

Department für Kleintiere und Pferde
Veterinärmedizinische Universität Wien

Universitätsklinik für Pferde

Leitung: Univ.-Prof. Dr. med. vet. Florian Jenner Dipl.ACVS Dipl.ECVS

Retrospektive Studie zur Beurteilung des Einflusses von
intra- und postoperativ verabreichten Opioiden auf die
Kolikwahrscheinlichkeit bei Pferden

Diplomarbeit

Veterinärmedizinische Universität Wien

vorgelegt von

Michaela Juri, BSc

Wien, 6. Dezember 2019

Betreuerin: Univ.-Prof. Dr. med. vet. Florian Jenner Dipl.ACVS Dipl.ECVS

Co-Betreuerin: Dr. med. vet. et. scient. Rhea Haralambus Dipl.ECVS

Gutachterin: Priv.-Doz. Dr. med. vet. Ulrike Auer

Meiner Mutter,

ohne die Vieles nicht möglich gewesen wäre

Inhalt

1 Einführung.....	1
1.1 Kolik.....	1
1.2 Pharmakologie.....	4
1.2.1. Morphin.....	6
1.2.2. Methadon.....	7
1.2.3. Butorphanol.....	8
1.3 Fragestellung.....	11
2 Material und Methoden.....	12
2.1 Datenerhebung.....	12
2.2 Statistische Datenauswertung.....	13
3 Resultate.....	14
3.1. Vergleich der Kolikinzenz von Pferden mit und ohne Opioid-Gabe.....	15
3.2 Butorphanol.....	17
3.3. Methadon.....	18
3.4. Morphin.....	19
4 Diskussion.....	20
Zusammenfassung.....	25
Summary.....	26
Literaturverzeichnis.....	27

1 Einführung

Eine Allgemeinanästhesie beim Pferd ist im Gegensatz zu anderen Tierarten mit einem erheblich höheren Risiko verbunden. So beträgt die Mortalitätsrate bei Pferden nach einer Allgemeinanästhesie 0,9 % (JOHNSTON et al., 2002), bei Hunden und Katzen liegt das Risiko zwischen 0,1 - 0,2 % bei gesunden und 0,5 – 2 % bei kranken Tieren (BRODBELT, 2008). Zu den häufigsten perioperativen Komplikationen mit Todesfolge gehören neben Herzstillstand und kardiovaskulärem Kollaps (0,3%) sowie Frakturen und Myopathien (0,29%) (JOHNSTON et al., 2002) auch die Kolik (2,8 – 5,2 %) (SENIOR et al., 2004, ANDERSEN et al., 2006, SENIOR et al., 2006), weshalb es von größtem Interesse ist, ob und wie die Wahrscheinlichkeit einer postoperativen Kolik durch entsprechende Maßnahmen beeinflusst werden kann (JOHNSTON et al., 2002, DUGDALE und TAYLOR, 2016). In dieser Studie soll nun untersucht werden, ob, beziehungsweise inwieweit, die intra- und postoperative Verabreichung unterschiedlicher Opioide die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Kolik bei Pferden beeinflusst.

1.1 Kolik

Eine Kolik wird definiert als abdominaler, krampfartig auftretender Schmerz, dem verschiedenste Erkrankungen sämtlicher Bauchorgane zugrunde liegen können. Die häufigste Ursache für die Symptome einer Kolik sind jedoch akute Störungen des Gastrointestinaltrakts (CURTIS et al., 2015).

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes zählen zu den häufigsten Krankheits- und Todesursachen bei Pferden. Die große Bedeutung von Kolik beim Pferd wurde in verschiedensten Studien belegt. So wurde 2001 in einer Untersuchung von TRAUB-DARGATZ et al. die Kolikinzidenz in der amerikanischen Pferdepopulation auf 4,2 Koliken pro 100 Pferde pro Jahr geschätzt, die Sterblichkeitsrate aufgrund dieser Erkrankung betrug 11%. Der jährliche finanzielle Verlust in den Vereinigten Staaten wurde auf 115,3 USD geschätzt (TRAUB-DARGATZ et al., 2001). In einer retrospektiven Studie ermittelten LEBLOND et al., 2000, dass bei 21% der Pferde in Frankreich Kolik als Todesursache angegeben wurde. TINKER et al. (1997) kamen auf einen noch höheren Prozentsatz – laut dieser Studie betrug die Mortalitätsrate aufgrund einer Kolik 28 %.

Begünstigt wird das Auftreten von Problemen im Gastrointestinaltrakt durch die zahlreichen anatomisch bedingten Prädilektionsstellen. So hängt der 20-30 m lange Dünndarm an einem langen Gekröse, wodurch er recht frei beweglich ist und in präformierten Lücken (z.B. Foramen

epiploicum) eingeklemmt werden kann. Bei übermäßiger Peristaltik kann es durch das lange Gekröse oder die minimale Fixierung des Dickdarms außerdem zu Torsionen kommen. Der Übergang von weit- zu englumigen Darmabschnitten stellt eine besonders große Gefahr für Obstipationen durch einen eingedickten Darminhalt dar. Besonders hervorzuheben sind hierbei die Beckenflexur des Colon ascendens und der Übergang ins Colon transversum (DAVIES, 1984; BUDRAS et al., 2014).

Das Risiko einer postoperativen Kolik ist ebenfalls hinreichend bekannt und man geht davon aus, dass eine Vielzahl von Faktoren, wie zum Beispiel Stress, Fasten, Verabreichung von Medikamenten für das Auftreten einer PAC verantwortlich sein können (SENIOR et al., 2006; NELSON et al., 2013).

Die ersten 48-72 Stunden nach einer Narkose sind am kritischsten für das Auftreten einer Kolik. 83,3% - 84% der perioperativen Koliken fallen in diesen Zeitraum (SENIOR et al., 2004; BAILEY et al., 2016). Dabei stellen Dickdarmobstipationen die häufigste nachgewiesene Ursache für eine PAC (post anaesthesia colic) dar (28,9%-30%) (ANDERSEN et al., 2006; SENIOR et al., 2006; BAILEY et al., 2016).

Aufgrund der Komplexität der Wechselwirkungen unterschiedlicher potenzieller Einflüsse auf das Kolikrisiko nach einer Anästhesie gibt es noch keine Untersuchungen, die einen eindeutigen Zusammenhang zwischen auslösendem Faktor und dem Auftreten einer Kolik unter Beweis stellen.

Die postoperative Kolikgefahr ist vor allem nach abdominalen Eingriffen hoch (ROUSSEL et al., 2001; COHEN et al., 2004). Nach abdominalen chirurgischen Eingriffen entwickelten 21% (31 von 117) der Pferde einen postoperativen Ileus (BLIKSLAGER et al., 1994). Nach nicht abdominalen Eingriffen entwickelten 3,2 - 12 % der Pferde postoperativ eine Kolik (JAGO et al., 2015; LITTLE et al., 2001; SENIOR et al., 2004).

SENIOR et al (2006) untersuchten in der ersten prospektiven multizentrischen Studie zu diesem Thema das Auftreten einer PAC nach einer nicht abdominalen Operation, bzw. Risikofaktoren, welche die Entwicklung einer PAC nach einem derartigen Eingriff begünstigen könnten. Die Werte wurden über einen Zeitraum von 72 Stunden nach dem Eingriff aufgezeichnet. Bei dieser Studienpopulation lag die mittlere Prävalenz einer PAC bei 5,2 %, wobei die Ergebnisse signifikant zwischen den einzelnen Kliniken variierten. Es ist zu vermuten, dass es klinikbezogene Kovarianzen gibt, die für diese Abweichungen verantwortlich sind. Die Autoren vertreten die Hypothese, dass das Auftreten einer postanästhetischen PAC mit multifaktoriellen Einflüssen, wie unter anderem perioperativer Diät und Medikamentengaben (Opioiden, Sedativa, ...) in direktem Zusammenhang steht.

Opioide, wie Morphin, Butorphanol und Methadon werden perioperativ vor allem wegen ihrer guten analgetischen Wirkung (MIRCICA et al., 2003; CLARK et al., 2005) und einer potentiell besseren Anästhesie eingesetzt. Ob die perioperative Opioidgabe eine Auswirkung auf die Kolikwahrscheinlichkeit hat ist umstritten. Bis dato gibt es nur wenige Studien, die sich mit den Auswirkungen von peri- und postoperativ verabreichten Opioiden auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Kolik beschäftigen. Aufgrund ihrer variablen Ergebnisse lassen diese Studien bisher noch keinen eindeutigen Schluss auf etwaige Zusammenhänge zwischen Opioidgabe und der Kolikinzidenz zu (DIAS et al., 2014; SENIOR et al., 2004; MARTIN-FLORES et al. 2014; MIRCICA et al., 2003; SANCHEZ et al., 2008). Beim Pferd ist die systemische Opioidgabe mit reduzierter Motilität des Gastrointestinaltraktes assoziiert (SENIOR et al., 2004; BOSCAN et al., 2006). In einer Studie, wo Pferden kontinuierlich Opioide über einen längeren Zeitraum mittels Infusion verabreicht wurden, stellte man bei der Gabe von Butorphanol, Methadon oder Morphin eine Erhöhung der kardiovaskulären und respiratorischen Parameter, sowie eine Reduktion der Darmgeräusche fest (CARREGARO et al., 2014).

Eine andere Studie, welche die Anästhesiedaten (Herz- und Atemfrequenz, Blutdruck) und perioperative Komplikations- und Kolikinzidenz von Pferden mit (n=18) und ohne (n=29) interoperative Verabreichung von Morphin untersuchte, fand jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen (MIRCICA et al., 2003).

Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse von SENIOR et al. 2004, die in einer retrospektiven Studie von 496 orthopädischen Operationen bei 428 Pferden nach Morphin Gabe (n = 102) ein 4-fach erhöhtes Kolikrisiko verglichen mit der Verwendung von Butorphanol (n = 279) oder keinem Opioid (n = 99) feststellten.

Epidural verabreicht scheint Morphin jedoch nach einer Laparoskopie schmerzlindernd zu wirken ohne einen nachteiligen Effekt auf die Motilität des GIT oder die Kolikinzidenz zu haben (MARTIN-FLORES et al., 2014).

Auch bezüglich der Auswirkungen von Butorphanol auf die GIT-Motilität ist die Literatur gespaltener Meinung. SANCHEZ et al. 2008 konnten nach der Verabreichung von Butorphanol mittels kontinuierlicher Infusion (13 µg/kg/h) keine Auswirkungen auf die Duodenalmotilität oder die viszerale Nociception beobachten, wohingegen in einer anderen Studie (DIAS et al., 2014) eine geringe aber statistisch signifikante Reduktion der GIT-Motilität festgestellt wurde. Zu den Auswirkungen von Methadongaben auf den equinen Gastrointestinaltrakt gibt es bisher außer einer berichteten Reduktion der Darmgeräusche nach CRI (continous rate infusion) von Methadon (CARREGARO et al., 2014) keine Daten.

