

Tierärztliche Hochschule Hannover

**Die analgetische Wirkung von Tramadol bei Hunden im
akuten nozizeptiven Schmerzmodell**

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Grades einer Doktorin
der Veterinärmedizin
- Doctor medicinae veterinariae -
(Dr. med. vet.)
vorgelegt von
Anna-Lena Eichenberg
Heidelberg

Hannover 2012

Wissenschaftliche Betreuung:

1. Univ.-Prof. Dr. Sabine B. R. Kästner

Klinik für Kleintiere

1. Gutachterin(nen)/Gutachter:

Univ.-Prof. Dr. Sabine B. R. Kästner

Klinik für Kleintiere

2. Gutachterin(nen)/Gutachter:

PD Dr. Manuela Gernert

Institut für Pharmakologie und Toxikologie

Tag der mündlichen Prüfung : 08. 11. 2012

Meiner Familie

Inhalt

1. Einleitung.....	7
2. Das Thema Schmerz bei Mensch und Tier in der Literatur	8
2.1. Schmerz	8
2.1.1. Schmerz bei Mensch und Tier.....	9
2.1.2. Kategorien von Schmerz.....	11
2.1.3. Physiologischer Schmerz.....	12
2.1.4. Pathophysiologie des Schmerzes.....	18
2.1.5. Chronischer Schmerz	20
2.1.6. Reaktionen auf Schmerz.....	21
2.2. Algesimetrie	25
2.2.1. Algesimetrie beim Menschen	26
2.2.2. Algesimetrie bei Tieren.....	29
2.2.2.1. <i>Elektrische Testverfahren</i>	32
2.2.2.2. <i>Thermische Testverfahren</i>	33
2.2.2.3. <i>Mechanische Testverfahren</i>	35
2.2.2.4. <i>Chemische Testverfahren</i>	36
3. Analgetika.....	36
3.1. Endogene Schmerzkontrolle	38
3.2. Opioidrezeptoren	39
3.3. Opioide (Gruppe der starken Analgetika).....	40
3.3.1. Einteilung von Opioiden	40
3.3.2. Wirkung von Opioiden	40
3.3.3. Mechanismen der Opioidwirkung	43
3.3.4. Nebenwirkungen.....	44
3.3.5. Applikation	47
3.3.5.1. <i>Parenterale Applikation</i>	47
3.3.5.2. <i>Subkutane Applikation</i>	48
3.3.5.3. <i>Orale Applikation</i>	49
3.3.5.4. <i>Rektale Applikation</i>	49
3.3.5.5. <i>Transdermale Applikation</i>	49

3.4. Tramadol	50
3.5 Naloxon.....	62
4. Material und Methode.....	63
4.1. Versuchstiere.....	63
4.2. Studiendesign.....	64
4.3. Medikamente	65
4.4. Geräte	65
4.4.1. <i>Gerät zur thermischen Stimulation</i>	65
4.4.2. <i>Gerät zur mechanischen Stimulation</i>	69
4.5. Instrumentierung	71
4.6. Reaktionen auf nozizeptive Reize	74
4.7. Messzeitpunkte	74
4.8. Blutproben.....	75
4.9. Nachweis von Tramadol und O-desmethyltramadol	76
4.10. Bestimmung der maximalen Konzentration von O-desmethyltramadol	76
4.11. Nebenwirkungen.....	76
4.12. Statistik.....	76
5. Ergebnisse	77
5.1. Baselinestabilität ohne Medikation.....	77
5.2. Schwellenwerte nach Applikation von Tramadol und Einfluss von Naloxon im thermischen Schmerzmodell.....	78
5.3. Schwellenwerte nach Applikation von Tramadol und Einfluss von Naloxon im mechanischen Schmerzmodell.....	81
5.4. Plasmakonzentration von M1	85
5.5. Nebenwirkungen	85
6. Diskussion	87
7. Schlussfolgerung und Ausblick	101
8. Zusammenfassung	103
9. Summary	104
10. Literaturverzeichnis.....	106
11. Abkürzungsverzeichnis	120
11. Danksagung.....	121

1. Einleitung

Tramadol wurde 1977 unter dem Namen Tramal[®] von der Firma Grünenthal GmbH in Aachen zur analgetischen Behandlung bei chronischen Schmerzen beim Menschen auf den Markt gebracht. Zur Anwendung stehen Tropfen zur oralen oder Injektionslösungen zur i.v., i.m. oder s.c. Applikation zur Verfügung. Das Medikament zählt zu der Gruppe der Opiode und wirkt als schwacher Agonist am μ -Rezeptor. Zusätzlich wirkt es analgetisch durch die Hemmung der Wiederaufnahme der Neurotransmitter Serotonin und Noradrenalin, die eine wichtige Rolle in der Weiterleitung von Schmerz spielen.

Ein wichtiger Vorteil gegenüber anderen Opioiden wie Morphin ist, dass Tramadol kein oder nur ein geringes Potential zur Ausbildung von Abhängigkeit besitzt. Da es deshalb nicht den Regulierungen des Betäubungsmittelgesetzes unterliegt, ist die Verschreibung des Medikamentes für den Praktiker einfacher.

Obwohl zur Therapie für chronische und tumorassoziierte Schmerzen empfohlen, wird Tramadol in der Humanmedizin zunehmend auch bei akuten Schmerzen, wie zum Beispiel nach Operationen, eingesetzt.

Auch in der Tiermedizin wird zur Therapie akuter, chronischer und tumorassoziiertes Schmerzen beim Hund vor allem in Amerika immer häufiger Tramadol verwendet. Die Dosierung und die Anwendungsgebiete werden dabei aus Erfahrung bzw. mündlichen Berichten anderer Tierärzte und Tierärztinnen entnommen. Kritische Literatur oder Studien zur Prüfung der analgetischen Wirksamkeit sowie Pharmakodynamik und Pharmakokinetik des Medikamentes beim Hund gibt es wenige. Bisher existiert keine Veröffentlichung, bei der die analgetische Wirkung von Tramadol bei Hunden in experimentellen Untersuchungen mit standardisierten Testsystemen untersucht wurde. Auch Studien, in denen die Konzentration von O-desmethyltramadol im Zusammenhang mit der analgetischen Wirksamkeit untersucht wird, liegen für Hunde nicht vor.

Daher war das Ziel dieser Dissertation, die analgetische Wirkung von Tramadol mittels zweier standardisierter Testsysteme zu prüfen. Des Weiteren wurde ermittelt, wie hoch die Konzentration an gebildetem O-desmethyltramadol war. Diese ermittelte Konzentration wurde mit veröffentlichten Werten verglichen.

Durch Antagonisierung der μ -Rezeptor-vermittelten Wirkung mit Hilfe des μ -Rezeptor-Antagonisten Naloxon sollte zudem der duale analgetische Wirkmechanismus untersucht werden, um festzustellen, ob und wie ausgeprägt eine analgetische Wirkung durch noradrenerge und serotonerge Mechanismen mit diesem Modell nachweisbar ist.

