., Vallverdu R.M.P., Gimenez-Arnau A., Tennstedt D., Gossens A. (2008): Allergic contact dermatitis from transdermal buprenorphine. *Contact Dermatitis* 59, 366-369.
- Hurkmans J.F.G.M., Boddé H.E., Driel L.M.J.V., Doorne H.V., Junginger H.E. (1985): Skin irritation caused by transdermal drug delivery systems during long-term (5 days) application. *British Journal of Dermatology* 112, 461-467.
- Ilkiw J.E., Pascoe P.J., Fisher L.D. (1997): Effect of alfentanil on the minimum alveolar concentration of isoflurane in cats. *American Journal of Veterinary Research* 58, 1274-1279.
- Illes P., Jurna I., Kaefer V., Resch K. (2001): Analgetika und Antiphlogistika Schmerzbekämpfung und antirheumatische Therapie. In: *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, Forth W, Henschler D, Rummel W, Förstermann U, Starke K, eds. (Urban Fischer), 201-225.
- Ingvast-Larsson C., Holgersson A., Bondesson U., Lagerstedt A.-S., Olsson K. (2010): Clinical pharmacology of methadone in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 37, 48-56.
- Inoue K., Samodelov L.F., Arndt J.O. (1980): Fentanyl activates a particular population of vagal efferents which are cardioinhibitory. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 312, 57-61.

- Kasson B.G., George R. (1984): Endocrine influence on the actions of morphine: iv. effects of sex and strain. *Life Science* 34, 1627-1634.
- Kojda G. (2007): Allgemeine und klinische Pharmakologie häufig verwendeter oral verfügbarer Opioider Bedeutung der Unterschiede für die ambulante Schmerztherapie Teil 1. *Fortbildungstelegramm Pharmazie* 1, 1-16.
- Koren G., Barker C., Goresky G., Bohn D., Kent G., Klein J., Macleod S.M., Biggar W.D. (1987): The influence of hypothermia on the disposition of fentanyl-human and animal studies. *European Journal of Clinical Pharmacology* 32, 373-376.
- Kraft W., Dürr U.M., Bostedt H., Heinritzi K., Fürll M. (2005a): Leber. In: *Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin*, Kraft W, Dürr UM, eds. (Schattauer), 145-167.
- Kraft W., Dürr U.M., Fürll M., Bostedt H., Heinritzi K. (2005b): Hämatologie. In: *Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin*, Kraft W, Dürr UM, eds. (Schattauer), 49-86.
- Kraft W., Dürr U.M., Fürll M., Bostedt H., Heinritzi K. (2005c): Serum-Protein. In: *Klinische Labordiagnostik in der Kleintiermedizin*, Kraft W, Dürr UM, eds. (Schattauer), 284-292.
- Kraft W., Fürll M., Bostedt H., Heinritzi K. (2005d): Skelettmuskulatur, Knochen, Kalzium-, Phosphor-, Magnesiumstoffwechsel. In: *Klinische Labordiagnostik in der Kleintiermedizin*, Kraft W, Dürr UM, eds. (Schattauer), 263-271.
- Kraft W., Wirth W. (2005): Elektrolyte und Säure-Basen-Haushalt. In: *Klinische Labordiagnostik in der Kleintiermedizin*, Kraft W, Dürr UM, eds. (Schattauer), 272-280.
- Kramer M. (1999): Möglichkeiten und Grenzen zur Darstellung physiologischer und pathologischer Prozesse im Bereich der Muskulatur, der Sehnen und der Gelenke des Hundes. Habilitation. Justus-Liebig-Universität Gießen, Gießen.
- Kress H.G., Laage D.V.D., Hoerauf K.H., Nolte T., Heiskanen T., Petersen R., Ludorff L., Sabatowski R., Krenn H., Rosland J.H., Saedder E.A., Jensen N.-H. (2008): A randomized, open, parallel group, multicenter trial to investigate analgesic efficacy and safety of a new transdermal fentanyl patch compared to standard opioid treatment in cancer pain. *Journal of Pain and Symptom Management* 36, 268-279.
- Krotscheck U., Boothe D.M., Boothe H.W. (2004): Evaluation of a transdermal morphine and fentanyl pluronic lecithin organogel administration in dogs. *Veterinary Therapeutics* 5, 202-211.
- Kuhlen F.-J. (2002): Zwischen "Strafe Gottes" und "göttlichem Werk" Historisches zum Thema Schmerz und Schmerztherapie. *Pharmazie in unserer Zeit* 31, 13-22.

- Kyles A.E., Hardie E.M., Hansen B.D., Papich M.G. (1998): Comparison of transdermal fentanyl and intramuscular oxymorphone on post-operative behaviour after ovariohysterectomy in dogs. *Research in Veterinary Science* 65, 245-251.
- Kyles A.E., Papich M.G., Hardie E.M. (1996): Disposition of transdermally administered fentanyl in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 57, 715-719.
- Lafuente M.P., Franch J., Durall I., Diaz-Bertrana M.C., Márquez R.M. (2005): Comparison between meloxicam and transdermally administered fentanyl for treatment of postoperative pain in dogs undergoing osteotomy of the tibia and fibula and placement of a uniplanar external distraction device. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 227, 1768-1774.
- Lamont L.A., Matthews K.A. (2007): Opioids, nonsteroidal anti- inflammatories and analgesic adjuvants. In: Lumb and Jones´Veterinary Anesthesia and Analgesia, Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA, eds. (Blackwell), 241-272.
- Larsen R.H., Nielsen F., Sørensen J.A., Nielsen J.B. (2003): Dermal penetration of fentanyl: inter- and intraindividual variations. *Pharmacology & Toxicology* 93, 244-248.
- Lascelles D., Waterman A. (1997): Analgesia in cats. *Companion Animal Practice*, 203-213.
- Laurent A., Mistretta F., Bottiglioli D., Dahel K., Goujon C., Nicolas J.F., Hennino A., Laurent P.E. (2007): Echographic measurement of skin thickness in adults by high frequency ultrasound to assess the appropriate microneedle length for intradermal delivery of vaccines. *Vaccine* 25, 6423-6430.
- Leander J.D. (1983): Further study of kappa opioids on increased urination. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 227, 35-41.
- Lee D.D., Papich M.G., Hardie E.M. (2000): Comparison of pharmacokinetics of fentanyl after intravenous and transdermal administration in cats. *American Journal of Veterinary Research* 61, 672-677.
- Lerche P., Muir W. (2008): Analgesia. In: *Small Animal Anesthesia and Analgesia*, Carroll GL, ed. (Blackwell), 123-142
- Liappas I.A., Dimopoulos N.P., Mellos E., Gitsa O.E., Liappas A.I., Rabavilas A.D. (2004): Oral transmucosal abuse of transdermal fentanyl. *Journal of Psycho pharmacology* 18, 277-280.
- Lipl F., Schusdziarra V., Allescher H.D. (2001): Effect of endomorphin on somatostatin secretion in the isolated perfused rat stomach. *Neuropeptides* 35, 303-309.