1.2 Pharmakologie

Als Opioide werden starke Analgetika bezeichnet, welche morphinartige Eigenschaften besitzen und ihre Wirkung über Opioidrezeptoren entfalten (GAYNOR und MUIR, 2008). Man unterscheidet zwischen endogenen Opioiden, die vom Körper selbst produziert und in Stresssituationen ausgeschüttet werden um Schmerzen zu unterdrücken, und exogenen, welche dem Körper von außen zugeführt werden. In dieser Studie wird die Wirkung extern zugeführter Opioide auf den Gastrointestinaltrakt des Pferdes untersucht. Daher bezieht sich das Wort «Opioide» in dieser Arbeit ausschließlich auf exogen zugeführte Opioide.

Opioide entfalten ihre Wirkung über Opiatrezeptoren, welche sowohl im Rückenmark und Gehirn als auch im peripheren Nervensystem lokalisiert sind. So konnten beim Pferd verschiedene Rezeptorgruppen gefunden werden, die einerseits zentral, andererseits auch peripher im Körper liegen (SHEEHY et al., 2001; WENK et al., 2006; HELLYER et al., 2003). Nachdem Opioide überall dort, wo entsprechende Rezeptoren zu finden sind, wirken können neben der beabsichtigten Analgesie auch unerwünschte Wirkungen auftreten wie verminderte Darmmotilität, gesteigerte Lokomotion und kardiopulmonäre Veränderungen (COMBIE et al., 1981; CARREGARO et al., 2006). Werden Opiatrezeptoren auf Ebene des Zentralnervensystems stimuliert, führt das zu Analgesie, wohingegen die Aktivierung derselben Rezeptoren im Bereich des Gastrointestinaltraktes zu Veränderungen der Motilität, der Sekretion, der Absorption und des Blutflusses führen (DE LUCA et al., 1996).

Die Wirkung der einzelnen Opioide hängt in erster Linie davon ab, an welchem Rezeptortyp sie ihre Wirkung entfalten (GAYNOR und MUIR, 2008). Die Opiatrezeptoren werden in μ -, δ - und κ - Rezeptoren unterteilt (PASTERNAK, 1993), wobei die morphinartigen Analgetika hauptsächlich über den μ -Rezeptor wirken.

Bei den Opioiden erfolgt die Einteilung über ihre Eigenschaften und man spricht von Agonisten (Morphin, Methadon), Agonisten-Antagonisten (Butorphanol) und reinen Antagonisten (Naloxon).

Reine Agonisten haben zu einem Rezeptor sowohl hohe Affinität als auch hohe intrinsische Aktivität und besitzen ausschließlich aktivierende Eigenschaften (FEE und BOVILL, 2005). Dazu zählt auch Morphin, das vor allem über den μ - Rezeptor seine agonistische Wirkung ausübt (GAYNOR und MUIR, 2008).

Als Agonist-Antagonist ist Butorphanol zu betrachten. Butorphanol hat hohe Affinität und intrinsische Aktivität zu κ - Rezeptoren, gleichzeitig auch hohe Affinität aber geringe

intrinsische Aktivität zu μ - Rezeptoren (GREENWALD und STITZER, 1998; GAYNOR und MUIR, 2008), was dazu führt, dass es vor allem über die κ - Rezeptoren agonistisch wirkt (GREENWALD und STITZER, 1998).

Antagonisten zeichnen sich dadurch aus, dass sie eine hohe Affinität zu Opioidrezeptoren besitzen, gleichzeitig aber keine intrinsische Aktivität zeigen. Dadurch heben sie die Wirkung von Opioiden auf (FEE und BBOVILL, 2005). Ein Beispiel dafür ist Naloxon, das zwar ein morphinähnlicher Stoff ist, aufgrund seiner pharmakodynamischen Effekte aber nicht als Analgetikum verwendet, sondern unter anderem dafür eingesetzt wird, die Wirkung von Opioiden zu beenden (LAHTI et al., 1985; NARITA et al., 2003).

Die pharmakologischen Eigenschaften der μ -Agonisten beim Pferd sind neben der beabsichtigten starken Analgesie auch Atemdepression und Hemmung der Darmmotorik (BOSCAN et al., 2006). Werden Pferden ausschließlich agonistisch wirkende Opioide in höheren Dosen verabreicht, so kann das auch zu zentralnervöser Erregung führen (BENNETT und STEFFEY, 2002; LÖSCHER et al., 2014), was sich als erhöhte lokomotorische Aktivität wie z.B. Drangwandern manifestiert. Dieser gesteigerte Erregungszustand ist dosisabhängig (COMBIE et al., 1983) und wurde in der Vergangenheit als Doping eingesetzt (CLARK, 1999; KAMERLING et al., 1989).

Morphingaben erhöhen zwar die Bewegungsaktivität bei gesunden, schmerzfreen Pferden (CARREGARO et al., 2007), bei operierten Pferden oder Tieren, die Schmerzen haben, ist die gesteigerte lokomotorische Aktivität jedoch weniger wahrscheinlich (MIRCICA et al., 2003; MUIR, 1981). Pferde, denen während stehender Operationen 0,1 mg/kg Morphin verabreicht wurde, zeigten keine erhöhte Bewegungsaktivität (POTTER et al., 2016).

In Kombination mit anderen Medikamenten vermögen Opioide die Wirkung anderer Wirkstoffe zu potenzieren. Werden Opioide mit Sedativa kombiniert, wird durch die synergetische Wirkung die sedative Wirkung verstärkt und stabilisiert, wodurch die Dosierung der Sedativa reduziert werden kann, was zu einer Reduktion unerwünschter Nebenwirkungen führt (CLARKE und PATON, 1988; SCHATZMANN et al., 2001; CORLETTO et al., 2005). Intraoperativ verabreichtes Morphin führte in einer Studie von CLARK et al. 2008 dazu, dass weniger Anästhetika verwendet werden mussten, es zu einer verkürzten Aufstehphase und zu besserer Erholung nach einer Allgemeinanästhesie kam.

Teilweise werden bei Pferden Opioide perioperativ noch eher zögerlich eingesetzt (WOHLFENDER et al., 2015). Grund dafür können die potenziell auftretenden unerwünschten Nebenwirkungen wie hohes Potenzial für Erregbarkeit und verminderte Darmmotilität sein, die nach einer Vollnarkose häufig als bedenklich eingestuft werden (CLUTTON, 2010). So

verwendeten in Großbritannien im Jahr 2005 nach Kastrationen nur 36,9 % der Tierärzte postoperativ ein Opioid (PRICE et al., 2005). In Neuseeland verwenden 13 % der TierärztInnen Morphin zur Behandlung von Pferden, obwohl es 55 % von ihnen zur Verfügung steht (WARAN et al., 2010).

1.2.1. Morphin

Ausgangssubstanz für morphinartige Analgetika ist Morphin, ein Hauptalkaloid des Opiums, dem getrockneten Milchsaft aus den Samenkapseln des Schlafmohns (*Papaver somniferum* L.). Aus dieser natürlich vorkommenden Verbindung werden halbsynthetische oder vollsynthetische Morphinderivate synthetisiert, die in der Medizin als Schmerzmittel Verwendung finden.

Morphin ist der Prototyp der starken Analgetika und wird in der Humanmedizin als Goldstandard in der Schmerztherapie mit Opioiden bezeichnet (WALDHOER et al., 2004). Es wirkt als voller Agonist am μ - und als partieller Agonist am κ - Rezeptor (GOLDSTEIN und NAIDU, 1989; TOLL et al., 1998).

Bei den μ - Rezeptoren wurden 2 Typen identifiziert (REISINE et al., 1996; PASTERNAK 2003), μ_1 - und μ_2 – Rezeptoren, die beide analgetische Wirkung zeigen. Für unerwünschte Nebenwirkungen im Verdauungstrakt und für Atemdepression ist der μ_2 – Rezeptor verantwortlich (RAFFA und SCHUPSKY, 1994; CLARK, 1999). Laut einer Hypothese bindet Morphin bei aktuellen Schmerzen überwiegend an μ_1 – Rezeptoren, wodurch es zu weniger Nebenwirkungen kommt. Bei Patienten ohne Schmerzen dagegen werden überwiegend μ_2 – Rezeptoren besetzt, was die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Nebenwirkungen erhöht (LEVIONNOIS et al., 2005). Vergleichbares erwähnen auch IONITA et al. (2007) in ihrer Studie, wonach insbesondere Tiere ohne große Schmerzen mit vermehrter lokomotorischer Aktivität und erhöhtem Muskeltonus auf Opioidgaben reagieren. Dieses Erscheinungsbild ist charakteristisch für reine μ - und κ - Rezeptor - Agonisten wie Morphin, wobei die Verabreichung von Naloxon (Antagonist) oder eine Sedierung dem entgegenwirken können (NOLAN et al., 1994). Wird beim Pferd Morphin mit einem α -2 Agonisten kombiniert, ist eine ausreichende Sedierung zu erwarten (LOVE et al., 2006).

Auch bei Studien, die sich auf die Auswirkungen von Morphingaben auf den Gastrointestinaltrakt beziehen, lässt sich ein Zusammenhang zwischen Dosis und Ausmaß unerwünschter Nebenwirkungen erkennen, wobei auch der aktuelle Schmerzzustand des Pferdes eine wesentliche Rolle zu spielen scheint. MARTIN-FLORES et al. (2014) untersuchten in ihrer Studie neben dem postoperativen Schmerzempfinden nach einer

laparoskopischen Ovariectomie, ob perioperativ epidural verabreichtes Morphin die Motilität des Gastrointestinaltraktes verringert. Bei der verwendeten Dosis von 0,1 mg /kg konnte zwischen der Studien- und der Vergleichsgruppe kein signifikanter Unterschied in der Motilität des Gastrointestinaltraktes festgestellt werden. Zu einem gegensätzlichen Ergebnis kamen SANO et al. (2011). In dieser Studie führte epidural verabreichtes Morphin zu einer temporären, aber signifikanten Reduktion der Motilität des Gastrointestinaltraktes. Wesentliche Unterschiede der beiden Studien waren, dass bei SANO et al. (2011) die Morphindosis doppelt so hoch (0,2 mg / kg) wie bei MARTIN-FLORES et al. (2014) war und dass die Pferde in dieser Studie gesund und schmerzfrei waren. Sie hatten weder eine Operation noch eine Vollnarkose erhalten und waren auch keinen Schmerzen ausgesetzt. Welcher dieser beiden unterschiedlichen Faktoren für das Ergebnis ausschlaggebend war oder ob sowohl die höhere Dosis als auch die Schmerzfreiheit sich für das Ergebnis als relevant zeigten, kann durch die vorliegenden Ergebnisse nicht nachvollzogen werden.