2. Das Thema Schmerz bei Mensch und Tier in der Literatur

2.1. Schmerz

In der Humanmedizin hat die Behandlung von Schmerz eine große Bedeutung (FREYE 2008). Denn obwohl Schmerz eine wichtige protektive Funktion und Schutz vor weiterer Schädigung des Organismus hat (WOOLF 1995, SCHLENKER 1996, SCHAIBLE 2007, MESSLINGER 2010), ist starker oder lang anhaltender Schmerz eine unangenehme aversive Erfahrung (IASP SUBCOMITTE ON TAXONOMY 1979).

In den letzten Jahrzehnten nahm die Wertigkeit von Haustieren wie Hunden und Katzen, aber auch von Heimtieren wie Kaninchen, Hamstern oder Meerschweinchen im Leben der Menschen in der westlichen Welt zu. Sie werden zunehmend mit mehr Emotionen bedacht. Infolgedessen wird ihnen auch ein höheres Maß der Schmerzempfindlichkeit zugestanden (HENKE et al. 2012). Innerhalb der Veterinärmedizin werden auch im chirurgischen Bereich immer weitere Fortschritte gemacht, und man ist zunehmend bereit, längere und kompliziertere Operationen durchzuführen (SAGER 1993). Daher war die eigenständige tiermedizinische Entwicklung eines Schmerzmanagements beim Tier sowohl während und nach Operationen als auch

für krankheitsbedingte Schmerzen nötig und vom Besitzer gewünscht (SAGER 1993, HENKE et al. 2012).

2.1.1. Schmerz bei Mensch und Tier

Beim Menschen resultiert die Empfindung von Schmerz nicht nur aus der sensorischen Komponente, also dem sinnesphysiologischen Anteil an sich, sondern auch aus der emotionalen Komponente, also der Interpretation durch das Gehirn (FLECKNELL 2001, HENKE et al. 2012).

Dass Tiere schädigende oder potentiell schädigende Stimuli wahrnehmen können, ist ohne Zweifel. Das bedeutet aber nicht, dass sie zwangsläufig Schmerz empfinden. Die Frage nach dem Schmerzempfinden von Tieren wurde lange Zeit kontrovers diskutiert (FLECKNELL 2001). Heute ist man jedoch weitgehend davon überzeugt, dass warmblütige Tiere ebenso wie der Mensch Schmerzen empfinden (SCHLENKER 1996, HENKE et al. 2012).

Nach der *International Association for the Study of Pain* (IASP) lautet die Definition für Schmerz beim Menschen: „Schmerz ist ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktueller oder potentieller Gewebsschädigung verknüpft ist oder der mit Begriffen einer solchen Beschädigung beschrieben wird“ (IASP SUBCOMITTE ON TAXONOMY 1979).

Tiere sind, auch wenn sie Schmerz empfinden können, nicht in der Lage, diesen Schmerz zu benennen und zu beschreiben. Dass sie Schmerzen empfinden, ist stets ein Rückschluss, der aus der Beobachtung tierischen Verhaltens gewonnen wird. Da im Tierschutzgesetz jedoch bereits im §1 festgelegt ist, dass Tieren ohne vernünftigen Grund keine Schmerzen, Leiden oder Schäden zugefügt werden dürfen, musste auch im Bereich der Veterinärmedizin eine Definition gefunden werden, die den Gegebenheiten Rechnung trägt. So wurde die Definition der IASP erweitert und lautet: „Schmerz bei Tieren ist eine aversive sensorische Erfahrung, die durch aktuelle oder

potentielle Verletzung verursacht wird, die protektive motorische oder vegetative Reaktionen auslöst, zur erlernten Vermeidung solcher Reize führt und somit das Verhalten modifiziert“ (PIERAU 2005).

Das Schmerzempfinden wird durch das Alter des Tieres beeinflusst. So empfinden Neonate oder juvenile Tiere Schmerz viel sensibler als adulte Tiere, reagieren jedoch mit ungerichteten Reaktionen, was in der Vergangenheit zu der Annahme führte, diese Tiere würden keinen Schmerz empfinden (HENKE et al. 2012).

Auch die Einstufung der emotionalen Komponente an dem Erleben von Schmerz ist bei Tieren schwierig, weil sie nicht in der Lage sind, diese Komponente zu beschreiben. Da diese emotionale Komponente immer ein Teilaspekt des Gesamtphänomens Schmerz ist, kann man tierisches Schmerzerleben nicht adäquat erfassen (HENKE et al. 2012). Daher wird in der Praxis eine Reaktion auf einen noxischen Reiz als Ausdruck von Schmerz interpretiert, wenn der Mensch auf ebendiesen Reiz ähnlich oder mit Schmerzäußerung reagiert. Dabei müssen jedoch artspezifische Verhaltensunterschiede beachtet werden (HELLEBRECKERS 2001).

Die Schmerzempfindlichkeit eines Tieres wird häufig nicht durch objektive Beobachtung, sondern durch die emotionale Einstellung des Besitzers zu seinem Tier definiert. In einer Rangordnung wurden unterschiedliche Tierarten nach ihrer Schmerzempfindlichkeit eingeordnet. Primaten wird eine hohe Schmerzempfindlichkeit zugesprochen. Auch den sogenannten Luxustieren oder Freunden der Menschen wie Hunden oder Katzen, aber auch Heimtieren wie Meerschweinchen, Kaninchen oder Hamstern wird eine höhere Empfindlichkeit in Bezug auf das Empfinden von Schmerzen zugestanden, wenn auch etwas weniger als bei Primaten. Landwirtschaftliche Nutztiere wie Kühe oder Schweine werden als wenig empfindlich beurteilt (HENKE et al. 2012).

Damit eine adäquate Analgesie durchgeführt werden kann, ist es jedoch notwendig, die physiologischen und pathophysiologischen Zusammenhänge der Schmerzentstehung zu verstehen (LAMONT et al. 2000). Deshalb werden in diesem Kapitel Schmerzformen und ihre Mechanismen vorgestellt.

2.1.2. Kategorien von Schmerz

Schmerzen werden im zeitlichen Verlauf eingeteilt in akute und chronische Schmerzen.

Man unterscheidet in der Literatur drei Kategorien von Schmerz.