- Little A.A., Krotschek U., Boothe D.M., Erb H.N. (2008): Pharmacokinetics of buccal mucosal administration of fentanyl in a carboxymethylcellulose gel compared with i.v. administration in dogs. *Veterinary Therapeutics* 9, 201-211.
- Lundeen G., Manohar M., Parks C. (1983): Systemic distribution of blood flow in swine while awake and during 1,0 and 1,5 MAC isoflurane anesthesia with or without 50% nitrous oxide. *Anesthesia and Analgesia* 62, 499-512.
- Maddison J.E., Page S.W. (2008): Adverse drug reactions. In: *Small Animal Clinical Pharmacology*, Maddison JE, Page SW, Church DB, eds. (Saunders Elsevier), 41-58.
- Malavasi L.M., Augustsson H., Jensen-Waern M., Nyman G. (2005): The effect of transdermal delivery of fentanyl on activity in growing pigs. *Acta Veterinaria Scandinavia* 46(3), 149-157.
- Marks S.L., Taboada J. (2003): Transdermal therapeutics. *Journal of the American Animal Hospital Association* 39, 19-21.
- Martin T.L., Woodall K.L., Mclellan B.A. (2006): Fentanyl-related death in Ontario, Canada: Toxicological findings and circumstances of death in 112 cases (2002-2004). *Journal of Analytical Toxicology* 30, 603-610.
- Mason D.J., Lowe J., Welch S.P. (1999): Cannabinoid modulation of dynorphin A: correlation to cannabinoid-induced antinociception. *European Journal of Pharmacology* 378, 237-248.
- Mastrocinque S., Fantoni D.T. (2003): A comparison of preoperative tramadol and morphine for the control of early postoperative pain in canine ovariohysterectomy. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 30, 220-228.
- Mattia A., Farmer S.C., Takemori A.E., Sultana M., Portoghese P.S., Mosberg H.I., Bowen W.D., Porreca F. (1992): Spinal opioid delta antinociception in the mouse: mediation by a 5'-NTII-sensitive delta receptor subtype. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 260, 518-525.
- Maxwell L.K., Thomasy S.M., Slovis N., Kollias-Baker C. (2003): Pharmacokinetics of fentanyl following intravenous and transdermal administration in horses. *Equine Veterinary Journal* 35, 484-490.
- Meisel H., Fitzgerald R.J. (2000): Opioid peptides encrypted in intact milk protein sequences. *British Journal of Nutrition* 84, 27-31.

- Meyer U. (1994): Über den Verlauf des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushaltes während der Routineoperation beim Hund sowie den Einfluß von Narkoseverfahren und intravenöser Flüssigkeitszufuhr. Dissertation. Justus-Liebig-Universität Gießen, Gießen.
- Michiels M., Hendriks R., Heykants J. (1977): A sensitive radioimmunoassay for fentanyl. Plasma level in dogs and man. *European Journal of Clinical Pharmacology* 12, 153-158.
- Mills P.C., Cross S.E. (2007): Regional differences in transdermal penetration of fentanyl through equine skin. *Research in Veterinary Science* 82, 252-256
- Mills P.C., Cross S.E. (2006): Transdermal drug delivery: Basic principles for the veterinarian. *The Veterinary Journal* 172, 218-233.
- Mills P.C., Magnusson B.M., Cross S.E. (2004): Investigation of in vitro transdermal absorption of fentanyl from patches placed on skin samples obtained from various anatomic regions of dogs. *American Journal of Veterinary Research* 65, 1697-1700.
- Monteiro-Riviere N.A., Bristol D.G., Manning T.O., Rogers R.A., Riviere J.E. (1990): Interspecies and interregional analysis of comparative histologic thickness and laser-doppler blood flow measurements at five cutaneous sites in nine species. *The Journal of Investigative Dermatology* 95, 582-586.
- Moore P.G., Quail A.W., Cottee D.B.F., Mcilveen S.A., White S.W. (2000): Effect of fentanyl on baroreflex control of circumflex coronary conductance. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 27, 1028-1033.
- Morton C.M., Reid J., Scott M., Holton L.L., Nolan A.M. (2005): Application of a scaling model to establish and validate an interval level pain scale for assessment of acute pain in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 66, 2154-2166.
- Möstl E., Palme R. (2002): Hormones as indicators of stress. *Domestic Animal Endocrinology* 23, 67-74.
- Murphy M.R., Hug C.C., MacClain D.A. (1983): Dose-independent pharmacokinetics of fentanyl. *Anesthesiology* 59, 537-540.
- Murphy M.R., Olsen W.A., Hug C.C. (1979): Pharmacokinetic of 3H-fentanyl in the dog anesthetized with enflurane. *Anesthesiology* 50, 13-19.
- Niedfeldt R.L., Robertson S.A. (2006): Postanesthetic hyperthermia in cats: a retrospective comparison between hydromorphone and buprenorphine. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 33, 381-389.