Bei perioperativ verabreichten Dosen Morphin zwischen 0,1 und 0,17mg/kg konnten MIRCICA et al. (2003) in einer retrospektiven Fallanalyse keine signifikanten Unterschiede bezüglich postoperativer Komplikationen im Gastrointestinaltrakt erkennen. Bei SENIOR et al. (2004) hingegen, wo ein 4-fach höheres Kolikrisiko bei perioperativer Morphingabe festgestellt wurde, lag die Dosis im Bereich zwischen 0,08 und 0,3 mg/kg Morphin, also teilweise deutlich höher.

Klinisch relevant ist auch die intraartikuläre Applikation von Morphin, wobei die lokale Analgesie durch opioidspezifische Rezeptoren in der Synovialmembran ermöglicht wird (TULAMO et al., 1996; SHEEHY et al., 2001; BENNET und STEFFY, 2002). Diese Rezeptoren befinden sich vor allem dann im Gewebe, wenn eine entzündliche Reaktion stattfindet. Je stärker die Entzündung ist, desto mehr μ - Rezeptoren sind im Gewebe vorhanden (LEVIONNOIS et al., 2005). Durch seine starke Affinität an μ - Rezeptoren ist Morphin bei lokaler Anwendung sehr wirksam. Morphin ist wasserlöslicher als andere Opioide und wird aufgrund dessen bei lokaler Applikation langsamer resorbiert. Neben diesem langsameren Wirkungseintritt hält die Wirkung von Morphin aufgrund seiner pharmakokinetischen Eigenschaften auch länger als andere Opioide an mit minimaler systemischer Resorption.

1.2.2. Methadon

Methadon ist ein Racemat aus dem rechtsdrehenden Dextromethadon und dem linksdrehenden Levomethadon, wobei Dextromethadon analgetisch inaktiv ist (LEMBERG et al., 2006). Levomethadon ist ein vollsynthetisches Opioid und hat wie Morphin hohe Affinität und

intrinsische Aktivität zu μ - Rezeptoren (RIEDERER und LAUX, 2009; LÖSCHER et al., 2010; AKTORIES et al. 2011). Darüber hinaus zeigt Levomethadon, im Gegensatz zu Morphin, auch eine antagonistische Wirkung am NMDA-Rezeptor (GORMANN et al., 1997), welcher in der zentralen Schmerzweiterleitung eine wesentliche Rolle spielt (WOOLF und THOMPSON, 1991; KRISTENSEN et al., 1992; FELSBY et al., 1996). Eine Blockade dieses Rezeptors kann starke Analgesie auslösen.

Die analgetische Potenz von Methadon entspricht jener von Morphin, wobei Levomethadon analgetisch doppelt so stark wirkt (FEE und BOVIL, 2005; MUIR und HUBBELL, 2008).

Methadon und Levomethadon werden zwar als Analgetikum beim Pferd eingesetzt, es gibt aber kaum Studien über Dosierung, Wirksamkeit und unerwünschte Nebenwirkungen (PRICE et al., 2002; RÖCKEN et al., 2007; JUNG et al., 2008).

Wesentlicher pharmakokinetischer Unterschied zwischen Methadon und Morphin ist die Wirkungsdauer. Für Methadon wurde bei Pferden in einer Studie eine Eliminationshalbwertszeit von 58 Minuten ermittelt (LINARDI et al., 2012), bei Levomethadongabe (0,0,1 mg/kg) in Kombination mit Detomidin (0,01mg/kg) wurde eine analgetische Wirkung von 90 Minuten beim Pferd nachgewiesen (SCHATZMANN et al. 2001). LEVIONNOIS et al. (2005) gaben in ihrer Studie für epidural verabreichte Opioide eine Wirkungsdauer von 12-18 Stunden bei Morphin und 4-6- Stunden bei Methadon an.

1.2.3. Butorphanol

Butorphanol ist ein Agonist-Antagonist, der hohe Affinität und intrinsische Aktivität zu κ - Rezeptoren hat, dort also agonistisch wirkt, bei μ - Rezeptoren dagegen antagonistisch (GREENWALD und STITZER, 1998). Auch Butorphanol ist ein vollsynthetisches Opioid (DOBKIN et al., 1974) und wurde in erster Linie dafür entwickelt, im Bereich der Humanmedizin ein Opioid mit geringem Suchtpotenzial zu erhalten, welches gleichzeitig starke analgetische Wirkung mit möglichst wenigen Nebenwirkungen besitzt (DOBKIN et al., 1974; TAVAKOLI et al., 1976). Kardiopulmonäre Nebenwirkungen und verringerte Motilität im Gastrointestinaltrakt, die vor allem μ - Agonisten zugesprochen werden, sollten bei Butorphanol weniger ausgeprägt auftreten.

SOJKA et al. (1988) zeigten, dass μ -Agonisten die gastrointestinale Motilität des Pferdes verringern, wohingegen dieser Effekt bei κ - Agonisten nicht festgestellt werden konnte (ROGER et al., 1994).

Im Konsens dazu konnten BAILEY et al. (2016) keinen signifikanten Einfluss von Butorphanolgaben auf die Wahrscheinlichkeit eine PAC zu entwickeln nachweisen.

Butorphanol ist das bei Pferden am häufigsten verwendete Opioid (WOHLFENDER et al., 2015) und wird als sicheres viszerales Analgetikum bei adulten Pferden angesehen (KALPRAVIDH et al., 1984a), indem es die Schmerzschwelle im rektalen (SKARDA und MUIR, 2003) und caecalen Ballonmodell erhöht (MUIR und ROBERTSON, 1985).

Bei Pferden mit Schmerzen im Gastrointestinaltrakt ist die Verwendung von Butorphanol umstritten, da es zu einer Abnahme der Peristaltik, zu einer Reduzierung des Kotabsatzes, zu vermehrtem Wasserentzug im Kot, zu gesteigerter Erregung und erhöhter Bewegungsaktivität kommen kann (SKARDA und MUIR, 2003).

Wird Butorphanol durch eine Bolusinjektion verabreicht, bewirkt es eine geringe somatische Analgesie, eine etwas höhere viszerale Analgesie und als unerwünschte Nebenwirkung eine Abnahme der Motilität des Gastrointestinaltraktes (KALPRAVIDH et al., 1984b; MERRITT et al., 1998; SELTON et al., 2001). Wird Butorphanol hingegen kontinuierlich verabreicht, zeigten sich geringfügigere Nebenwirkungen im Magen-Darm-Trakt (SELTON et al., 2001).

Butorphanol kann auch als Dauerinfusion eingesetzt werden, um eine gute Analgesie zu bewirken. Dabei verminderte es die Schmerzsymptome und konnte die Erholung von kolikoperierten Pferden verbessern (SELTON et al., 2004).

Epidural verabreichtes Butorphanol kann in Kombination mit anderen Stoffen deren Wirkung verlängern, ist aber selbst nicht effektiv genug, um in dieser Verabreichungsform schmerzlindernd zu wirken (ROBINSON und NATALINI, 2002).

Obwohl Butorphanol bei Pferden häufig eingesetzt wird, wird es oft als kaum wirksames Analgetikum angesehen. So führte es nach Kastrationen nicht zu besserer analgetischer Wirkung als Placebos (LOVE et al., 2009).

Andererseits wird seine viszerale analgetische Potenz in anderen Studien als 2,5 Mal höher als jene von Morphin angesehen (KOHN and MUIR, 1988).

Ein Charakteristikum von Butorphanol ist der sogenannte Plateaueffekt was bedeutet, dass es ab einer bestimmten Dosis zu keiner weiteren Verstärkung der Analgesie kommt (GAYNOR und MUIR 2008).

Die Wirkungsdauer von Butorphanol ist geringer als jene von Morphin und Methadon und wird mit 1,5 bis 2 Stunden angegeben (LEVIONNOIS et al., 2005), wobei sie je nach Verabreichungsart stark variieren kann. So betrug die Wirkdauer nach intravenöser Injektion in Dosierungen von 0,05 – 0,4 mg/kg 15-90 Minuten (KALPRAVIDH et al., 1984a) in der einen Studie und 2,9 Stunden in einer anderen, wobei die Dosierung dort bei 0,1 mg/kg lag (LOVE et al., 2011). Nach einer Bolusinjektion wurde in einer Studie eine

Eliminationshalbwertszeit von 5,9 Stunden nachgewiesen (KNYCH et al., 2012), eine zweite Studie stellte eine Halbwertszeit von 44,4 Minuten fest (SELLON et al., 2001).

1.3 Fragestellung

Der Einsatz von Opioiden zur analgetischen Behandlung ist in der Pferdemedizin weit verbreitet. Die Reduktion der gastrointestinalen Motilität als mögliche unerwünschte Nebenwirkung wurde in zahlreichen experimentellen Studien diskutiert, wobei es jedoch kein eindeutiges Ergebnis gab. In dieser retrospektiven Studie wird der Einfluss von Methadon, Butorphanol und Morphin auf die Inzidenz postoperativer Koliksymptome untersucht. Dabei wird von der Hypothese ausgegangen, dass Pferde, die intra- oder postoperativ Butorphanol, Methadon oder Morphin erhalten haben, keine erhöhte Neigung zu postoperativen Kolikeyepisoden zeigen.

2 Material und Methoden

2.1 Datenerhebung

Um für die Auswertung eine repräsentative Anzahl an Werten zu erhalten, wurden über einen Zeitraum von 5 Jahren (12. Oktober 2013 bis 31. Dezember 2018) die relevanten Daten aller Patienten, die zum Zeitpunkt der Anästhesie das erste Lebensjahr vollendet hatten und für mindestens 72 Stunden nach der Operation stationär an der Universitätsklinik für Pferde blieben, erfasst. Patienten, an welchen ein abdominaler Eingriff vorgenommen wurde, bzw. die aufgrund von Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts vorgestellt wurden, sowie Pferde, die innerhalb von 72 Stunden mehrmals operiert werden mussten (zum Beispiel aufgrund wiederholter arthroskopischer Spülungen), wurden nicht in die Studie inkludiert.