1. Der akute nozizeptive Schmerz hat physiologisch eine wichtige Bedeutung. Ein noxischer Reiz kann das Gewebe schädigen. Durch die ausgelösten Schmerzen werden reflektorische Reaktionen wie das Wegziehen von Gliedmaßen ausgelöst, damit das gefährdete Körperteil von der schädigenden Quelle entfernt wird. So wird eine weitere und stärkere Schädigung vermieden und die Heilung ermöglicht (WOOLF 1995, SCHLENKER 1996, SCHAIBLE 2007, MESSLINGER 2010).
2. Der pathologische nozizeptive Schmerz entsteht durch entzündetes oder verletztes Gewebe. Er kann als spontaner Schmerz, Hyperalgesie oder Allodynie in Erscheinung treten. Er kann spontan oder durch Stimuli erzeugt werden, die unter normalen Bedingungen nicht zu Schmerz führen würden. Unter Hyperalgesie versteht man eine höhere Schmerzintensität auf noxische Reize, während unter Allodynie das Empfinden von Schmerzen durch normalerweise nicht schmerzhaft Reize verstanden wird (WOOLF 1995, FLECKNELL 2001, SCHAIBLE 2007, MESSLINGER 2010).
3. Als neurogene Schmerzen werden Schmerzen bezeichnet, die durch Verletzung oder Erkrankung der Neuronen des peripheren und zentralen Nervensystems entstehen. Wird dieser Schmerz chronisch, so wird er als neuropathischer Schmerz bezeichnet. Er kann in kurzen Einheiten, aber auch persistierend auftreten (SCHAIBLE 2007, MESSLINGER 2010).

Dauert der Schmerz länger an, spricht man von chronischen Schmerzen. Häufig ist kein Zusammenhang zwischen der Gewebsschädigung und den erlittenen Schmerzen sichtbar, d.h. der Schmerz ist keine Äußerung von Gewebsschädigung (SCHAIBLE 2007). Im Gegensatz zu akutem Schmerz, der eine unangenehme aber z.T. sinnvolle Begleiterscheinung nach Verletzung oder Operationen ist, kann chronischer Schmerz beim Menschen zu schweren psychischen Störungen führen, zu denen Schlafstörungen, soziale Isolation, Persönlichkeitsveränderungen oder Suizidgefahr zählen (GEHLING et al. 2001).

Des Weiteren unterscheidet man noch den gut lokalisierbaren Oberflächenschmerz der Haut, den etwas weniger gut lokalisierbaren Tiefenschmerz der Gelenke, Bänder und Muskeln sowie den schlecht lokalisierbaren viszeralen Schmerz der inneren Organe, der oft in umliegendes Gewebe ausstrahlt (SCHLENKER 1996, MESSLINGER 2010).

2.1.3. Physiologischer Schmerz

Physiologischer Schmerz ist täglich erfahrbar durch Berühren von kalten oder warmen Oberflächen oder Zufügung mechanischer Reize wie Kratzen oder Stiche. Reflexartig ausgelöste Bewegungen oder Änderungen im Verhalten dienen zur Verhinderung der weiteren Schädigung des Gewebes. Der physiologische Schmerz kann mit Schädigung des Gewebes einhergehen, führt aber nicht zu Entzündungsreaktionen oder Schädigung von Nerven (WOOLF 1989, SCHLENKER 1996).

Nozizeptoren sind Sensoren mit einer sehr hohen Reaktionsschwelle und werden nur durch gewebsschädigende oder gewebsschädigende Reize, bezeichnet als noxische Reize (SCHMIDT 1991, SCHLENKER 1996), aktiviert. Außer in Gehirn und Leber sind sie in allen Geweben des Körpers vorhanden (SCHLENKER 1996, SCHAIBLE 2007, SILBERNAGL 2007).

Nozizeptoren sind aufgetriebene Enden von Axonen, die im Hinterhorn des Rückenmarkes enden und deren Somata sich in Hinterhornganglien und Kernen des N. tri-

geminus befinden. Dabei sind ihre Zellkörper oft kleiner als die der Mechanorezeptoren (DÜRING et al. 2001, PIERAU 2005, SILBERNAGL 2007).

Die Nozizeptoren werden in drei Gruppen unterteilt:

1. Mechanorezeptoren sind myelinisierte A δ -Fasern mit einem Durchmesser von 2-3 μm und einer Leitungsgeschwindigkeit von 1,5-3 m/s. Einige andere Autoren geben 5-30 m/s an. Sie besitzen eine hohe Reizschwelle, so dass erst bei hohen noxischen mechanischen Reizen die Reizweiterleitung erfolgt. So sind diese Rezeptoren Auslöser von schnellen und scharfen Schmerzen wie z.B. Nadelstiche (LIVINGSTON et al. 2001, DÜRING et al. 2001, FLECKNELL 2001, PIERAU 2005, SILBERNAGL 2007, MESSLINGER 2010). Sie können unterteilt werden in *high-threshold mechanoreceptors* (HTMs) und Typ II A-Faser-Mechano-Hitze-Nozizeptoren (Typ II AMHs). HTMs reagieren nur auf starke mechanische Reize (z.B. Nadelstiche) und sind gegen Hitze und Capsaicin unempfindlich. Nach Sensibilisierung können sie dann auch auf Hitze reagieren. Sie werden deshalb auch als A-Faser-Mechano-Hitze-Nozizeptoren (Typ I AMHs) bezeichnet. Die Typ II A-Faser-Mechano-Hitze-Nozizeptoren (Typ II AMHs) reagieren sehr schnell auf Hitzereize. Durch mechanische Reize werden sie kaum aktiviert. Sie sind nur in der behaarten Haut lokalisiert. Womöglich ist diese Unterscheidung in der Reizleitung für die Qualitätscodierung von Schmerz von entscheidender Bedeutung (TREEDE 2001).
2. Sodann existieren polymodale Nozizeptoren mit unmyelinisierten C-Fasern mit einer Leitungsgeschwindigkeit von <2,5 m/s und einem Durchmesser von 0,5-1 μm . Sie reagieren auf mechanische (z.B. Quetschung der Haut), thermische (Hitze und Kälte) sowie chemische (z.B. Säuren, Bradykinin, Capsaicin, Senföl) Noxen. Bei dieser Schmerzart handelt es sich um langsamen, dumpfen oder brennenden Schmerz oder länger andauernden Schmerz, der weniger gut lokalisiert ist (LIVINGSTON et al. 2001, DÜRING et al. 2001, FLECKNELL 2001, PIERAU 2005, SILBERNAGL 2007, MESSLINGER 2010). MEYER et