- Nolan A.M. (2000): Pharmacology of analgesic drugs. In: Pain management in animals, Flecknell P, Waterman-Pearson A, eds. (WB Saunders Co), 21-52.
- Nouveau-Richard S., Monot M., Bastien P., Lacharrière O.D. (2004): In vivo epidermal thickness measurement: ultrasound vs. confocal imaging. *Skin Research and Technology* 10, 136-140.
- Nuwayser E.S. (1989): Method of transdermal drug delivery. Patent US: 4,834,978, 153,147 (BIOTEK, Inc, Woburn, Mass).
- Oeltgen P.R., Nilekani S.P., Nuchols P.A., Spurrier W.A., Su T.-P. (1988): Further studies on opioids and hibernation: delta opioid receptor ligand selectively induced hibernation in summer-active ground squirrels. *Life Science* 43, 1565-1574.
- Orsini J.A., Moate P.J., Kuersten K., Soma L.R., Boston R.C. (2006): Pharmacokinetics of fentanyl delivered transdermally in healthy adult horses-variability among horses and its clinical implications. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 29, 539-546.
- Page S.W., Maddison J.E. (2008): Principles of clinical pharmacology. In: *Small Animal Clinical Pharmacology*, Maddison JE, Page SW, Church DB, eds. (Saunders Elsevier), 19-20.
- Pascoe P.J., Ilkiw J.E., Fisher L.D. (1997): Cardiovascular effects of equipotent isoflurane and alfentanil/ isoflurane minimum alveolar concentration in multiple cats. *American Journal of Veterinary Research* 58, 1267-1273.
- Pasternak G.W., Cotzias G.C., Slosn-Kettering (1981): Opiate, enkephalin and endorphin analgesia. *Neurology* 31, 1311.
- Perez-Perez L., Cabanillas M., Loureiro M., Fernandez-Redondo V., Labandeira J., Toribio J. (2008): Allergic contact dermatitis due to transdermal buprenorphine. *Contact Dermatitis* 58, 310-312.
- Pettifer G.R., Hosgood G. (2003): The effect of rectal temperature on perianesthetic serum concentrations of transdermally administered fentanyl in cats anesthetized with isoflurane. *American Journal of Veterinary Research* 64, 1557-1561.
- Pettifer G.R., Hosgood G. (2004): The effect of inhalant anesthetic and body temperature on perianesthetic serum concentrations of transdermally administered fentanyl in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 31, 109-120.
- Plevry B.J. (1991): Opioid receptors and their ligands: natural and unnatural. *British Journal of Anaesthesia* 66, 370-380.

- Plumb D.C. (2005): Plumb's Veterinary Drug Handbook, 5th Edition. Blackwell Publishing Professional, Ames, Iowa
- Posner L.P., Gleed R.D., Erb H.N., Ludders J.W. (2007): Post-anesthetic hyperthermia in cats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 34, 40-47.
- Posner L.P., Pavuk A.A., Rokshar J.L., Carter J.E., Levine J.F. (2010): Effects of opioids and anesthetic drugs on body temperature in cats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 37, 35-43.
- Reeves M.D., Ginifer C.J. (2002): Fatal intravenous misuse of transdermal fentanyl. *Medical Journal of Australia* 177, 552-553.
- Riviere J.E. (2009): Principles of Pharmacology 2. Absorption, distribution, metabolism and elimination. In: *Veterinary Pharmacology & Therapeutics*, Riviere JE, Papich MG, eds. (Wiley-Blackwell)
- Riviere J.E., Papich M.G. (2001): Potential and problems of developing transdermal patches for veterinary applications. *Advanced Drug Delivery Reviews* 50, 175-203.
- Robertson S.A., Taylor P.M., Sear J.W. (2003): Systemic uptake of buprenorphine by cats after oral mucosal administration. *Veterinary Record* 152, 675-678.
- Robertson S.A., Taylor P.M., Sear J.W., Keuhnel G. (2005): Relationship between plasma concentrations and analgesia after intravenous fentanyl and disposition after other routes of administration in cats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 28, 87-93.
- Robinson T.M., Kruse-Elliott K.T., Markel M.D., Pluhar G.E., Massa K., Bjorling D.E. (1999): A comparison of transdermal fentanyl versus epidural morphine for analgesia in dogs undergoing major orthopedic surgery. *Journal of the American Animal Hospital Association* 35, 95-100.
- Rodrigues A.R.A., Duarte I.D.G. (2000): The peripheral antinociceptive effect induced by morphine is associated with ATP sensitive K⁺ channels. *British Journal of Pharmacology* 129, 110-114.
- Sakaguchi M., Koseki M., Wakamatsu M., Matsumura E. (2003): Effects of β -casomorphin-5 on passive avoidance response in mice. *Bioscience Biotechnology & Biochemistry* 67, 2501-2504.
- Scharvogel S. (2004): Chirurgische Propädeutik- klinischer Untersuchungsgang. In: *Kompendium der allgemeinen Veterinärchirurgie*, Kramer M, ed. (Schlütersche), 16-20.

- Scherk-Nixon M. (1996): A study of the use of a transdermal fentanyl patch in cats. *Journal of the American Animal Hospital Association* 32, 19-24.
- Schmelz M., Petersen L.J. (2001): Neurogenic Inflammation in Human and Rodent Skin. *News in Physiological Science* 16, 33-37.
- Schultheiss P.J., Morse B.C., Baker W.H. (1995): Evaluation of a transdermal fentanyl system in the dog. *Contemporary Topics in Laboratory Animal Science* 34, 75-81.
- Schwartz B.K., Clendenning W.E. (1988): Allergic contact dermatitis from hydroxypropyl cellulose in a transdermal estradiol patch. *Contact Dermatitis*, 106-107.
- Selley D.E., Breivogel C.S., Childers S.R. (1993): Modification of G protein-coupled functions by low-pH pretreatment of membranes from NG 108-15 cells: Increase in opioid agonist efficacy by decreased inactivation of G proteins. *Molecular Pharmacology* 44, 731-741.
- Sessler D.I. (2000): Perioperative heat balance. *Anesthesiology* 92, 578-596.
- Sessler D.I., Moayeri A., Stoen R. (1990): Thermoregulatory vasoconstriction decreases cutaneous heat loss. *Anesthesiology* 73, 656-660.
- Sgherza A.L., Axen K., Fain R., Hoffman R.S., Dunbar C.C., Haas F. (2002): Effect of naloxone on perceived exertion and exercise capacity during maximal cycle ergometry. *Journal of Applied Physiology* 93, 2023-2028.
- Slappendel R., Weber E.W.G., Benraad B., Limbeek J.V., Dirksen R. (2000): Itching after intrathecal morphine. Incidence and treatment. *European Journal of Anaesthesiology* 17, 616-621.
- Slingsby L.S., Waterman-Pearson A.E. (1998): Comparison of pethidine, buprenorphine, and ketoprofen for postoperative analgesia after ovariohysterectomy in the cat. *The Veterinary Record* 143, 185-189.
- Smith J.D., Allen S.W., Quand J.E., Tackett R.L. (1996): Indicators of postoperative pain in cats and correlation with clinical criteria. *American Journal of Veterinary Research* 57, 1674-1678.
- Stanley T.H. (2000): Anesthesia for the 21st century. In: *Boston University Medical Campus Proceedings* 13, Boston, United States of America, 7-10.
- Stapleton J.A., Russell M.A.H., Feyerabend C., Wiseman S.M., Gustavsson G., Sawe U., Wiseman D. (1995): Dose effects and predictors of outcome in a randomized trial of transdermal nicotine patches in general practice. *Addiction* 90, 31-42.