Alle diese Pferde wurden an der Pferdeklinik der Veterinärmedizinischen Universität Wien operiert und sind somit im Tierspitalsinformationssystem (TIS) dieser Einrichtung erfasst. Das Faktum, dass alle Pferde an derselben Klinik behandelt wurden, sollte auch gewährleisten, dass die Umgebungsbedingungen, die eventuell zusätzlich das Auftreten einer Kolik beeinflussen könnten, für alle Tiere vergleichbar waren.

Die Fälle wurden in elektive Fälle und Notfälle unterteilt. Alle jene Patienten, die der Notfallgruppe zugeteilt wurden, hatten bis unmittelbar vor der Operation Futter zur Verfügung. Dazu zählten sowohl jene Pferde, die sofort nach Eintreffen in die Klinik operiert wurden als auch jene, an welchen innerhalb von 5 Stunden nach der entscheidenden Diagnose der Eingriff vorgenommen wurde.

Jene Patienten, die der elektiven Gruppe zugeteilt wurden, hatten bis mindestens 6 Stunden vor der Operation keinen Zugang zum Futter. In der Regel wurde mit einem Maulkorb sichergestellt, dass sie nichts fressen konnten.

Sowohl elektive Eingriffe als auch Notoperationen wurden noch weiter unterteilt nach Art der Operation. Dabei wurde zwischen Orthopädie, Zahn- und Weichteiloperation unterschieden.

Als Kontrollgruppe dienten jene Pferde, die eine Allgemeinanästhesie ohne operativen Eingriff, wie Computertomografie, Magnetresonanztomografie, Myelografie oder perkutaner elektrischer Nervenstimulation erhielten. Somit kann auch der Einfluss des Wundschmerzes auf die Kolikwahrscheinlichkeit in die Betrachtung miteinbezogen werden.

Bei der Opioidgabe wurde dokumentiert, welches der drei zur Verfügung stehenden Opioide (Butorphanol, Methadon und Morphin) zu welchem Zeitpunkt (intra- oder postoperativ) verabreicht wurde. Im Vergleich dazu wurden auch jene Patienten erfasst, welche kein Opioid

erhalten hatten, wobei eine etwaige Gabe anderer Medikamente in dieser Studie nicht berücksichtigt wurde.

Das Auftreten von Koliksymptomen wurde über einen Zeitraum von 72 Stunden nach der Operation erfasst. Die Patienten wurden nur dann der Gruppe der Koliker hinzugefügt, wenn mindestens ein Symptom aufgetreten ist, das eine Kolikuntersuchung erforderlich machte. Kolikvorbeugende Maßnahmen wie die präoperative Gabe von Mash mit Paraffinöl fanden keine Berücksichtigung. Zu den Symptomen, die ausschlaggebend für eine Kolikuntersuchung waren, zählten vermindertes Allgemeinbefinden, Unruhe, Inappetenz, Bruxismus, Gähnen und Flehmen. Auch wenn die Pferde scharrten, gegen den Bauch schlugen, Richtung Bauch schauten, sich hinlegten oder reduzierten Kotabsatz hatten, wurden sie in die Gruppe der Koliker aufgenommen.

Von allen Pferden wurden das Geburtsdatum, das Geschlecht, die Rasse, die Unterscheidung zwischen elektivem Eingriff und Notfalloperation, die Art der Operation und der verabreichten Opioiden sowie das Auftreten einer Kolik tabellarisch erfasst.

2.2 Statistische Datenauswertung

Die H₀-Hypothese geht davon aus, dass Pferde, die intra- oder postoperativ ein Opioid (Butorphanol, Methadon oder Morphin) erhalten haben, keine erhöhte Neigung zu postoperativen Kolikeyepisoden zeigen.

Die H₁ Hypothese geht davon aus, dass Pferde, die intra- oder postoperativ ein Opioid (Butorphanol, Methadon oder Morphin) erhalten haben, eine erhöhte Neigung zu postoperativen Kolikeyepisoden zeigen.

Neben einer deskriptiven Statistik wurde ein χ^2 -Test durchgeführt um den Zusammenhang zwischen der Gabe von einem Opioid allgemein, beziehungsweise der Gabe von Butorphanol, Methadon und Morphin im speziellen, und dem Auftreten einer Kolik festzustellen.

Um die statistische Signifikanz zu benennen, wurde der ermittelte p-Wert herangezogen. Lag dieser unter dem Wert von 0.05, wurde das Ergebnis als statistisch signifikant angesehen.

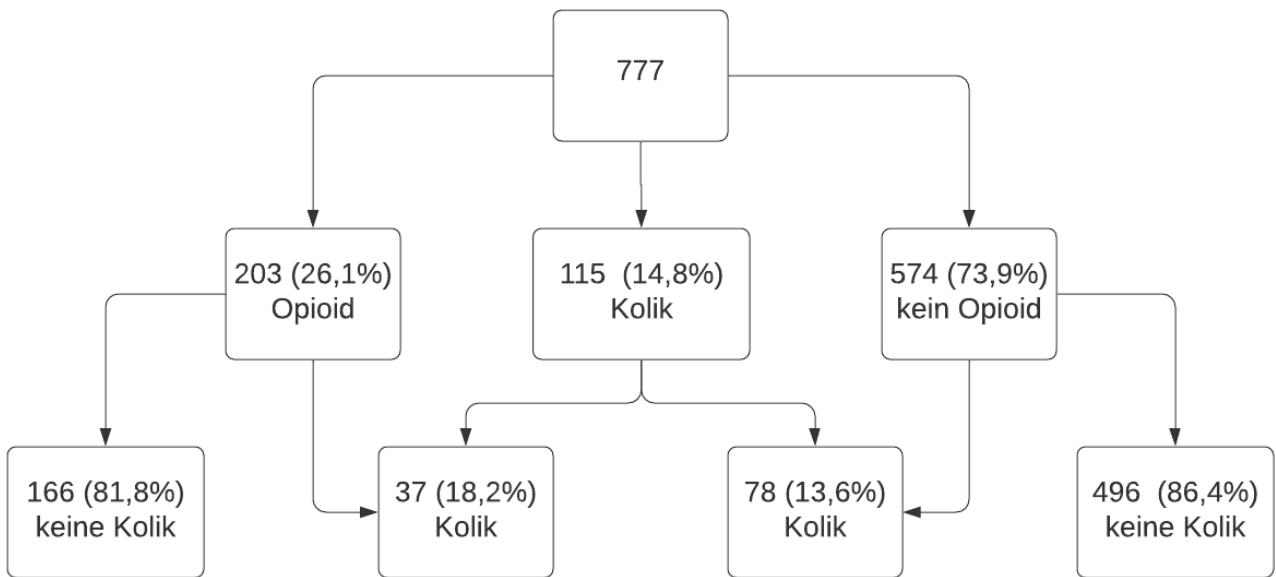
3 Resultate

Im Beobachtungszeitraum von 5 Jahren (12. Oktober 2013 bis 31. Dezember 2018) erfüllten 777 Pferdepatienten der Universitätsklinik für Pferde der Veterinärmedizinischen Universität Wien die Inklusionskriterien der vorliegenden Studie.

Diese 777 Fälle können wie folgt in Kontrollgruppe, Notfall- und elektive Operationen unterteilt werden:

- Anästhesie ohne Eingriff (CT, MRT)
 - o 123 Fälle
- Notfalloperationen
 - o 69 gesamt, davon
 - 55 orthopädische Notfälle
 - 12 weichteilchirurgische Notfälle
 - 2 zahnmedizinische Notfälle
- Elektive Operationen
 - o 585 gesamt, davon
 - 241 orthopädische Eingriffe
 - 310 weichteilchirurgische Eingriffe
 - 34 zahnmedizinische Eingriffe

Um zu untersuchen, ob die Opioide, die postoperativ gegeben wurden, einen Einfluss auf die Kolikwahrscheinlichkeit haben, wurde ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Dabei wurde sowohl auf den Einfluss von Opioidgaben generell, als auch auf den Einfluss der unterschiedlichen Opioide einzeln betrachtet eingegangen. Der ermittelte p-Wert gab Aufschluss über die Signifikanz der jeweiligen Ergebnisse.



Überblick über die Verteilung der PAC Fälle mit und ohne Opioidgabe

3.1. Vergleich der Kolikinzidenz von Pferden mit und ohne Opioid-Gabe

203 dieser 777 Pferde bekamen postanästhetisch ein Opioid verabreicht. Dabei trat bei 37 Pferden (18,2 %) eine Kolik auf. Bei den restlichen 166 Pferden (81,8%) konnten keine Koliksymptome nachgewiesen werden. 574 der beobachteten Patienten bekamen postanästhetisch kein Opioid. Davon entwickelten 78 Pferde (13,6%) postoperativ eine Kolik. 496 Pferde (86,4%) zeigten keine Anzeichen einer Kolik. Der p-Wert beträgt 0,134 was bedeutet, dass der Unterschied statistisch nicht signifikant ist.

Werden die Ergebnisse nach Art der Operation aufgeschlüsselt, stellt sich folgende Verteilung dar.

	Koliker mit Opioid in %	Koliker ohne Opioid in %	p-Wert
Nur Anästhesie	10,5% (4 von 38)	4,7% (4 von 85)	0,226
Elektiv Orthopädie	22,7% (15 von 66)	14,9% (26 von 175)	0,147
Elektiv Weichteilchirurgie	25,6% (10 von 39)	17% (46 von 271)	0,188

Elektiv Zahn	22,7% (5 von 22)	8,3% (1 von 12)	0,293
Notfall Orthopädie	6,5% (2 von 31)	4,2% (1 von 24)	0,711
Notfall Weichteilchirurgie	20% (1 von 5)	0% (0 von 7)	0,217
Notfall Zahn	0% (0 von 2)	-	-

Tab. 1: Anteil der an einer PAC erkrankten Pferde mit und ohne Opioid – Gabe und die entsprechenden p-Werte. P-Werte < 0.05 sind fett gedruckt.

Nachdem verschiedene Opiode zum Einsatz kamen, wurden in weiterer Folge die Fälle ohne Opiode und die Opiode Butorphanol, Methadon und Morphin getrennt ausgewertet, um festzustellen, ob ein direkter Zusammenhang zwischen Kolikwahrscheinlichkeit und Medikament festgestellt werden kann.