al. (2006) unterscheiden die polymodalen Rezeptoren in „CHMs (*C-fibre mechano-heat-sensitive nociceptors*)“ und „AMHs (*A-fibre mechano-heat-sensitive nociceptors*)“. CHMs sind in der Haut vielfach vertreten und verursachen ein brennendes Schmerzempfinden. Dabei scheint die Fläche des Leitungsfeldes mit der Größe des Tieres zuzunehmen. Als *hot spots* bezeichnen MEYER et al. (2006) im Inneren des sensitiven Feldes liegende, eigenständige Areale, die auf mechanische Stimuli reagieren. In vielen Fasern liegen die auf mechanische Stimuli reagierenden Empfänger jedoch über die rezeptive Fläche verteilt. CHMs reagieren auch auf chemische Reize, wenn auch nicht so stark wie A-Faser Nozizeptoren (MEYER et al. 2006). Bei Studien zeigte sich, dass CHMs auf Temperaturen zwischen 41°C und 49°C reagieren. Des Weiteren steigt die Antwort mit der Reizintensität (MEYER et al. 2006). Bei thermischen Stimulationen mit elektrophysiologischer Analyse zeigte sich, dass der Hitzeschwellenwert von der Temperatur in der Tiefe des Rezeptors und nicht von der steigenden Rate der Temperatur abhängig ist. Die Transduktion in Aktionspotentiale findet in unterschiedlichen Tiefen der Haut für unterschiedliche CHMs statt. Die oberste Schwellenwertreaktion variiert mit der Rate, in der die Temperatur ansteigt (MEYER et al. 2006). Die Tiefe, in der sich die auf Wärme ansprechenden Enden in den CHMs befinden, variiert zwischen 20 und 570 µm (MEYER et al. 2006). Durch die Wärmeträgheit in den tieferen Hautschichten steigt die Temperatur nach appliziertem Wärmereiz dort nur langsam an, wobei der Temperaturunterschied zwischen Oberfläche und Rezeptor direkt mit der Rezeptortiefe und indirekt mit der Zeit variiert. Da die Tiefe der Rezeptoren variiert, kann der wahre Schwellenwert nur ermittelt werden, wenn die Dauer des Stimulus sehr lang ist oder der Temperaturanstieg stufenweise erfolgt (MEYER et al. 2006).

Die Thermorezeptoren sind für Kälte- und Wärmeempfinden verantwortlich. Warmrezeptoren für Temperaturen über 36°C werden von unmyelinisierten C-Fasern, Kaltrezeptoren für Temperaturen unter 36°C zumeist aus A δ -Fasern gebildet. Über 45°C und unter 10°C sinkt die Aktivität der Rezeptoren, zuneh-

mend werden Nozizeptoren erregt und führen zu Schmerzempfinden. Auf der Haut sind diese Rezeptoren unterschiedlich verteilt, so dass Kälte oder Wärme an unterschiedlichen Körperregionen unterschiedlich empfunden werden (SILBERNAGL 2007, MESSLINGER 2010).

Die Wärmefasern leiten die Wärmereize weiter, die als warm empfunden werden. Wärmereize, die jedoch als Schmerz empfunden werden, werden von Mechanorezeptoren, A- und C- Faser Mechanorezeptoren, auch als ACMs und CMH bezeichnet, weitergeleitet (LAMOTTE et al. 1978, LAMOTTE et al. 1983). Bei Temperaturen von 45-50°C wird erst Wärme empfunden, vermutlich durch die schnell leitenden Wärmefasern vermittelt, dann mit steigender Intensität Schmerz, der durch langsam leitende C-Fasern vermittelt wird. Die CMHs tragen vermutlich auch zur Hyperalgesie nach Verletzungen durch Hitze bei (LAMOTTE et al. 1978, LAMOTTE et al. 1983).

3. Schlafende Nozizeptoren werden durch pathologische Zustände wie Entzündungen, Ischämien oder Überdehnung der Hohlorgane sensibilisiert und leiten dann noxische Reize weiter. Diese Rezeptoren sind daher vermutlich vor allem bei Entzündungsschmerz relevant (PIERAU 2005, SILBERNAGL 2007, MESSLINGER 2010).

Dagegen wird Jucken durch Entzündungsmediatoren wie zum Beispiel Histamin hervorgerufen. Für die Weiterleitung sind spezielle Afferenzen mit schwächerer Antwort auf mechanische Reize und einem größeren rezeptiven Feld verantwortlich. Vermutlich sind es langsam leitende C-Fasern (TREEDE 2001, MESSLINGER 2010).

Die Aufnahme, Weiterleitung und zentrale Verarbeitung der noxischen Reize werden als Nozizeption, und die beteiligten neurologischen Strukturen als nozizeptives System bezeichnet (SCHMIDT 1991). Die Codierung der Schmerzstärke erfolgt über die Impulsfrequenz, die im Gehirn ankommt. Je höher die Impulsfrequenz, also je mehr

Impulse pro Zeiteinheit im Gehirn ankommen, desto intensiver war der auslösende Reiz (PIERAU 2005, SILBERNAGL 2007).

Wird die Reizschwelle überschritten, entsteht nach dem Alles-oder-Nichts-Prinzip ein Aktionspotential, das über die Axone ins zentrale Nervensystem weitergeleitet wird.

Die afferenten A δ - und C-Fasern treten über die Dorsalwurzeln ins Rückenmark ein und enden in den Laminae des Dorsalhorns. Dort enden auch die Afferenzen der inneren Organe, oft auf den gleichen Neuronen. Dieses Konvergieren ist vermutlich die Ursache für übertragenen Schmerz. Dabei wird viszeraler Schmerz in bestimmten Hautarealen empfunden, die als *Head-Zonen* bezeichnet werden. So werden bei Myokardinfarkten Schmerzen im linken Arm empfunden, oder die Haut in Widerrist- und Seitengegend zeigt Überempfindlichkeit bei Fremdkörpererkrankungen (SCHLENKER 1996, SILBERNAGL 2007).

In der grauen Substanz des Dorsalhorns ist die erste Synapse lokalisiert, und zum ersten Mal sind Neurotransmitter wie Substanz P und Somatostatin zur Reizweiterleitung von Bedeutung (SCHLENKER 1996, LIVINGSTON et al. 2001).

Im Rückenmark der Lamina I befinden sich HT-Neuronen, die nur auf mechanische Reize oder Hitzereize antworten, die noxisch sind. Dort sind auch COLD-Neurone lokalisiert, die auf Kälte reagieren (TREEDE 2001).

Die meisten afferenten C-Fasern enden in der Lamina II, dort sind viele Neurone lokalisiert, die durch noxische Reize erregt werden. Gleichzeitig dient sie auch der Interaktion und Modulation von sensorischen Informationen, die von der Haut kommen (TREEDE 2001).

Die Gruppe der WDR-Neurone (*Wide-Dynamic-Range Neurone*) befinden sich in der Lamina V. Sie antworten sowohl auf leichte Berührung als auch auf noxische Reize (TREEDE 2001).

Über das Rückenmark gelangt das Signal in die kontralaterale Seite des Gehirns, vor allem in den Tractus spinothalamicus und Tractus spinoreticularis, aber auch in andere Areale wie das Ventralhorn, in denen der Reflexbogen beginnt und eine motorische Antwort wie das Wegziehen gesendet wird (LIVINGSTON et al. 2001).

Die afferenten Fasern gelangen zum Gehirn und werden dort über Synapsen weitergeleitet, von denen der Thalamus vermutlich am wichtigsten ist (LIVINGSTON et al. 2001). Involviert in die Schmerzkontrolle sind vor allem der präfrontale Cortex und der medial frontale Cortex, vermutlich sind zur Erkennung von Schmerz aber auch andere Cortexareale involviert (LIVINGSTON et al. 2001). Spekuliert wird, ob das Empfinden von Schmerzen auf einen noxischen Stimulus auf thalamischer oder kortikaler Ebene beruht (LIVINGSTON et al. 2001).