- Staritz M., Portella T., Manns M., Büschenfelde K.-H.M.Z. (1986): Effect of modern analgesic drugs (Tramadol, pentazocin, and buprenorphine) on the bile duct sphincter in man. *Gut* 27, 567-569.
- Stefano G.B., Hartmut A., Bilfinger T.V., Magazine H.I., Liu Y., Caseres F., Goligorsky M.S. (1995): Presence of the μ_3 opiate receptor in endothelial cells. *The Journal of Radiological Chemistry* 270, 30290-30293.
- Stein C., Lang L.J. (2009): Peripheral mechanisms of opioid analgesia. *Current Opinion in Pharmacology* 9, 3-8.
- Stevens W.C., Cromwell T.H., Halsey M.J., Eger E.I., Shakespeare T.F., Bahlman S.H. (1971): The cardiovascular effects of a new inhalation anesthetic, forane, in human volunteers at constant arterial carbon dioxide tension. *Anesthesiology* 35, 8-16.
- Straßburger W., Friderichs E. (2002): Opioidpeptide Ironman, Muttermilch und Krötenhaut. *Pharmazie in unserer Zeit* 31, 52-58.
- Streisand J.B., Zhang J., Niu S., Mcjames S., Natte R., Pace N.L. (1995): Buccal absorption of fentanyl is pH-dependent in dogs. *Anesthesiology* 82, 795-764.
- Tacke S. (2003): Möglichkeiten und Grenzen der klinischen Algesimetrie unter besonderer Berücksichtigung der präemptiven und postoperativen Schmerztherapie beim Hund. *Habilitation. Justus-Liebig-Universität Gießen, Gießen.*
- Tamura Y., Shintani M., Nakamura A., Monden M., Shiomi H. (2005): Phase-specific central regulatory systems of hibernation in Syrian hamsters. *Brain Research* 1045, 88-96.
- Tan H.S., Pfister W.R. (1999): Pressure-sensitive adhesives for transdermal drug delivery systems. *Pharmaceutical Science & Technology Today* 2, 60-69.
- Taylor P.M., Robertson S.A. (2004): Pain management in cats-past, present and future. Part 1. The cat is unique. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 6, 313-320.
- Teske J., Weller J.-P., Larsch K., Tröger H.D., Karst M. (2007): Fatal outcome in a child after ingestion of a transdermal fentanyl patch. *International Journal of Legal Medicine* 121, 147-151.
- Thomasy S.M., Slovis N., Maxwell L.K., Kollias-Baker C. (2004): Transdermal Fentanyl combined with nonsteroidal anti-inflammatory drugs for analgesia in horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 18, 550-554.

- Thompson J.P., Bower S., Liddle A.M., Rowbotham D.J. (1998): Perioperative pharmacokinetics of transdermal fentanyl in elderly and young adult patients. *British Journal of Anaesthesia* 81, 152-154.
- Thornton S., Smith F.L. (1997): Characterization of neonatal rat fentanyl tolerance and dependence. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 281, 514-521.
- Tsao L.-I., Ladenheim B., Andrews A.M., Chiueh C.C., Cadet J.L., Su T.-P. (1998): Delta opioid peptide (D-Ala 2, D-Leu 5) enkephalin blocks the long-term loss of dopamine transporters induced by multiple administrations of methamphetamine: Involvement of opioid receptors and reactive oxygen species. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 287, 322-331.
- Valverde O., Noble F., Beslot F., Dauge V., Fournié-Zaluski M.-C., Roques B.P. (2001): Δ^9 -tetrahydrocannabinol releases and facilitates the effects of endogenous enkephalins: reduction in morphine withdrawal syndrome without change in rewarding effect. *European Journal of Neuroscience* 13, 1816-1824.
- Varvel J.R., Shafer S.L., Hwang S.S., Coen P.A., Stanski D.R. (1989): Absorption characteristics of transdermally administered fentanyl. *Anesthesiology* 70, 928-934.
- Venkatraman S., Gale R. (1998): Skin adhesives and skin adhesion 1. Transdermal drug delivery systems. *Biomaterials* 19, 1119-1136.
- Ware W.A. (2003): Cardiovascular system disorders-diagnostic tests for the cardiovascular system. In: *Small Animal Internal Medicine*, Nelson RW, Couto CG, eds. (Mosby), 12-50.
- Wegener K., Franklin R.P., Long M.T., Robertson S.A. (2002): How to use transdermal patches for analgesia in horses. In: *Proceedings of the 48th American Association of Equine Practitioners Annual Convention*, Orlando, United States of America, 291-294.
- Wegener K., Robertson S.A. (2007): Dose-related thermal antinociceptive effects of intravenous hydromorphone in cats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 34, 132-138.
- Weiland L., Croubels S., Baert K., Polis I., Backer P.D., Gasthuys F. (2006): Pharmacokinetics of a Lidocain Patch 5% in Dogs. *Journal of Veterinary Medicine Series A* 53, 34-39.
- Welch J.A., Wohl J.S., Wright J.C. (2002): Evaluation of postoperative respiratory function by serial blood gas analysis in dogs treated with transdermal fentanyl. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 12, 81-87.