	Keine Opiode	Butorphanol	Methadon	Morphin
Nur Anästhesie	4,7% (4 von 85)	6,3% (2 von 32)	20% (1 von 5)	33,3% (2 von 6)
Elektiv Orthopädie	14,9% (26 von 175)	17,9% (7 von 39)	25% (4 von 16)	42,1% (8 von 19)
Elektiv Weichteilchirurgie	17% (46 von 271)	30% (6 von 20)	10% (1 von 10)	35,7% (5 von 14)
Elektiv Zahn	8,3% (1 von 12)	0% (0 von 9)	25% (1 von 4)	28,6% (4 von 14)
Notfall Orthopädie	4,2% (1 von 24)	7,7% (2 von 26)	25% (1 von 4)	0% (0 von 8)
Notfall Weichteilchirurgie	0% (0 von 7)	25% (1 von 4)	0% (0 von 1)	50% (1 von 2)
Notfall Zahn	-	0% (0 von 1)	0% (0 von 2)	0% (0 von 1)

Tab.2: Anteil der an Kolik erkrankten Individuen unter Berücksichtigung der jeweiligen Gruppen. Ergebnisse mit einem p-Wert < 0.05 sind fett gedruckt.

3.2 Butorphanol

Insgesamt bekamen 131 von 777 Patienten postoperativ Butorphanol verabreicht. 18 Tiere davon mussten wegen Koliksymptomen behandelt werden. Das entspricht einem Prozentsatz von 13,7%. Von den 645 Pferden, die kein Butorphanol erhielten, haben 97 Tiere gekolikt (15%). Dieser p-Wert liegt bei 0,788 was bedeutet, dass die postanästhetische Gabe von Butorphanol die Wahrscheinlichkeit einer Kolikepisode nicht signifikant ansteigen lässt.

Werden diese Fälle nach Art der Operation aufgeschlüsselt, stellt sich die Verteilung wie folgt dar.

	Koliker mit Butorphanol in %	Koliker ohne Butorphanol in %	p-Wert
Nur Anästhesie	6,3% (2 von 32)	6,7% (6 von 90)	0,935
Elektiv Orthopädie	17,9% (7 von 39)	16,8% (34 von 202)	0,865
Elektiv Weichteilchirurgie	30% (6 von 20)	17,2% (50 von 290)	0,151
Elektiv Zahn	0% (0 von 9)	24% (6 von 25)	0,105
Notfall Orthopädie	7,7% (2 von 26)	3,4% (1 von 29)	0,489
Notfall Weichteilchirurgie	25% (1 von 4)	0% (0 von 8)	0,140
Notfall Zahn	-	-	-

Tab. 3: Anteil der an einer PAC erkrankten Pferde mit und ohne Butorphanol – Gabe und die entsprechenden p-Werte. P-Werte < 0.05 sind fett gedruckt.

3.3. Methadon

Insgesamt 40 der 777 Pferde wurden postoperativ mit Methadon behandelt. 8 von diesen 40 Tieren bekamen im Beobachtungszeitraum eine Kolik, was einem Prozentsatz von 20 % entspricht. Von den Pferden, die kein Methadon erhielten, bekamen 14,5 % (107 von 737 Pferden) eine PAC. Der p-Wert beträgt 0,359 was bedeutet, dass die postoperative Gabe von Methadon sich nicht signifikant auf eine Erhöhung der Kolikwahrscheinlichkeit auswirkt.

In weiterer Folge wurden die Patienten nach der Art der Operation unterteilt.

	Koliker mit Methadon in %	Koliker ohne Methadon in %	p-Wert
Nur Anästhesie	20% (1 von 5)	5,9% (7 von 118)	0,212
Elektiv Orthopädie	25% (4 von 16)	16,4% (37 von 225)	0,379
Elektiv Weichteilchirurgie	10% (1 von 10)	18,3% (55 von 300)	0,500
Elektiv Zahn	25% (1 von 4)	16,7% (5 von 30)	0,681
Notfall Orthopädie	25% (1 von 4)	3,9% (2 von 51)	0,074
Notfall Weichteilchirurgie	0% (0 von 1)	9,1% (1 von 11)	0,753
Notfall Zahn	-	-	-

Tab. 4: Anteil der an einer PAC erkrankten Pferde mit und ohne Methadon – Gabe und die entsprechenden p-Werte. P-Werte < 0.05 sind fett gedruckt.

3.4. Morphin

Die restlichen Patienten, die mit einem Opioid behandelt wurden, bekamen Morphin verabreicht. Insgesamt waren dies 64 von 777 Patienten. 20 dieser 64 Pferde reagierten mit einer Kolik, was einem Prozentsatz von 31,3 % entspricht. Von den Pferden, die kein Morphin postoperativ erhielten zeigten 13,3 % (95 von 713 Tieren) Symptome einer PAC. Der p-Wert beträgt 0,0001, der Unterschied zwischen den Werten ist damit statistisch signifikant.

Aufgeschlüsselt nach der Art der Operation stellt sich die Anzahl der Koliken folgendermaßen dar.

	Koliker mit Morphin in %	Koliker ohne Morphin in %	p-Wert
Nur Anästhesie	33,3% (2 von 6)	5,1% (6 von 117)	0,008
Elektiv Orthopädie	42,1% (8 von 19)	14,9% (33 von 222)	0,002
Elektiv Weichteilchirurgie	35,7% (5 von 14)	17,2% (51 von 296)	0,079
Elektiv Zahn	28,6% (4 von 14)	10% (2 von 20)	0,162
Notfall Orthopädie	0% (0 von 8)	6,4% (3 von 47)	0,462
Notfall Weichteilchirurgie	50% (1 von 2)	0% (0 von 10)	0,2
Notfall Zahn	0% (0 von 1)	-	-

Tab. 5: Anteil der an einer PAC erkrankten Pferde mit und ohne Morphin – Gabe und die entsprechenden p-Werte. P-Werte < 0.05 sind fett gedruckt.

4 Diskussion

Das Risiko einer postoperativen Kolik ist hinlänglich bekannt und wurde in der Literatur auch unabhängig von etwaigen perioperativen Opioidgaben untersucht. So etwa stellten LITTLE et al. (2001) bei 12 % der Studienpopulation eine postoperative Kolik fest, SENIOR et al. (2006) ermittelte eine PAC-Rate von 5,2 %, wobei er multifaktorielle Einflüsse für das Auftreten einer Kolik verantwortlich machte, unter anderem auch Opiode. Bemerkenswert bei den Ergebnissen von SENIOR et al. (2006) ist, dass die PAC-Rate von 5,2 % der gemittelte Wert der Ergebnisse von 4 Kliniken ist, wobei die Werte der einzelnen Kliniken zwischen 1,9 % und 7,7 % variierten.

Von den 777 Pferden, deren Daten für diese Studie ausgewertet wurden, bekamen 203 Tiere perioperativ ein Opioid verabreicht. Bei 37 dieser 203 Pferde (18,2%) wurde eine Kolik diagnostiziert. Von diesen 37 Pferden erhielten 4 Tiere eine Anästhesie ohne operativen Eingriff, 15 Tiere eine elektive orthopädische Operation, 10 Tiere einen elektiven weichteilchirurgischen Eingriff, 5 Tiere eine elektive Zahnoperation, 2 Tiere einen notfallorthopädischen Eingriff und 1 Tier eine Notfall weichteilchirurgische Operation.

Von den Pferden, die postanästhetisch kein Opioid erhielten, entwickelten 13,6 % eine Kolik. Dieser Wert liegt im oberen Bereich der Bandbreite jener Ergebnisse, die in verschiedenen Studien nachzulesen sind. Der p-Wert betrug 0,134 was bedeutet, dass der Unterschied statistisch nicht signifikant ist.

Verantwortlich für die vergleichsweise hohe Rate an Koliken kann unter anderem sein, dass viele Pferde mit komplikationslosen Eingriffen die Klinik vor den 72 Stunden verlassen haben und somit in der Auswertung keine Berücksichtigung fanden.

Des Weiteren wurde in einer anderen Studie an der Veterinärmedizinischen Universität Wien dokumentiert (MOKRY, 2017), dass die PAC-Rate von 14,8 % für Pferde mit elektiven Eingriffen höher als im Vergleich mit Ergebnissen in der Literatur (2,8% - 8,7%) lag (SENIOR et al., 2004; ANDERSEN et al., 2006; NELSON et al. 2013). Als mögliche Erklärung wird die Erfassung einer größeren Anzahl von Parametern für die Definition einer PAC angegeben.

In vorliegender Studie konnte demnach kein Nachweis erbracht werden, dass die perioperative Verabreichung der hier betrachteten Opiode Butorphanol, Methadon und Morphin generell zu einer signifikanten Erhöhung des postoperativen Kolikrisikos führt, wenn man die Ergebnisse der drei Opiode zusammenfasst. Die Nullhypothese konnte demnach in der statistischen Auswertung der hier untersuchten Opiode bestätigt werden.

Betrachtet man die Auswertung der einzelnen Opioide getrennt, so wird in dieser Studie die Hypothese sowohl für Butorphanol als auch für Methadon bestätigt.

Butorphanol bekamen 131 der 777 Studienteilnehmer verabreicht, wobei 18 Tiere (13,7 %) mit Koliksymptomen behandelt werden mussten. Der p-Wert lag bei 0,788 was impliziert, dass die postanästhetische Gabe von Butorphanol die Wahrscheinlichkeit einer Koliikepisode nicht signifikant ansteigen lässt. Vergleichbare Ergebnisse findet man in der Literatur (SENIOR et al., 2004; SANCHEZ et al. 2008)

DIAS et al. (2014) stellten eine zeitlich begrenzte «geringe, aber statistisch signifikante» Reduktion der GIT-Motilität nach Butorphanolgabe fest, was das Risiko einer Koliikepisode erhöht.

Beim Methadon waren die Ergebnisse in der vorliegenden Studie ähnlich wie bei Butorphanol. 40 der 777 Pferde wurden postoperativ mit Methadon behandelt, wobei 8 Tiere (20 %) im Beobachtungszeitraum eine Kolik bekamen. Der p-Wert von 0,359 drückt aus, dass die postoperative Gabe von Methadon sich nicht signifikant auf die Erhöhung der PAC-Rate auswirkt.

In der Literatur war keine Studie für Vergleichszwecke zu finden, die sich mit dem Einfluss perioperativer Methadongabe auf die PAC-Rate beschäftigte.

Wirft man hingegen einen Blick auf die Ergebnisse von Morphin, so ist sehr wohl bei der perioperativen Verwendung von Morphin ein deutlicher Anstieg der Kolikwahrscheinlichkeit messbar.

Von den 64 Pferden, die mit Morphin behandelt wurden, reagierten 20 Tiere mit einer PAC, was einem Prozentsatz von 31,3 % entspricht. Der p-Wert betrug 0,0001, was auf einen signifikanten Einfluss von perioperativ verabreichtem Morphin auf das Risiko einer postoperativen Koliikepisode hinweist.