Die Formatio reticularis steuert das Bewusstsein und die Ebene des Schlafes. Einige afferente Fasern enden jedoch dort und können so Ursache für erhöhte reticuläre Aktivität bei ansteigendem noxischen Input und damit das Überwinden von Anästhesie sein (LIVINGSTON et al. 2001). Auch andere Wege der Weiterleitung vom Rückenmark zum Gehirn existieren, welche aber in Hinblick auf ihre Bedeutung noch nicht erforscht sind, sowie Unterschiede der Wege zwischen den einzelnen Spezies, was eine mögliche Erklärung für das unterschiedliche Reagieren auf gleiche potentiell schmerzhaft Zustände in unterschiedlichen Spezies ist (LIVINGSTON et al. 2001).

Zahlreiche molekulare Prozesse und Rezeptoren sind an der Transduktion und der Weiterleitung beteiligt (BARON et al. 2001, TÖLLE et al. 2001, MESSLINGER 2010).

Im Rückenmark sind viele Neurotransmitter sowie Neuromodulatoren an der Reizverarbeitung beteiligt. Dazu gehören exzitatorische Aminosäuren (EAA) wie Glutamat und inhibitorische Aminosäuren wie zum Beispiel Glycin oder Gamma-aminobuttersäure (GABA), Monoamine und viele Neuropeptide. Sie befinden sich in den

primären afferenten Fasern, Interneuronen und aus dem Hirnstamm oder ventralen Mittelhirn stammenden deszendierenden Axonen. Die Wirkung wird über prä- und postsynaptische Rezeptoren vermittelt. Im Hinterhorn sind an der synaptischen Transmission Cytokine, Steroide, Peptide sowie bisher noch nicht entschlüsselte Mechanismen beteiligt (HELLEBREKERS 2001, SILBERNAGL 2007, MESSLINGER 2010).

2.1.4. Pathophysiologie des Schmerzes

Pathologischer Schmerz entsteht durch Verletzung mit Entzündung oder Verletzung von Nerven (WOOLF 1989).

Hierzu zählen zum Beispiel tumorassoziierte Schmerzen, viszerale Schmerzen, chronische Entzündungsschmerzen sowie Rückenschmerzen (BARON et al. 2001). Auch hier kann zwischen akuten und chronischen Schmerzen unterschieden werden (WOOLF 1995). Akuter Schmerz entsteht beispielsweise nach Operationen und trägt zur Heilung bei. Die Heilung wird dadurch erreicht, dass das entzündete oder verletzte Gewebe sowie das umliegende Gewebe gegenüber Reizen hypersensibilisiert werden (WOOLF 1995).

Chronische Schmerzen können spontan, durch Schädigung von Nerven oder provoziert durch Reize entstehen, wobei die Antwort auf diese in Amplitude oder Dauer überhöht ist (WOOLF 1989, WOOLF 1995).

Periphere und zentrale Sensibilisierung des nozizeptiven Systems sind Ursache von chronischen Schmerzen (WOOLF 1989, BARON et al. 2001).

2.1.4.1. Periphere Sensibilisierung

Schädigt die Noxe das Gewebe um die Nozizeptoren, werden neben zellulären Bestandteilen auch Entzündungsmediatoren wie Serotonin, Histamin, Bradykinin, Prostaglandine, Kaliumionen, ATP, Protonen, aber auch Zytokine freigesetzt (WOOLF 1995, HELLEBREKERS 2001, SILBERNAGL 2001, MESSLINGER 2010).

Des Weiteren werden Neuropeptide wie Substanz P oder *Calcitonin gene related peptide* (CGRP), die zu Plasmaextravasation und Vasodilatation führen, freigesetzt (HELLEBREKERS 2001, DÜRING et. al. 2001, PIERAU 2005, SILBERNAGL 2007, MESSLINGER 2010). Die Reizschwelle, die zu Erregung der A δ - und C-Fasern führt, wird gesenkt, so dass unterschwellige Reize zu einer Aktivierung führen können (CAMPBELL et al. 1979, WOOLF 1989, HELLEBREKERS 2001, TREEDE 2001). Die Antwort auf überschwellige Reize wird zudem gesteigert und es kommt zur Entstehung spontaner Aktivität (CAMPBELL et al. 1979, WOOLF 1989., TREEDE 2001).

Die periphere Sensibilisierung tritt innerhalb kurzer Zeit nach der Verletzung auf und wird als primäre Hyperalgesie bezeichnet (OTTO 2001).

2.1.4.2. Zentrale Sensibilisierung

Durch andauernde Reizung der afferenten Fasern treten *wind up* oder *wind down* auf (WOOLF et al. 1987).

Mit *wind up* wird das Phänomen bezeichnet, dass die postsynaptischen Potentiale der C-Fasern an Größe und Dauer ansteigen, was zu einem Anstieg der Anzahl der Aktionspotentiale führt (WOOLF et al. 1987). *Wind down* hingegen bezeichnet die Abnahme der Amplitude der durch C-Fasern erzeugten postsynaptischen Potentiale (WOOLF et al. 1987).

Durch stimulierte A δ - und C-Fasern wird in den Neuronen des Dorsalorns ein schneller, durch Transmitter induzierter erregender Input produziert (SOSNOWSKI 1992). Durch die andauernde Reizung werden in den Neuronen des Rückenmarks präsynaptisch Glutamat, Substanz P und Neurokinin A freigesetzt (TREEDE 2001). Das freigesetzte Glutamat bindet an die spinalen NMDA-Rezeptoren (N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren) und verursacht so eine lang anhaltende Depolarisation. Substanz P und Neurokinin A binden an NK1- und NK2-Rezeptoren und führen ebenfalls zur Depolarisation (NAGY et al. 1993, TREEDE 2001).

Die rezeptiven Felder der Neurone im dorsalen Horn des Rückenmarks werden auf umliegendes Gewebe ausgedehnt. Dadurch wird der Schmerz auch in diesen Gebieten empfunden (COOK et al. 1987, OTTO 2001).

Die *wide-dynamic-range* Neurone reagieren unter physiologischen Bedingungen auf nichtschädigende Reize, die als taktiles Ereignis verarbeitet werden. Dauert der Reiz über längere Zeit an, werden diese Neuronen sensibilisiert. Dadurch werden nichtschädigende Reize als Schmerz empfunden. So sorgen sie auch für Hypersensibilität in dem umliegenden Gewebe (HELLEBREKERS 2001).

Durch Sensibilisierung sinkt die Reizschwelle der Neuronen im Rückenmark. Dadurch werden unter physiologischen Bedingungen nichtschmerzhaft stimuli als schmerzhaft empfunden, das schmerzhaft Gebiet wird durch Ausweitung des rezeptiven Feldes vergrößert und zeitlich durch die Reiz- und Reaktionsdauer verlängert (COOK et al. 1987, HELLEBREKERS 2001).