- Welch S.P., Eads M. (1999): Synergistic interactions of endogenous opioids and cannabinoid systems. *Brain Research* 848, 183-190.
- Welters I. (2003): Opiode und Immunsuppression- klinische Relevanz? *Anaesthesist* 52, 442-452.
- Werszczyńska-Siemiatkowska U., Nebendahl K., Pohl U., Otto J., Groene H.-J., Wilms H., Lankisch P.G. (1987): Influence of buprenorphine an acute pancreatitis. *Research in Experimental Medicine* 187, 211-216.
- Wilkinson A.C., Thomas M.L., Morse B.C. (2001): Evaluation of a transdermal fentanyl system in yucatan miniature pigs. *Contemporary Topics in Laboratory Animal Science* 40, 12-16.
- Williams A.C., Barry B.W. (2004): Penetration enhancers. *Advanced Drug Delivery Reviews* 56, 603-618.
- Wilson D., Pettifer G.R., Hosgood G. (2006): Effect of transdermally administered fentanyl on minimum alveolar concentration of isoflurane in normothermic and hypothermic dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 228, 1042-1046.
- Wolf R., Tüzün B., Tüzün Y. (1998): Adverse skin reactons to the nicotine transdermal system. *Clinics in Dermatology* 16, 617-623.
- Yackey M., Ilkiw J.E., Pascoe P.J., Tripp L.D. (2004): Effect of transdermally administered fentanyl on the minimum alveolar concentration of isoflurane in cats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 31, 183-189.
- Zaki P.A., Bilsky E.J., Vanderah T.W., Lai J., Evans C.J., Porreca F. (1996): Opioid receptor types and subtypes: the δ receptor as a model. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 36, 379-401.
- Zöllner C., Schäfer M. (2008): Opiode in der Anästhesie. *Anaesthesist* 57, 729-742.

9. ANHANG

Tabelle 41: Dicke des Stratum corneum und der Epidermis von Hund und Katze unter Verwendung von Gefrierschnitten (Monteiro-Riviere et al., 1990)

Tierart	Stratum corneum [μm]	Epidermis [μm]
Hund	9,42 \pm 1,46 - 15,09 \pm 1,83	13,75 \pm 0,94 - 18,53 \pm 3,68
Katze	7,88 \pm 0,89 - 11,49 \pm 2,73	8,80 \pm 0,6 - 11,58 \pm 2,33

Tabelle 42: Dicke des Stratum corneums und der Epidermis von Hund und Katze unter Verwendung von Paraffinschnitten (Monteiro-Riviere et al., 1990)

Tierart	Stratum corneum [μm]	Epidermis [μm]
Hund	5,41 \pm 0,31 – 8,61 \pm 1,92	20,00 \pm 3,58 - 28,69 \pm 6,88
Katze	3,94 \pm 0,44 – 5,87 \pm 0,65	12,74 \pm 1,03 - 23,36 \pm 10,17

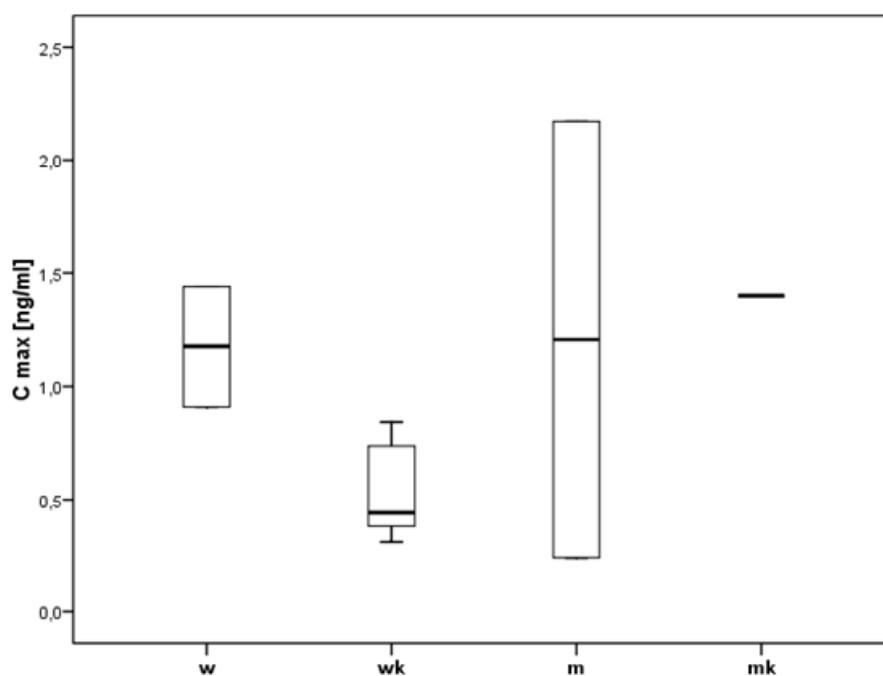


Abbildung 31: Maximale Fentanyl-Serumkonzentration (C_{max}) von Hündinnen (w), kastrierten Hündinnen (wk), Rüden (m) und kastrierten Rüden (mk)

Tabelle 43: Zeitlicher Verlauf der Fentanyl-Serumkonzentration (ng/ml)

Messzeitpunkt [h]	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Streuung
0	0	*	*	*	*
4	0,06	0,061	0,04	0,27	0,23
8	0,07	0,086	0,04	0,36	0,32
12	0,07	0,633	0,04	0,24	0,20
20	0,15	0,111	0,04	0,40	0,36
24	0,23	0,252	0,04	0,96	0,92
48	0,26	0,237	0,04	0,92	0,88
72	0,62	0,628	0,04	2,17	1,11
76	0,56	0,413	0,04	1,40	1,30
80	0,45	0,339	0,04	1,097	1,06
84	0,45	0,334	0,04	1,01	0,97
92	0,34	0,274	0,04	0,83	0,79
96	0,35	0,290	0,04	0,78	0,74

Abbildung 32: Zusammengesetzter Schmerzfragebogen (CMPS)

Übersetzung der Glasgow scale for assessing pain inklusive Begriffserläuterungen (Holton et al. 2001) und Bewertung mittels z-score (Morton et al. 2005)

1. Verhalten und Reaktion des Tieres bei Annäherung des Untersuchers ohne Öffnen der Boxtür:

Die Körperhaltung erscheint:	Steif und starr Gekrümmt, angespannt/verkrampft Nichts von beidem
Das Tier erscheint:	unruhig bequem/behaglich
Lautäußerungen in Form von:	jammern/wimmern stöhnen schreien keine der aufgeführten Möglichkeiten
Aufmerksamkeit Wunde:	Kauen Lecken, darauf gucken, schubbern/kratzen ignoriert die Wunde

2. Öffnen der Boxtür, Ansprechen und Anlocken des Patienten, dabei Achten auf Reaktion und Verhalten des Tieres.