Die Hypothese, dass Pferde, die intra- oder postoperativ ein Opioid erhalten haben, keine erhöhte Neigung zu postoperativen Koliikepisoden zeigen, wurde demnach durch vorliegende retrospektive Studie für das Opioid Morphin widerlegt.

Betrachtet man die Signifikanz der Ergebnisse aufgeschlüsselt nach Art der Operation, konnte nur in einigen Bereichen ein relevanter Zusammenhang festgestellt werden.

Von den 6 Pferden, die ohne operativen Eingriff anästhesiert wurden, reagierten 2 mit einer PAC. Der p-Wert war 0,006 was bedeutet, dass die postanästhetische Gabe von Morphin sich signifikant auf die PAC-Rate auswirkte, wenn eine Anästhesie ohne Operation durchgeführt wurde.

Ebenso signifikant war das Ergebnis bei den 19 Patienten mit einer elektiven orthopädischen Operation, wo 8 der 19 Tiere (42,1%) eine PAC entwickelten und der p-Wert bei 0,002 lag.

Bei allen anderen Operationsarten konnte kein signifikanter Einfluss von Morphin auf die PAC-Rate nachgewiesen werden.

So wurden 14 Pferde, die Morphin erhalten hatten, einer elektiven weichteilchirurgischen Operation unterzogen. Bei 5 dieser Pferde wurde eine Kolik diagnostiziert, der p-Wert lag bei 0,079, wodurch das Ergebnis als nicht signifikant einzustufen ist.

Nicht signifikant waren auch die Resultate bei einer elektiven Zahnbehandlung (p-Wert von 0,162, bei orthopädischen Notfalloperationen (p-Wert von 0,462) sowie bei weichteilchirurgischen Notfallbehandlungen (p-Wert von 0,2). Das eine Pferd, welches im Rahmen einer zahnmedizinischen Notfallbehandlung Morphin erhalten hatte, entwickelte keine PAC.

Wenn man die Ergebnisse nach Operationsart aufgeschlüsselt betrachtet, sind die jeweiligen Studienpopulationen teilweise sehr klein, was die statistische Aussagekraft deutlich einschränkt. Das Gesamtergebnis (für Morphin), dass Pferde, die peri- oder postoperativ Morphin erhalten haben, eine erhöhte Neigung für postoperative Kolikeyepisoden zeigen, kann aufgrund der vergleichsweise großen Anzahl an erfassten Patienten, als realistisch angesehen werden.

In der Literatur ist Morphin das am meisten untersuchte Opioid bezüglich seiner Wirkungen und unerwünschten Nebenwirkungen auf Equiden, wobei die Ergebnisse bezüglich seines Einflusses auf die Entwicklung einer PAC variieren. So konnten MIRCICA et al. (2003) und MARTIN-FLORES (2014) in ihren Studien keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Morphingaben und Kolikeywahrscheinlichkeit feststellen. Bei der Studie von ANDERSON et al. (2006) ergab sich zwar eine statistisch signifikante erhöhte Gesamtprävalenz von Kolikey bei Pferden denen Morphin perioperativ verabreicht wurde, bei Miteinbeziehung aller statistisch relevanten Werte in das multivariable endgültige Berechnungsmodell, wurde der Einsatz von Morphin jedoch nicht mehr statistisch relevant mit Kolikey assoziiert.

SENIOR (2004) dagegen assoziierte in seiner Studie die perioperative Morphingabe mit einem 4-fach höheren Kolikeyrisiko verglichen mit der Verwendung von Butorphanol oder keinem Opioid. Er konnte dabei auf eine Studienpopulation von 428 Tieren zurückgreifen, was, verglichen mit anderen Studien, eine relativ große Anzahl ist, wodurch auch die statistische Auswertung aussagekräftiger ist.

SENIOR et al. (2006) führten auch die erste prospektive Studie durch, um die Prävalenz einer PAC und Risikofaktoren für die Entwicklung einer PAC bei nicht abdominalen Operationen zu untersuchen. Dabei stellten sie einen multifaktoriellen Einfluss auf die Kolikwahrscheinlichkeit fest, wobei die vier unterschiedlichen Kliniken, an welchen die Untersuchungen durchgeführt wurden, einen sehr wesentlichen Faktor bei den Ergebnissen darstellten. Interessant bei dieser Studie von Senior et al. ist, dass kein signifikanter Unterschied zwischen der Verwendung von Butorphanol oder Morphin auf die PAC-Rate festgestellt werden konnte. Die Klinik, welche ausschließlich Butorphanol verwendete hatte eine vergleichbare Anzahl von Kolikfällen wie jene Klinik, welche ausschließlich Morphin verwendete. Senior et al. konnte also das Ergebnis seiner vorherigen Studie, wo Morphin die Kolikwahrscheinlichkeit um das 4-fache erhöhte, nicht wiederholen. Dies kann auch daran liegen, dass mehrere Faktoren zusammenspielen müssen, um eine PAC auszulösen und die Bedingungen für die Studienpopulation immer andere sind, wenn die Untersuchungen nicht an ein und derselben Klinik stattfinden.

Vergleicht man die Ergebnisse der vorliegenden Studie mit Resultaten aus bis dato durchgeführten Untersuchungen, so scheint diese Studie das zu bestätigen, was man anhand der bereits vorhandenen Literatur vermuten konnte, auch wenn es durchaus widersprüchliche Ergebnisse über den Einfluss von perioperativ verabreichten Opioiden auf die Kolikwahrscheinlichkeit gibt.

In vorliegender Arbeit hebt sich der Einfluss von Morphin eindeutig von den anderen hier untersuchten Opioiden hervor und es konnte ein eindeutiger Zusammenhang zwischen peri- oder postoperativ verabreichtem Morphin und erhöhtem postanästhetischem Kolikrisiko festgestellt werden.

Dennoch dürfen die Schwächen dieser Studie nicht außer Acht gelassen werden. So wurden jene Pferde, die die Klinik bereits innerhalb von 72 Stunden nach der OP verlassen haben, aus der Studienpopulation ausgeschlossen. Dies könnte unter anderem den, im Vergleich zu anderen Studien, doch recht hohen Anteil an postoperativen Koliken erklären, da etliche Pferde nach Routineoperationen wie zum Beispiel Kastrationen somit nicht mehr miteinbezogen wurden. Des Weiteren ist eine retrospektive Studie von genauen Aufzeichnungen abhängig. Sind diese nicht in ausreichendem Umfang gegeben, führt dies zum Ausschluss der Patienten. Darüber hinaus wurde in der statistischen Auswertung nicht miteinbezogen, wie lange sich die Pferde vor der OP bereits in der Klinik aufhielten, wobei die Aufenthaltszeit vor der OP in der Klinik auch einen Einfluss auf das postoperative Kolikrisiko haben kann. Nicht berücksichtigt

wurden in vorliegender Arbeit außerdem etwaig verabreichte andere analgetisch wirksame Medikamente, welche sich ebenfalls auf die Entstehung von Koliikepisoden auswirken können. Die Patientenzahl in den Untergruppen war teilweise sehr gering, somit waren derartige Ergebnisse nicht repräsentativ. In diesem Punkt wäre eine prospektive Studie mit hoher Patientenzahl in den einzelnen Gruppen sinnvoll.

Um eindeutigere Aussagen tätigen zu können, wäre eine prospektive Langzeitstudie zu diesem Thema sinnvoll, wobei die Studie nach den Erfahrungen von Senior et al. 2006 an einer einzigen Klinik durchgeführt werden sollte, um möglichst gleiche Umgebungsbedingungen für die Studienteilnehmer zu schaffen, da es viele Parameter gibt, die für das Auslösen einer Koliikepisode verantwortlich gemacht werden können.

Nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie sollten als perioperativ verabreichtes Opioid eher Methadon bzw. Butorphanol gewählt werden.

Zusammenfassung

Der Einsatz von Opioiden zur analgetischen Behandlung ist in der Pferdemedizin weit verbreitet. Jedoch ist die Verwendung von Opioiden aufgrund von Nebenwirkungen auf die Motilität des Gastrointestinaltraktes und einem potentiell erhöhten Kolikrisiko eingeschränkt. In dieser retrospektiven Studie wurde untersucht, ob durch den peri- oder postoperativen Einsatz von Methadon, Butorphanol und Morphin ein signifikanter Einfluss auf das Entstehen einer postanästhetischen Kolik festgestellt werden kann.

Um in die Studie aufgenommen zu werden, mussten die Patienten mindestens 12 Monate alt sein, sich einer Vollnarkose unterziehen und frei von primären Magen-Darm-Erkrankungen sein. Darüber hinaus mussten sie nach der Operation mindestens 72 Stunden in der Klinik bleiben. Die chirurgischen Patienten wurden weiter in Gruppen eingeteilt, wobei zwischen der Art der Operation (Weichteilchirurgie, Orthopädie, Zahnmedizin) und dem Notfallstatus (elektiv, Notfall) unterschieden wurde. Die Inzidenz von PAC wurde aus klinischen Aufzeichnungen sowie der Verabreichung von Methadon, Butorphanol oder Morphin peri- oder postoperativ bestimmt.

Innerhalb des 5-jährigen Studienzeitraums erfüllten 777 Pferde die Inklusionskriterien. Weder die Gabe von Methadon noch Butorphanol zeigten bei Auswertung der verfügbaren Daten in irgendeiner Gruppe ein erhöhtes PAC-Risiko.

Die Verwendung von Morphin zeigte jedoch einen signifikanten Anstieg der Wahrscheinlichkeit, eine Kolik zu entwickeln. Somit konnte die Nullhypothese durch die vorliegende retrospektive Studie für die Opiode Methadon und Butorphanol bestätigt, für Morphin jedoch nicht bestätigt werden. Basierend auf diese Ergebnisse sollte der systemische Einsatz von Morphin bei Pferden peri- oder postoperativ kritisch bewertet werden. Klinisch prospektive randomisierte Studien sind erforderlich, um den Einfluss von Morphin auf die Entwicklung von PAC bei Pferden weiter zu untersuchen.

Summary

The use of opioids for analgesic treatment is widely accepted in equine medicine. However opioid use is limited by concerns regarding their side-effect on gastrointestinal motility and a potential increased risk for colic. This retrospective study investigated whether the peri- or postoperative use of methadone, butorphanol or morphine had an influence on the development of postanesthetic colic (PAC).

For inclusion into the study patients had to be at least 12 months old, undergo one general anaesthetic period and be free from primary gastrointestinal disease. Furthermore a hospitalization time of a minimum of 72 hours was necessary. Surgical patients were further divided into groups, differentiating between type of surgery (soft tissue, orthopaedic, dental) and emergency status (elective, emergency). Incidence of PAC was determined from clinical records, as well as administration of either methadone, butorphanol or morphine peri- or postoperatively.