2.1.5. Chronischer Schmerz

Im Gegensatz zu akutem Schmerz, der protektive Funktionen hat, ist chronischer Schmerz eine unangenehme Erfahrung, die bei Mensch und Tier zu Verhaltensveränderungen führt (GEHLING et al. 2001). Während bei akuten Schmerzen akute Krankheiten als Auslöser für den Schmerz ermittelt werden können, ist die Ursache von chronischem Schmerz oft nicht mehr als spezifische Krankheit oder als Anzeichen von Gewebsschädigung erkennbar (GEHLING et al. 2001, SCHAIBLE 2007).

In der Peripherie können die andauernde Stimulation von Nozizeptoren sowie ihre Sensibilisierung durch vasoaktive Mediatoren zu chronischen Schmerzen führen, wie z.B. bei Pankreatitis oder Arthritis (GEHLING et al. 2001).

Wird der Schmerz wie bei Phantomschmerz peripher-zentral ausgelöst, sind Nozizeptoren und Neurone in der Peripherie und im zentralen Nervensystem pathologisch verändert (GEHLING et al. 2001).

Die Mechanismen der zentral ausgelösten chronischen Schmerzen sind noch nicht genau erforscht. Vermutlich entstehen sie durch Spontanaktivitäten nozizeptiver Neurone sowie durch eine herabgesetzte Schmerzschwelle der spinalen Neurone (GEHLING et al. 2001).

2.1.6. Reaktionen auf Schmerz

Tierarten, die unter Schmerzen Unterstützung ihrer Artgenossen erhalten, zeigen klar an, dass sie Schmerzen leiden, während Tierarten, die sich durch Zeigen von Schmerz ihren Fressfeinden als leichte Beute präsentieren, alles Verhalten, das auf Schmerz schließen lässt, möglichst vermeiden (FLECKNELL 2001). Merkt ein Tier, dass es beobachtet wird, hält es sich in einer ihm unbekanntem Umgebung auf oder hat Kontakt zu Tieren ihm unbekannter Spezies, so kann dies ebenso dazu führen, dass das Tier schmerzanzeigendes Verhalten vermeidet. Eine solche Situation ist zum Beispiel das Wartezimmer einer Tierarztpraxis, wo unterschiedliche Tierarten zusammen sind und sich das Tier in einer fremden Umgebung befindet. Tiere zeigen dort unter Umständen kein Verhalten, das auf Schmerz hindeutet, während sie in gewohnter Umgebung zuvor Schmerzen gezeigt haben (FLECKNELL 2001, DOBROMYLSKYJ et al. 2001). Der Charakter und das Temperament der Individuen spielt bei der Expression von Schmerz ebenso eine Rolle wie die unterschiedlichen Rassen einer Art (DOBROMYLSKYJ et al. 2001).

Es gibt drei Typen von Antwort auf Schmerz:

1. Antworten auf Schmerzen, die dazu dienen, dass das Tier sein Verhalten bewusst ändert und einen Lernprozess in Gang setzt, um eine Wiederholung solcher schmerzhafter Situationen zu vermeiden (SANFORD et al. 1986).
2. Automatische Antworten, die dazu dienen, dass sich das Tier von dem Stimulus entfernt oder diesen entfernt bzw. es zumindest versucht. Durch Fortlaufen kann eine größere Distanz zum Reizauslöser geschaffen werden. Es kann

auch sein, dass das Tier die Reizquelle angreift oder durch Verhaltensweisen wie zum Beispiel Stillliegen versucht, den Schmerz zu minimieren (SANFORD et al. 1986).

3. Andere Antworten auf schmerzhaft Reize dienen dazu, dass andere Tiere derselben oder anderer Spezies vor dem Reiz gewarnt werden, zum Beispiel durch Warnschreie. Diese können unterdrückt werden, wenn dadurch die Aufmerksamkeit von Fressfeinden geweckt wird (SANFORD et al. 1986).

Die Antworten treten oft gleichzeitig auf. Die beiden letzten setzen anders als die erste Antwortmöglichkeit die Verarbeitung in höheren Hirnarealen voraus (SANFORD et al. 1986).

Zur Evaluierung von Schmerz bei Tieren werden unterschiedliche Kriterien geprüft. Dazu zählen der allgemeine Gesundheitszustand des Tieres, sein spontanes und provoziertes Verhalten sowie physiologische Parameter (OTTO 2001, HENKE et al. 2012).

Zu den physiologischen Parametern zählen:

1. Autonome Reflexe wie Änderung von Herz- und Atemfrequenz und Blutdruck, Schwitzen, Piloaktion, d.h. Sträuben des Fells, und Darmmotilität werden oft als Indikatoren für Schmerz angesehen. Zu beachten ist jedoch, dass diese Reaktionen auch durch bei Stress freigesetzte Endokrine, Medikamente oder externe physikalische Bedingungen ausgelöst werden können (SANFORD 1986, LIVINGSTON et al. 2001).
2. Endokrine Parameter: Verletzung und/oder Schmerz können endokrine Veränderungen und Freisetzung von Hormonen aus der Hypophyse, Schilddrüse, Nebenschilddrüse, der Nebenniere und anderen endokrinen Organen verursachen (LIVINGSTON et al. 2001). Da viele Hormone pulsatil freigesetzt wer-

den, kann die Konzentration innerhalb kurzer Zeit stark variieren. Die endokrinen Veränderungen können jedoch auch durch andere Einflüsse eintreten und sind daher wie die autonomen Reflexe keine unfehlbaren Anzeichen für Schmerz, obwohl sie in Testverfahren oft als solche gebraucht werden (SANFORD 1986, LIVINGSTON et al. 2001).

Zu beachten sind außerdem Parameter der allgemeinen Untersuchung. Diese sind speziesabhängig und können sogar innerhalb einer Spezies variieren (HENKE et al. 2012). Dazu zählen der Pflegezustand, die Futter- und Wasseraufnahme, das Gewicht, der Harn- und Kotabsatz, der Hautturgor, das Reflexverhalten und das Verhalten des Tieres in einer Gruppe sowie sein spontanes, provoziertes oder verändertes Verhalten (SANFORD 1986, DOBROMYLSKYJ et al. 2001, LIVINGSTON et al. 2001, OTTO 2001, HENKE 2012).

Da in dieser Studie die Hunde Schmerz durch Reflexe und Verhaltensreaktionen anzeigten, werden diese Parameter im Folgenden näher erläutert.

Inwieweit das Verhalten eines Hundes richtig interpretiert werden kann ist abhängig vom Wissensstand des Beurteilers (HART et al. 1985). Das Spontanverhalten von schmerzleidenden Tieren ist oft schwer zu deuten. Hierbei hat vor allem der Besitzer eine große Bedeutung, da er sein Tier auch in schmerzfreiem Zustand kennt und Verhaltensveränderungen am ehesten beurteilen kann (OTTO 2001). Zu beachten ist dabei vor allem, dass die unterschiedlichen Hunderassen genetisch bedingt unterschiedliche Charaktereigenschaften besitzen, die zu unterschiedlichen Verhaltensweisen führen (HART et al. 1985).