Der Patient wirkt:	Aggressiv Bedrückt/ niedergeschlagen Desinteressiert Nervös, ängstlich, beunruhigt/angespannt Gleichgültig Zufrieden Glücklich und am Springen
--------------------	--

3. Anregen des Patienten zum Aufstehen und Gehen

Dabei erscheint der Patient:	Steif, mühsam Langsam/verzögert aufstehen/hinsetzen Lahmheit Keine der aufgeführten Möglichkeiten Nicht durchgeführt
------------------------------	--

4. Reaktion des Patienten auf Berührung und sanften Druck um die Operationswunde

Der Patient reagiert mit:	Schreien Wegziehen der schmerzhaften Region Schnappen Knurren und Verbergen der Wunde Keiner der aufgeführten Möglichkeiten
---------------------------	---

Begriffserläuterungen zur CMPS

Körperhaltung:

- Steif/starr: Das Tier liegt auf der Seite die Beine ganz oder teilweise ausgestreckt in einer starren Position.
- Gekrümmt: Im Stehen fällt eine konvexe Rückensilhouette mit aufgezogenem Abdomen auf oder eine konkave Rückensilhouette bei der Schultern und Vorderbeine tiefer zu stehen kommen als die Hüften.
- Angespannt/Verkrampft: Anzeichen von Angst, Bewegungslosigkeit oder Anspannung der Muskulatur bei beliebiger Körperhaltung.
- Normal: Der Patient befindet sich in einer beliebigen Körperhaltung bei entspannter Muskulatur.

Aktivität:

- Unruhig: Häufige Veränderung der Körperhaltung, zum Beispiel Kreislaufen, Auf- und Abgehen, Veränderung der Position von Körperteilen, aufgeregt.
- Behaglich: Tier ruht und ist entspannt, kein Vermeiden bestimmter Körperhaltungen und keine abnorme Körperhaltung ersichtlich. Es erscheint ausgeglichen, behält seine Körperhaltung bei, erscheint bequem.

Lautäußerung:

- Jammern: Steigerung eines wimmernden Geräusches, laut und mit offenem Maul.
- Wimmern: oft leise, kurz andauernd, hoher Ton, Maul ist dabei geschlossen.
- Stöhnen: gedämpftes, tiefes Stöhnen oder tiefes Brummen, periodisch auftretend.
- Schreien: Tier stößt kontinuierlich hohe Geräusche aus, dabei ist das Maul weit offen; eine Ablenkung des Patienten ist nicht möglich.

Aufmerksamkeit gegenüber der Wunde:

- Kauen: Tier manipuliert mit Maul und Zähnen an der Wunde, zieht Fäden.
- Lecken: Tier streicht mit der Zunge über die Wunde.
- Darauf gucken: Tier dreht den Kopf in Richtung der Wunde.
- Schubbern/Kratzen: Tier kratzt mit der Pfote über die Wunde oder reibt diese am Boden, der Boxwand oder ähnliches.
- Ignorieren: Tier beachtet die Wunde nicht.

Stimmung:

- Aggressiv: Offenes Maul, Lefzen hochgezogen und Zähne zeigend, knurren, Zähne fletschen, schnappen, bellen.
- Bedrückt: Träge, matt, keine Reaktion auf den Betrachter, nur widerstrebende Interaktion mit Betrachter.
- Desinteressiert: Kann nicht ermuntert werden mit dem Schwanz zu wedeln oder mit dem Betrachter zu interagieren.
- Nervös: Augen sind kontinuierlich in Bewegung, häufige Positionsänderung von Kopf und Körper, angespannt, zum Sprung bereit.
- Ängstlich: Besorgter/beunruhigter Gesichtsausdruck, weit aufgerissene Augen, deren Weißes sichtbar ist, Stirn in Falten gelegt.
- Beunruhigt: in die Ecke gekauert/geduckt, Kopf und Körper schützend.
- Ruhig: Tier sitzt oder liegt still ohne Geräusche zu machen, schaut auf Ansprechen zum Menschen, reagiert aber sonst nicht.
- Gleichgültig: Keine Reaktion auf Umwelt und Betrachter.
- Zufrieden: Nimmt an der Umgebung teil, Interaktion mit Betrachter, munter, aufmerksam.
- Glücklich: Schwanz wedeln, Herumspringen in der Box, oft glückliches und aufgeregtes Bellen.

Mobilität:

- Steif: klammer Gang, langsames Aufstehen/Hinsetzen, widerwilliges Bewegen.
- Langsam Aufstehen/Hinsetzen: Langsamer beim Aufstehen oder Hinsetzen, aber nicht steif in Bewegung.
- Widerwillig Aufstehen/Hinsetzen: braucht gutes Zureden und Ermunterung zum Aufstehen oder Hinsetzen.
- Lahmheit: Unregelmäßiger Gang, ungleiche Gewichtsverteilung auf die vier Beine beim Laufen.
- Normal: Aufstehen und Hinlegen ohne Abweichung von der Norm.

Reaktion auf Berührung:

- Schreien: kurze Geräuschreaktion mit Schauen auf die Wunde und offenem Maul.
- Wegziehen: Schmerzhafter Region wird schnell vom Stimulus weggezogen, entweder schon vor Berührung oder währenddessen.
- Schnappen: Versuch den Betrachter vor oder während der Berührung zu beißen.
- Knurren: Tiefes, lang anhaltendes Warngeräusch vor oder während Berührung.

Verbergen: Tier zieht die schmerzhafte Region vom Stimulus weg, spannt die lokale Muskulatur an um sich zu schützen.

Keine: Keine Reaktion bei Druck um die Wundregion.