Within the 5 year study period, 777 horses fulfilled the inclusion criteria. Neither the administration of methadone nor butorphanol showed an increased risk of PAC in any group when evaluating the available data.

The use of morphine however showed a significant increase in the likelihood of developing a PAC. Thus, the null hypothesis could be confirmed by the present retrospective study for the opioids methadone and butorphanol, but refused for morphine. Based on these results the systemic use of morphine in horses peri- or postoperatively should be critically evaluated. Clinical prospective randomized studies are needed to further investigate the influence of morphine on the development on PAC in horses.

Literaturverzeichnis

Aktories K, Förstermann U, Hofmann FB, Starke K. 2011. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 9. Auflage, Urban und Fischer, München

Andersen MS, Clark L, Dyson SJ, Newton JR. 2006. Risk factors for colic in horses after general anaesthesia for MRI or nonabdominal surgery: absence of evidence of effect from perianaesthetic morphine. *Equine Veterinary Journal* 38(4):368–374.

Bailey PA, Hague BA, Davis M, Major MD, Zubrod CJ, Brakenhoff JE. 2016. Incidence of post-anesthetic colic in non-fasted adult equine patients. *The Canadian Veterinary Journal = La Revue Veterinaire Canadienne* 57(12):1263–1266.

Bennett DG. 1972. Predisposition to abdominal crisis in the horse. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 161(11):1189-1194.

Bennett RC, Steffey EP. 2002. Use of opioids for pain and anesthetic management in horses. *The Veterinary Clinics of North America. Equine Practice* 18(1):47–60.

Blikslager AT, Bowman KF, Levine JF, Bristol DG, Roberts MC. 1994. Evaluation of factors associated with postoperative ileus in horses: 31 cases (1990-1992). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 205(12):1748–1752.

Boscan P, Van Hoogmoed LM, Farver TB und Snyder JR. 2006. Evaluation of the effects of the opioid agonist morphine on gastrointestinal tract function in horses. *American Journal of Veterinary Research*. 67, 992-997

Brodbelt D. 2009. Perioperative mortality in small animal anaesthesia. *The Veterinary Journal* 182: 152-161

Budras KD, Mülling C, Pfarrer C, Reese S, Kölle S, Hrsg. 2014. Atlas der Anatomie des Pferdes. 7. Vollständig überarbeitete Auflage, Hannover : Schlütscher

Carregaro AB, Freitas GC, Ribeiro MH, Xavier NV, Doria RGS. 2014. Physiological and analgetic effects of continuous-rate infusions of morphine, butorphanol, tramadol or methadone in horses with lipopolysaccharide (LPS)-induced carpal synovitis. *BMC Veterinary research*

Carregaro AB, Luna SP, Mataqueiro MI, De Queiroz-Neto A. 2007. Effects of buprenorphine on nociception and spontaneous loco- motor activity in horses. *American Journal of Veterinary Research* 68, 246-250.

Carregaro AB, Neto FJT, Beier SL, Luna SRL. 2006. Cardiopulmonary effects of buprenorphine in horses. *American Journal of Veterinary Research* 67, 1675-1680.

Clark JO. 1999. Analgesia – Clinical Pharmacology and therapeutics. *The Veterinary Clinics of North America. Equine Practice*. 15, 705-723.

Clarke KW, Paton BS. 1988. Combined use of detomidine with opiates in the horse. *Equine Veterinary Journal*. 20, 331-334.

Clutton RE. 2010. Opioid analgesia in horses. *Veterinary Clinics of North America, Equine Practice* 26, 493-514

Clark L, Clutton RE, Blissitt KJ, Chase-Topping ME. 2005. Effects of peri-operative morphine administration during halothane anaesthesia in horses. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 32, 10-5.

Clark L, Clutton RE, Blissitt KJ, Chase-Topping ME. 2008. The effects of morphine on the recovery of horses from halothane anaesthesia. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 35, 22-9.

Cohen ND, Lester GD, Sanchez LC, Merritt AM and Roussel AJ Jr. 2004. Evaluation of risk factors associated with development of postoperative ileus in horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 225 (7), 1070-1078.

Combie J, Shults T, Nugent EC, Dougherty J, Tobin T. 1981. Pharmacology of narcotic analgesics in the horse: selective blockade of narcotic- induced locomotor activity. *American Journal of Veterinary Research* 42, 716-721.

Combie J, Shults T, Nugent EC, Dougherty J, Tobin T. 1983. Pharmacokinetics and protein binding of morphine in horses. *American Journal of Veterinary Research* 44(5), 870-487).

Corletto F, Rasis AA, Brearley JC. 2005. Comparison of morphine and butorphanol as pre-anaesthetic agents in combination with romifidine for field castration in ponies. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 32, 16-22.

Curtis L, Burford JH, Thomas JSM, Curran ML, Bayes TC, England GCW, Freeman SL. 2015. Prospective study of the primary evaluation of 1016 horses with clinical signs of abdominal pain by veterinary practitioners, and the differentiation of critical and non-critical cases. *Acta Veterinaria Scandinavica*. 57(69).

Davies JV. 1984. Colic: 1. Aetiopathogenesis. *Equine Pract*. 180-184

De Luca A, Coupar IM. 1996. Insights into opioid action in the intestinal tract. *Pharmacology & Therapeutics*. 69:103–115.

Dias BP, De Araujo MA, Deschk M, Trein TA, Pinheiro NC, Venturolli Perri SH, Rodrigues CA, Patto dos Santos PS, 2014. Effects of a continuous rate infusion of butorphanol in isoflurane-anesthetized horses on cardiorespiratory parameters, recovery quality, gastrointestinal motility and serum cortisol concentrations. *Acta Cirurgica Brasileira*. 29(801).

Dobkin A, Eamkaow S, Zak S, Caruso F. 1974. Butorphanol: a double-blind evaluation in postoperative patients with moderate or severe pain. *Canadian Journal of Anesthesia / Journal canadien d'anesthésie* 21, 600-610.

Dugdale AHA, Taylor PM. 2016. Equine anaesthesia-associated mortality: where are we now? *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 43(3):242–255.

Fee JPH, Bovill JG. 2005. *Pharmacology For Anaesthesiologists*. Taylor & Francis, Abingdon

Felsby S, Nielsen J, Arendt-Nielsen L, Jensen TS. 1996. NMDA receptor blockade in chronic neuropathic pain: a comparison of ketamine and magnesium chloride. *Pain* 64, 283-291.

Gaynor JS, Muir WW. 2008. *Handbook of Veterinary Pain Management* 2. Auflage, Mosby/Elsevier, Missouri .

Goldstein A., Naidu A. 1989. Multiple opioid receptors: ligand selectivity profiles and binding site signatures. *Molecular Pharmacology* 36(2): 265-272.

Gorman AL, Elliott KJ, Inturrisi CE. 1997. The d- and l-isomers of methadone bind to the non-competitive site on the N-methyl- D-aspartate (NMDA) receptor in rat forebrain and spinal cord. *Neuroscience Letters* 223, 5-8.

- Greenwald MK, Stitzer ML. 1998. Butorphanol agonist effects and acute physical dependence in opioid abusers: comparison with morphine. *Drug and Alcohol Dependence* 53, 17-30.
- Hellyer PW, Bai L, Supon J, Quail C, Wagner AE, Mama KR, Magnusson KR. 2003. Comparison of opioid and alpha-2 adrenergic receptor binding in horse and dog brain using radioligand autoradiography. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 30, 172-182.
- Ionita J-C, Lempe A, Leupold T, Spadavecchia C. 2007. Analgetika beim Pferd: eine aktuelle bersicht. *Pferdeheilkunde* 23: 312-322
- Jago RC, Corletto F, Wright IM. 2015. Peri-anaesthetic complications in an equine referral hospital: Risk factors for post anaesthetic colic. *Equine Veterinary Journal* 47(6):635–640.
- Johnston GM, Eastment JK, Wood J, Taylor PM. 2002. The confidential enquiry into perioperative equine fatalities (CEPEF): mortality results of Phases 1 and 2. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 29(4):159–170.
- Jung C, Hospes R, Bostedt H, Litzke LF. 2008. Surgical treatment of uterine torsion using a ventral midline laparotomy in 19 mares. *Australian Veterinary Journal* 86, 272-276.
- Kalpravidh M, Lumb WV, Wright M, Heath RB. 1984a. Effects of butorphanol, flunixin, levorphanol, morphine, and xylazine in ponies. *American Journal of Veterinary Research*. 45:217–223.
- Kalpravidh M, Lumb WV, Wright M, Heath RB. 1984b. Analgesic effects of butorphanol in horses: Dose-response studies. *American Journal of Veterinary Research*. 45(2): 211–216.
- Kamerling S, Wood T, DeQuick D, Weckman TJ, Tai C, Blake JW, Tobin T. 1989. Narcotic analgesics, their detection and pain measurement in the horse: A review. *Equine Veterinary Journal* 21, 4-12.
- Kirstensen JD, Svensson B, Gordh T Jr. 1992. The NMDA-receptor antagonist CPP abolishes neurogenic “wind-up pain” after intrathecal administration in humans. *Pain* 51, 249-253.
- Knych HK, Casbeer HC, Mckemie S, Arthur RM. 2012. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of butorphanol following intravenous administration to the horse. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 36, 21-30

Kohn CW, Muir III WW. 1988. Selected aspects of the clinical pharmacology of visceral analgesics and gut motility modifying drugs in the horse. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2, 85-91.

Lahti RA, Mickelson MM, McCall JM, Von Voigtlander PF. 1985. [3H]U-69593 a highly selective ligand for the opioid receptor. *European Journal of Pharmacology* 109, 281-284.

Leblond A, Villard I, Leblond L, Sabatier P, Sasco AJ. 2000. A retrospective evaluation of the causes of death of 448 insured French horses in 1995. *Veterinary Research Communications*. 24(2):85-102.

Lemberg K, Kontinen VK, Viljakka K, Kylänlahti I, Ylikauhalouma J, Kalso E. 2006. Morphine, Oxycodone, Methadone and Its Enantiomers in Different Models of Nociception in the Rat. *Anesthesia & Analgesia* 102, 1768-1774.