Auch Verhaltensveränderungen sind zu beobachten:

Die Reaktionen auf Reize oder akute, intermittierende oder chronische Schmerzen können bei Hunden unterschiedlich und je nach Charakter ausfallen und zu Verhaltensänderungen führen. Sie können von aggressiver oder defensiver Natur sein (LIVINGSTON et al. 2001, DOBROMYLSKYJ et al. 2001). Während der eine Hund

versucht zu beißen, versucht ein anderer zu entkommen. Hunde, die eher aggressives Verhalten zeigen, sind vom Temperament normal dominant, während ruhige Hunde eher ängstlich werden (DOBROMYLSKYJ et al. 2001). Hunde mit Schmerzen erscheinen mitunter ruhiger und weniger munter (SANFORD 1986). Weitere Anzeichen von Schmerz können Inappetenz, Ungehorsam oder Apathie sein (HENKE et al. 2012). Das Beißen und Kratzen der schmerzhaften Körperregion ist ebenfalls möglich (SANFORD 1986).

Nach Operationen kann Schnappen zur operierten Gliedmaße oder Körperregion beobachtet werden (DOBROMYLSKYJ et al. 2001). Auch das Ankauen und Zupfen an Verbänden kann als Anzeichen für Schmerz gedeutet werden (DOBROMYLSKYJ et al. 2001).

Verletzungen der peripheren Nerven führen oft zu Selbstverstümmelung der betroffenen Gliedmaße (DOBROMYLSKYJ et al. 2001).

Zu beobachten ist auch Schmerzäußerung durch Vokalisation, Tiere können Schmerzen auch akustisch ausdrücken. Dazu zählen Jaulen, Wimmern, Bellen oder Knurren (SANFORD 1986, HELLEBREKERS 2001, HENKE 2012). Die Lautäußerung kann spontan oder erst nach Provokation durch Ansprache und Untersuchung des Tieres erfolgen (OTTO 2001).

Hunde mit Schmerzen vermeiden häufig jede Bewegung und liegen still da. Bisweilen zeigen sie jedoch Veränderung der Körperhaltung im Schmerz. So wurde das Einnehmen einer hockenden Stellung beobachtet (SANFORD 1986). Der Kopf wird abgesenkt und die Rute hängen gelassen (HENKE et al. 2012). Bei abdominalen Schmerzen ist der Bauch angespannt, die Tiere atmen sehr flach und liegen still, können jedoch auch eine Gebetshaltung einnehmen (die Vordergliedmaße werden bis zum Ellbogengelenk auf den Boden gepresst während die Hintergliedmaße durchgestreckt bleiben) (DOBROMYLSKYJ et al. 2001). Auch Verspannungen im Rücken oder ein aufgezogener Rücken deuten auf Schmerz hin (HENKE et al. 2012).

Bei geringeren Schmerzen erscheinen die Tiere eher rastlos (HENKE et al. 2012).

Veränderungen der Fortbewegung:

Der Gang kann steif oder tatterig erscheinen und die Schritte sind klein (DOBROMYLSKYJ 2001). Schmerzhaftes Gliedmaß wird beim Laufen nicht oder nur sehr kurz und mit möglichst wenig Gewicht belastet. Nach dem Liegen erscheint das Aufstehen schwierig und/oder steif (DOBROMYLSKYJ et al. 2001).

Beurteilung der Schmerzintensität:

Die Schmerzintensität kann mit Hilfe unterschiedlicher Skalen beurteilt werden (OTTO 2001, HENKE et al. 2012). Diese sollen hier nur kurz erwähnt werden, da sie in der vorliegenden Studie nicht von Bedeutung waren:

1. Die visuelle analoge Skala (VAS)
2. Einfache deskriptive Skala
3. Numerische Bewertungstabellen (NRS)
4. Die multifaktorielle Schmerzskala
5. *Mouse Grimace Scale* (MGS)

2.2. Algesimetrie

Die Erforschung von Schmerz ist von großer Bedeutung, da eine adäquate Therapie ohne genaues Kenntnis der zugrundeliegenden Mechanismen nicht möglich ist.

Mit Hilfe der Algesimetrie soll das nozizeptive System erforscht und die Wirksamkeit von Analgetika überprüft werden (CHAPMANN et al. 1985, LE BARS et al. 2001, DONNER et al. 2001).

Da in dieser Studie die Wirksamkeit eines Analgetikums durch ein Testsystem überprüft wird, wird im folgenden Kapitel eine kurze Übersicht gegeben über unterschied-

liche Verfahren sowie weitere Testsysteme, die in der Algesimetrie angewendet werden.

Bei der Entwicklung von Testsystemen zur Anwendung bei Tieren wurden einige Parameter und Anforderungen aus der Algesimetrie des Menschen übernommen. Deshalb werden in diesem Kapitel auch algesimetrische Verfahren beim Menschen erläutert.

2.2.1. Algesimetrie beim Menschen

Beim Menschen unterscheidet man zwischen der experimentellen und der klinischen Schmerzmessung.

Bei der experimentellen Schmerzmessung werden den Probanden definierte Reize gesetzt, die quantifizierbar sind und einen akuten Schmerz induzieren. Der Schmerz ist gut lokalisierbar und wird von vegetativen Symptomen wie Anstieg von Herz-, und Atemfrequenz und erhöhtem Blutdruck begleitet. HARDY et al. definierten 1952 Kriterien für Testverfahren, welche auch heute noch relevant sind: Der Reiz muss oder sollte

- messbar sein,
- potentielle noxische Qualität haben,
- unter identischen Bedingungen reproduzierbare Messungen ermöglichen,
- ohne Zweifel als nozizeptiver Reiz identifizierbar sein,
- von der Intensität kontrollierbar sein,
- von der Intensität vom Probanden diskriminierbar sein,
- Beschreibungen durch Qualitäten wie stechend, brennend oder dumpf-schmerzhaft zulassen,
- das Gewebe möglichst nicht schädigen,
- ökonomisch und bequem anwendbar sein.

Zur Anwendung kommen Modelle mit thermischen, mechanischen, elektrischen oder chemischen Reizen:

1. Thermisch werden Hitze oder Kälte angewendet; bei Hitzereizen wird vor allem der Reiz mittels Laser angewendet, da durch diesen ein schneller Temperaturanstieg auf der Haut verursacht wird (DONNER et al. 2001).
2. Mechanische Reize werden mittels Nadelstichen, standardisierten Quetschungen oder Druck auf Hautareale über Knochenpunkten gesetzt (DONNER et al. 2001).
3. Die elektrische Reizung entspricht keiner natürlichen Reizung, da alle Afferenzen erregt werden. Anwendung findet sie in der Reizung der Zahnpulpa (DONNER et al. 2001).
4. Chemische Reize werden wegen der schlechten Definierbarkeit sehr selten eingesetzt. Kommen sie zum Einsatz, dann durch Anlegen eines Tourniquets (DONNER et al. 2001).