Wertung der CMPS mittels z-score

Kategorie	Verhalten	z-score	Gewichtung z score	Gewichtung numerisch
Stimmung	Aggressiv	0,68	1,22	4
	Deprimiert	1,37	1,56	6
	Desinteressiert	0,77	1,26	5
	Nervös/ängstlich	0,51	1,13	3
	Ruhig	0,00	0,87	2
	Zufrieden	-1,58	0,08	1
	Glücklich	-1,74	0,00	0
Körperhaltung	Steiff/starr	0,85	1,2	2
	Angespannt	0,7	1,13	1
	Normal	-1,55	0,00	0
Aktivität	Unruhig	1,16	1,17	1
	Bequem/behaglich	-1,16	0,00	0
Lautäußerung	Jammern/Wimmern	-0,09	0,83	1
	Stöhnen	0,09	0,92	2
	Schreien	1,74	1,75	3
	Keine	-1,74	0,00	0
Manipulation Wunde	Kauen	1,24	1,4	2
	Lecken/Kratzen	0,31	0,94	1
	Ignorieren	-1,55	0,00	0
Mobilität	Steif/mühsam	0,58	1,17	2
	Langsam aufstehen	-0,01	0,87	1
	Lahm	1,17	1,46	3
	Normal	-1,74	0,00	0
Reaktion auf Berührung	Schreien	0,86	1,37	3
	Wegziehen	-0,25	0,81	1
	Schnappen	0,89	1,38	4
	Knurren/Verbergen	0,36	1,12	2
	Keine	-1,86	0,00	0

10. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1: Wirkungsmuster des Opioid-Agonisten, des partiellen Agonisten, des Agonist-Antagonisten und des Antagonisten.....	17
Abb. 2: Opioid-bedingte Veränderungen am Auge	28
Abb. 3: Strukturformel des Fentanyls	31
Abb. 4: Sonographisches Bild des Hautaufbaus eines Hundes, Längsschnitt	37
Abb. 5: Schematischer Aufbau des Reservoir- und Matrixpatches	39
Abb. 6: Fick'sches Gesetz.....	44
Abb. 7: Transportwege durch das Stratum corneum.....	45
Abb. 8: Literaturdaten zum zeitlichen Verlauf der Fentanyl-Serumkonzentration bei der Katze	65
Abb. 9: Literaturdaten zum zeitlichen Verlauf der Fentanyl-Serumkonzentration beim Hund....	67
Abb. 10: Formel zur Berechnung der Körperoberfläche	79
Abb. 11: Body Condition Scoring Chart.....	79
Abb. 12: Applikation des transdermalen Fentanyl-Pflasters	81
Abb. 13: Verwendete Visuelle Analogskala	85
Abb. 14: Formel zur Berechnung der Area Under the Curve $_{0-92h}$	90
Abb. 15: Formel zur Berechnung der Area Under the Curve $_{92-\infty}$	91
Abb. 16: Formel zur Berechnung der Eliminationshalbwertzeit	91
Abb. 17: Schematische Darstellung der Fentanyl-Serumkonzentration über die Zeit	92
Abb. 18: Formel zur Berechnung der Clearance.....	92
Abb. 19: Zeitlicher Verlauf der Fentanyl-Serumkonzentration (Mittelwert)	96
Abb. 20: Individueller zeitlicher Verlauf der Fentanyl-Serumkonzentration	97
Abb. 21: Zeitlicher Verlauf der Fentanyl-Serumkonzentration im Gruppenvergleich 72/92.102	
Abb. 22: Area Under the Curve $_{72-\infty}$ im Gruppenvergleich 72/92.....	103

Abb. 23: Area Under the Curve $_{92-\infty}$ im Gruppenvergleich 72/92	103
Abb. 24: Zeitlicher Verlauf der Fentanyl-Serumkonzentration im Gruppenvergleich BCS1/2...	106
Abb. 25: Zeitlicher Verlauf der rektalen Temperatur im Gruppenvergleich BCS1/2.....	107
Abb. 26: Zeitlicher Verlauf der Hauttemperatur im Gruppenvergleich BCS 1/2	108
Abb. 27: Maximale Fentanyl-Serumkonzentration in Abhängigkeit von der applizierten Fentanyl-Dosis.....	111
Abb. 28: Hautveränderungen unmittelbar nach Entfernung des Fentanyl-Pflasters	114
Abb. 29: Hautveränderungen vier beziehungsweise 12 Wochen nach Entfernung des Fentanyl-Pflasters	114
Abb. 30: Nachwachsen des Fells fünf beziehungsweise 12 Wochen nach Entfernung des Fentanyl-Pflasters	115
Abb. 31: Maximale Fentanyl-Serumkonzentration von Hündinnen, kastrierten Hündinnen, Rüden und kastrierten Rüden	162
Abb. 32: Zusammengesetzter Schmerzfragebogen	164 ff.

11. TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 1: Pharmakokinetische Daten nach intravenöser Fentanyl-Applikation beim Hund.....	33
Tab. 2: Pharmakokinetische Daten nach intravenöser Fentanyl-Applikation bei der Katze ...	34
Tab. 3: Pharmakokinetische Daten für die Applikation transdermalen Lidocains nach Präparation der Applikationsstelle mittels Scheren oder Enthaaren	40
Tab. 4: Auftreten von Hautveränderungen nach transdermaler Fentanyl-Gabe	42
Tab. 5: Dosierungsempfehlung für den veterinärmedizinischen Einsatz transdermalen Fentanyls	43
Tab. 6: Abhängigkeit der Pharmakokinetik intravenösen Fentanyls beim Schwein von der Körpertemperatur	46
Tab. 7: Einfluss der Körperregion auf die Fentanyl-Resorption beim Hund.....	48
Tab. 8: Einfluss der Fentanyl-Dosis auf verschiedene pharmakokinetische Variablen bei Hunden einer Gewichtsklasse	51
Tab. 9: Zeitpunkt der ersten messbaren Fentanyl-Serumkonzentration beim Hund.....	52
Tab. 10: Zeitpunkt der ersten messbaren Fentanyl-Serumkonzentration bei der Katze	52
Tab. 11: Zeitraum und Konzentration der Steady State Phase beim Hund.....	53
Tab. 12: Zeitraum und Konzentration der Steady State Phase bei der Katze	54
Tab. 13: Area Under the Curve bei der Katze.....	55
Tab. 14: Zeitpunkt und Konzentration der maximalen Fentanyl-Serumkonzentration beim Hund.....	55
Tab. 15: Zeitpunkt und Konzentration der maximalen Fentanyl-Serumkonzentration bei der Katze	56
Tab. 16: Delivery Rate bei der Katze.....	57
Tab. 17: Eliminationshalbwertszeit beim Hund	58
Tab. 18: Eliminationshalbwertszeit bei der Katze.....	59
Tab. 19: Zeit und Konzentration der analgetischen Wirkung beim Hund	60
Tab. 20: Temperaturabhängigkeit der Area Under the Curve von Hund und Katze	63
Tab. 21: Literaturübersicht zum Einsatz von transdermalem Fentanyl bei der Katze.....	64