Levennois OL, Spadavecchia C, Bergadano A, Schatzmann U. 2005. Die Verwendung von Opioiden als Schmerzmittel beim Pferd unter besonderer Berücksichtigung der Rückenmarksanästhesie. *Pferdeheilkunde* 4, 311-316

Linardi RL, Stokes AM, Keowen ML, Barker SA, Hosgood GL, Short CR. 2012. Bioavailability and pharmacokinetics of oral and injectable formulations of methadone after intravenous, oral, and intragastric administration in horses. *American Journal of Veterinary Research* 73, 290-295.

Little D, Redding WR, Blikslager AT. 2001. Risk factors for reduced postoperative fecal output in horses: 37 cases (1997-1998). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 218(3):414-420.

Löscher W, Ungemach F; Kroker R. 2014. *Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren*. 9. Auflage, Enke, Stuttgart.

Love EJ, Lane JG, Murison PJ. 2006. Morphine administration in horses anaesthetized for upper respiratory tract surgery. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 33(3): 179-188.

Love EJ, Taylor PM, Clark C, Whay HR, Murrell J. 2009. Analgesic effect of butorphanol in ponies following castration. *Equine Vet. J.* 41, 552-556.

Love EJ, Taylor PM, Murrell J, Whay HR. 2011. Effects of acepromazine, butorphanol and buprenorphine on thermal and mechanical nociceptive thresholds in horses. *Equine Veterinary Journal* 44, 221-225.

Martin-Flores M, Campoy L, Kinsley MA, Mohammed HO, Gleed RD, Cheetham J. 2014. Analgesic and gastrointestinal effects of epidural morphine in horses after laparoscopic cryptorchidectomy under general anesthesia. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 41:430–437.

Merritt AM, Burrow JA, Hartless CS. 1998. Effect of xylazine, detomidine, and a combination of xylazine and butorphanol on equine duodenal motility. *American Journal of Veterinary Research* 59(5):619–623.

Mircica E, Clutton RE, Kyles KW, Blissitt KJ. 2003. Problems associated with perioperative morphine in horses: a retrospective case analysis. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 30(3):147–155.

Mokry A.M.S. 2017. Retrospektive Studie zur Beurteilung des Einflusses der präoperativen Nahrungskarenz auf postanästhetische Koliken beim Pferd. Bachelorarbeit, Veterinärmedizinische Universität Wien

Muir WW. 1981. Drugs Used to Produce Standing Chemical Restraint in Horses. *Veterinary Clinics of North America-Large Animal Practice*, 3, 17-44.

Muir WW. Hubbell JAE. 2008. *Equine Anesthesia: Monitoring and Emergency Therapy*. 2. Auflage, Mosby Elsevier, Missouri

Muir WW, Robertson JT. Visceral analgesia. 1985. Effects of xylazine, butorphanol, meperidine, and pentazocine in horses. *American Journal of Veterinary Research*. 46(10):2081–4.

Narita M, Suzuki M, Mizoguchi H, Narita M, Yajima Y, Sakurada S, Tseng LF, Suzuki T. 2003. Up-regulation of μ -opioid receptor-mediated G-protein activation in protein kinase C knockout mice following repeated naloxone treatment. *Neuroscience Letters* 338, 103-106.

Nelson BB, Lordan EE, Hassel DM. 2013. Risk factors associated with gastrointestinal dysfunction in horses undergoing elective procedures under general anaesthesia. *Equine Veterinary Journal* 45 Supplement(45):8–14.

Nolan AM, Besley W, Reid J, Gray G. 1994. The effects of butorphanol on locomotor activity in ponies: a preliminary study. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 17, 323-326

Pasternak GW. 1993. Pharmacological mechanisms of opioid analgesics. *Clinical neuropharmacology* 16 (1): 1-18.

Pasternak GW. 2003 Insights into genetics of mu-opioid analgesics: lesson from the clinic. *European Journal of Palliative Care* 10, 36-38.

Potter JJ, Macfarlane PD, Love EJ, Tremaine H, Taylor PM, Murrell JC. 2016. Preliminary investigation comparing a detomidine continuous rate infusion combined with either morphine or buprenorphine for standing sedation in horses. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 43, 189-194.

Price J, Eager RA, Welsh EM, Waran NK. 2005. Current practice relating to equine castration in the UK. *Research in Veterinary Science*. 78, 277-280.

Price J, Marques JM, Welsh EM, Waran NK. 2002. Pilot epidemiological study of attitudes towards pain in horses. *Veterinary Record* 151, 570-575.

Raffa RB, Schupsky JJ. 1994. Opioid mu receptor subtypes (possible mu1 and mu2) revealed by morphine-induced antinociception vs endothelin-1 in recombinant inbred CXBX mice. *Life Sciences* 54, PL57-52.

Reisine T. 1996. Opioid analgesics and antagonists. In: *The pharmacological basis of therapeutics* 9th ed. Goodman and Gilman's. McGraw-Hill book company, New York, 521-539.

Riederer P, Laux G. 2009. *Grundlagen der Neuro-Psychopharmakologie: Ein Therapiehandbuch*. Springer, Wien

Robinson EP, Natalini CC. 2002: Epidural anesthesia and analgesia in horses. *Veterinary Clinics of North America. Equine Practice*. 18, 61-82

Röcken M, Mosel G, Stehle C, Rass J, Litzke LF. 2007. Left- and Right-Sided Laparoscopic-Assisted Nephrectomy in Standing Horses with Unilateral Renal Disease. *Veterinary Surgery* 36, 568-572.

Roger T, Bardon T, Ruckebusch Y. 1994. Comparative effects of mu and kappa opiate agonists on the cecocolic motility in the pony. *Canadian Journal of Veterinary Research = Revue Canadienne De Recherche Veterinaire* 58(3):163–166.

Roussel AJ Jr, Cohen ND, Hooper RN, Rakestraw PC. 2001. Risk factors associated with development of post operative ileus in horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 219, 72-78.

Sano H, Martin-Flores M, Santos LCP, Cheetham J, Araos JD, Gleed RD. 2011. Effects of epidural morphine on gastrointestinal transit in unmedicated horses. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 38, 121-126.

Sanchez LC, Elfenbein JR, Robertson SA. 2008. Effect of acepromazine, butorphanol, or N-butylscopolammonium bromide on visceral and somatic nociception and duodenal motility in conscious horses. *American Journal of Veterinary Research* 69:579–585.

Schatzmann U.2000. Practical analgesic treatment in horses. In: *Animal Pain*. Hellebrekers L (ed). van der Wees uitgeverij,Utrecht,The Netherlands,pp.161-178.

Schatzmann U, Armbruster S, Stucki F, Busato A und Kohler I. 2001. Analgesic effect of butorphanol and levomethadone in detomidine sedated horses. *Journal of veterinary medicine. A Physiology, pathology, clinical medicine*. 48, 337-342.

Sellon DC, Monroe VL, Roberts MC, Papich MG. 2001. Pharmacokinetics and adverse effects of butorphanol administered by single intravenous injection or continuous infusion in horses. *American Journal of Veterinary Research*. 62(2):183-9.

Sellon DC, Roberts MC, Blikslager AT, Ulibari C., Papich MG. 2004. Effects of continuous rate intravenous infusion of butorphanol on physiologic and outcome variables in horses after celiotomy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 18, 555-563.

Senior JM, Pinchbeck GL, Dugdale AHA, Clegg PD. 2004. Retrospective study of the risk factors and prevalence of colic in horses after orthopaedic surgery. *The Veterinary Record* 155(11):321–325.

Senior JM, Pinchbeck GL, Allister R, Dugdale AHA, Clark L, Clutton RE, Coumbe K, Dyson S, Clegg PD. 2006. Post anaesthetic colic in horses: a preventable complication? *Equine Veterinary Journal* 38(5):479–484.

Sheehy JG, Hellyer PW, Sammonds GE, Mama KR, Powers BE, Hendrickson DA, Magnusson KR. 2001. Evaluation of opioid receptors in synovial membranes of horses. *American Journal of Veterinary Research* 62, 1408-1412.

Skarda TR, Muir WW. 2003. Comparison of electroacupuncture and butorphanol on respiratory and cardiovascular effects and rectal pain threshold after controlled rectal distention in mares. *American Journal of Veterinary Research*. 64(2):137-44.

Sojka JE, Adams SB, Lamar CH, Eller LL. 1988. Effect of butorphanol, pentazocine, meperidine, or metoclopramide on intestinal motility in female ponies. *American Journal of Veterinary Research* 49(4):527–529.

Tavakoli M, Corssen G, Caruso FS. 1976. Butorphanol and morphine: a double-blind comparison of their parenteral analgesic activity. *Anesthesia and Analgesia* 55, 394-401.

Tinker MK, White NA, Lessard P, Thatcher CD, Pelzer KD, Davis B, Carmel DK. Nov 1997a. Prospective study of equine colic incidence and mortality. *Equine Veterinary Journal* 29(6):448–453.

Toll L, Berzetei-Gurske IP, Polgar WE, Brandt SR, Adapa ID, Rodriguez L, Schwartz RW, Haggart D, O'Brien A, White A. 1998. Standard binding and functional assays related to medications development division testing for potential cocaine and opiate narcotic treatment medications. *NIDA Research Monograph*. 178:440–466

Traub-Dargatz JL, Koprak CA, Seitzinger AH, Garber LP, Forde K, White NA. 2001. Estimate of the national incidence of and operation-level risk factors for colic among horses in the United States, spring 1998 to spring 1999. *Journal of the American Veterinary Medicine Association* 219(1):67–71

Tulamo RM, Raekallio M, Taylor P, Johnson CB, Salonen M. 1996. Intra-articular morphine and saline injections induce release of large molecular weight proteoglycans into equine synovial fluid. *Zentralblatt für Veterinärmedizin. A* 43, 147-153

Yuan CS. 2004. Clinical status of methylnaltrexone, a new agent to prevent and manage opioid-induced side effects. *The journal of supportive oncology.* 2, 111–117.

Waldhoer, M., et al. (2004). "Opioid receptors." *Annual Review of Biochemistry.* 73: 953-990.

Waran N, Williams VM, Clarke N, Bridge IS. 2010. Recognition of pain and use of analgesia in horses by veterinarians in New Zealand. *New Zealand Veterinary Journal.* 58, 274-280.

Wenk HN, Brederson JD, Honda CN. 2006. Morphine Directly Inhibits Nociceptors in Inflamed Skin. *Journal of Neurophysiology* 95, 2083-2097.

Wohlfender FD, Doherr MG, Driessen B, Hartnack S, Johnston GM, Bettschart-Wolfensberger R. 2015. International online survey to assess current practice in equine anaesthesia. *Equine Veterinary Journal,* 47, 65-71.

Woolf CJ, Thompson SWN. 1991. The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-d- aspartic acid receptor activation; implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain* 44, 293-299.