Tab. 22: Literaturübersicht zum Einsatz von transdermalem Fentanyl beim Hund.....	66
Tab. 23: Konzentration und Zeitpunkt maximaler Fentanyl-Serumkonzentration beim Schwein	68
Tab. 24: Einfluss von Scheren und Enthaaren auf pharmakokinetische Kenndaten beim Kaninchen.....	69
Tab. 25: Einfluss verschiedener Fentanyl-Dosierungen auf die Pharmakokinetik beim Lama	70
Tab. 26: Literaturübersicht der Pharmakokinetik transdermalen Fentanyls beim Pferd.....	72
Tab. 27: Einfluss der Fentanyl-Applikationsform auf pharmakokinetische Variablen bei der Ziege	73
Tab. 28: Eingeleitete Blutwerte, ihre Abkürzungen und Einheiten.....	78
Tab. 29: Dosierung des transdermalen Fentanyls in Relation zur Körpermasse.....	80
Tab. 30: Größe von Scherareal und Abdeckpflaster für Fentanyl-Pflaster verschiedener Dosierungen.....	82
Tab. 31: Messgenauigkeit des Infrarot-Ohrthermometers in Abhängigkeit vom Messbereich	83
Tab. 32: Einteilung der Lahmheitsgrade	86
Tab. 33: Einteilung der Hautreaktionen	87
Tab. 34: Chronologischer Überblick der durchgeführten Untersuchungen	88
Tab. 35: Rassen der behandelten Patienten	94
Tab. 36: Ein- bis zweimal erhobene Patientendaten.....	95
Tab. 37: Pharmakokinetische Ergebnisse der Zeiten und Konzentrationen.....	99
Tab. 38: Weitere pharmakokinetische Ergebnisse	100
Tab. 39: Zusammenfassung der statistischen Ergebnisse in den Gruppenvergleichen	109
Tab. 40: Darstellung der hämatologischen und blutchemischen Werte zu Beginn und Ende der Studie	116f
Tab. 41: Dicke des Stratum corneum und der Epidermis von Hund und Katze unter Verwendung von Gefrierschnitten.....	162
Tab. 42: Dicke des Stratum corneum und der Epidermis von Hund und Katze unter Verwendung von Paraffinschnitten	162
Tab. 43: Zeitlicher Verlauf der Fentanyl-Serumkonzentration	163

12. DANKSAGUNG

Prof. Dr. M. Kramer für die Ermöglichung dieser Dissertation, für seine Fürsorge gegenüber uns Doktoranden und sein ständiges Bestreben die Grundlagen für klinisches und wissenschaftliches Arbeiten inklusive rhetorischer Ausbildung zu vermitteln.

PD Dr. S. Tacke für die Betreuung der Doktorarbeit. Darüber hinaus möchte ich mich für ihr großes Engagement bedanken mir die Arbeit in der Anästhesie spannend zu gestalten: die Mitnahme auf Kongresse, das Einbeziehen in wissenschaftliche Projekte oder auch die Möglichkeit bei der Behandlung anderer Tierarten und Wildtieren meinen Horizont zu erweitern.

Den Operateuren Dr. J. Bockemeyer, Dr. A. Fischer, PD Dr. M. Gerwing, Dr. U. Michele und Dr. C. Pepler, die bemüht waren möglichst frühzeitig die Operationen zu beenden, damit die Messung 12 h nach Pflasterapplikation nicht mitten in die Nacht fiel.

Den Kollegen aus dem Ultraschall, die involviert waren in die Messung der Hautdicke: PD Dr. M. Gerwing, S. Klein, N. Marek, Dr. N. Ondreka, B. Schneider, Dr. D. Seyrek-Intasch.

Dr. M-L Nagel für die Korrektur meiner englischen Zusammenfassung.

Dr. K. Failing und seiner Arbeitsgruppe Biomathematik und Datenverarbeitung des Fachbereiches Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Giessen für die Unterstützung während der statistischen Auswertung.

PD Dr. J. Henke und der pharmakologischen Abteilung des Konzern Boehringer Ingelheim in Biberach an der Riss für die schnelle Untersuchung der Blutproben.

Juniorprofessor Dr. J. Geyer vom Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Justus-Liebig-Universität Giessen für seine Unterstützung bezüglich pharmakokinetischer Fragen und Grundlagen.

Den vielen Kollegen und OP-Pflegerinnen, die mich unterstützten beim Vorbereiten der Patienten auf die Operation, beim Legen der ersten zentralen Venenkatheter, die fotografierten oder mir in der Anästhesie den Rücken freihielten für die Durchführung meiner Messungen.

Meinen Patienten, ohne die diese Untersuchungen nicht möglich gewesen wären, die fast ausnahmslos super kooperierten und so für den nötigen Spaß bei der Sache sorgten. So schienen die Kontrolluntersuchungen mit entsprechender Aufmerksamkeit und Beschäftigung für viele Patienten eine willkommene Abwechslung und wurde im Regelfall mit Schwanzwedeln und freudigen Begrüßungen beantwortet: Anka, Arka, Asia, Balou, Cliff, Falko, Gina, Kayla, Lady, Leo, Leon, Linus, Lisa, Lucie, Maik, Malu, Max, Nicky, Queeny, Rambo, Ricco, Rocky, Ronja, Sally, Sammy, Tina, Tonja und Tritonus.

Meinem Freund Johannes für seine Beratungen, rege Diskussionen und computertechnische Unterstützung. Aber auch für gelegentliche, nächtliche Fahrunterstützung und natürlich das entsprechende Verständnis, da viel Zeit für die Patientenbetreuung und Messung und die anschließenden Auswertungen vereinnahmt waren.

Meinen Eltern, die mich immer in meiner beruflichen Ausbildung sowie den anstehenden Entscheidungen unterstützten und mir am Wochenende immer wieder die Möglichkeit der Entspannung und Erholung zu Hause gaben.

Und natürlich meinen eigenen Tiere beziehungsweise den „Engert´schen Familientieren“: dem alten Mischling Jimmy, dem Terrier Lissi, und den Katzen Hannibal, Stubie und Mimmie.



edition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-5594-3



9 783835 195594 3