Bei den so durchgeführten Schmerzschwellenmessungen werden drei Methoden angewendet:

1. Die Grenzwertmethode, bei der die Intensität des Reizes bis zum Schmerzempfinden langsam gesteigert wird, und alternierend auf- und absteigende Reizsequenzen angewendet werden, um Erwartungs- und Gewöhnungsfehler zu vermeiden,
2. die Herstellungsmethode, bei der der Proband die Schwelle durch selbstständiges Erhöhen oder Erniedrigen der Reizintensität bestimmt,

3. die Methode der konstanten Reize, bei der in zufälliger Reihenfolge Reize wiederholt gesetzt werden, und der Proband die Schmerzhaftigkeit angibt. Diese Methode ist die exakteste, aber auch aufwändigste (DONNER et al. 2001).

DONNER et al. (2001) definieren die Schmerzschwelle als die Reizstärke, die bei 50% der Reizungen als schmerzhaft empfunden wird und die Schmerztoleranzgrenze als die Reizstärke, bei der der Proband den Abbruch des Reizes verlangt. Die subjektive Wahrnehmung wird als subjektive Analgesiometrie bezeichnet, bei der der Proband die Reizintensität auf einer vorher festgelegten Skala einordnet (DONNER et al. 2001). Verfahren zur objektiven Analgesiometrie sind Neurographie, Reflexmessungen oder die Messung evozierter Potentiale (DONNER et al. 2001). Allerdings werden Reflexmessungen als unzuverlässig gewertet, da die Reflexhandlung nicht unbedingt mit dem Empfinden von Schmerzen in Zusammenhang steht (DONNER et al. 2001). Um die Aktivität peripherer nozizeptiver Fasern mit dem Schmerzempfinden korrelieren zu können, können mit Hilfe von Mikroelektroden durch definierte Reize entstehende Aktionspotentiale aus dem Nerv abgeleitet werden (Mikroneurographie) (DONNER et al. 2001). Unter evozierten Potentialen versteht man die im EEG abgeleiteten Amplituden, welche mit der Reizstärke und dem subjektiven Schmerzempfinden korrelieren. Um somatosensorische Potentiale im EEG erfassen zu können, müssen die Antworten auf wiederholte Reizung gemittelt werden. Mit dieser Methode, die zunehmend mehr Bedeutung gewinnt, ist es auch möglich, eine Quantifizierung der Effekte von Analgetika durch Veränderungen in den evozierten Potentialen durchführen zu können (DONNER et al. 2001).

Im Gegensatz dazu werden bei klinischen Schmerzmessungen die Patienten sowie auch Angehörige oder Betreuungspersonal um eine subjektive Beurteilung des Schmerzempfindens gebeten. Durch genaues Beobachten des Patienten kann auch der Untersucher das Schmerzempfinden beurteilen. Dazu wurden spezielle Fragebögen entwickelt. Gefragt wird nach Schmerzintensität, sensorisch-diskriminativen oder affektiven Schmerzkomponenten oder Behinderungen (DONNER et al. 2001).

Die klinische Schmerzmessung wird zu Beginn und wiederholt im Verlauf einer Therapie durchgeführt (DONNER et al.).

Für die Erfassung der Schmerzintensität wurden die verbale Ratingskala, die visuelle Analogskala sowie die numerische Ratingskala entwickelt (DONNER et al. 2001).

Zur Evaluierung der Schmerzempfindung ist vor allem die Schmerzempfindungsskala (SES) von Geissner validiert. Weitere Verfahren sind der McGill Pain Questionnaire von Melzack und Torgersen (1971, erweitert 1975), die Schmerzerfassung von Hohenberger (1982), die revidierte mehrdimensionale Schmerzskala von Cziske (1983), die erweiterte revidierte mehrdimensionale Schmerzskala von Brenig et al. (1989) oder die Hamburger Schmerz-Adjektiv-Liste von Hoppe (1991) (DONNER et al. 2001).

2.2.2. Algesimetrie bei Tieren

Die Schwierigkeit bei der Entwicklung von Testverfahren zur Evaluation von Schmerz bei Tieren besteht darin, dass Tieren im Gegensatz zum Menschen die Möglichkeit zur verbalen Kommunikation fehlt. Reaktionen auf nozizeptive Reize können vokal (z. B. durch quietschen, knurren) oder mittels Verhalten ausgedrückt werden. Bei Verhalten muss man zwischen einfachen Reflexen (z.B. Hautflick, Zucken, Wegziehen von Gliedmaßen) und komplexen gesteuerten Reaktionsketten (z.B. Platzwechsel, Meideverhalten) unterscheiden. Allerdings wird die vokale Reaktion auf Schmerzstimuli als fragwürdig angesehen. Das Fehlen einer typische physiologische Bewegung oder das Fehlen offensichtlichen schmerzindizierendes Verhaltens kann dagegen nicht unbedingt als Schmerzfreiheit gewertet werden (LE BARS et al. 2001).

Gleichwohl werden Verhaltensänderungen trotz ihrer Komplexität, der Schwierigkeit ihrer Interpretation und ihrer Messung als sinnvollste Beobachtung angesehen (LIVINGSTON et al. 2001).

Schwierigkeiten der Interpretation oder der Messung entstehen aus vielen Gründen. Erschwert wird die Beurteilung ob ein Tier Schmerzen leidet jedoch zum einen durch die oben erläuterten Unterschiede zwischen und in den Spezies und zum anderen durch schmerzinduziertes Verhalten, das sich vom Menschen, dessen Verhalten auf den gleichen Stimulus häufig mit der des Tieres verglichen wird, stark unterscheidet.

So führt das Zufügen von Schmerz an unterschiedlichen Lokalisationen ebenso zu unterschiedlichem Verhalten wie verschiedene Intensitäten des Reizes oder Unterschiede in der Umgebung oder Ausstattung. Aber auch zwischen den Spezies variiert die Antwort auf einen identischen Reiz; sogar in derselben Spezies können die Antworten auf einen identischen Stimulus individuell unterschiedlich sein (LIVINGSTON et al. 2001).

Entwickelt wurden thermische, mechanische, elektrische und chemische Testverfahren zumeist an Nagetieren.

Bei LE BARS et al. (2001) werden Anforderungen an Testsysteme genannt, die von GOETZL et al. (1943), TABER (1974), LINEBERRY (1981), VIERCK und COOPER (1984), RAMABADRAN und BANSINATH (1986), HAMMOND (1989), DUBNER (1994), TJØLSEN und HOLE (1997) festgelegt wurden:

1. Spezifität: Der Stimulus muss nozizeptiv sein und bei dem gezeigten Verhalten muss zwischen Reaktionen auf nozizeptiven und nicht-nozizeptiven Stimulus unterschieden werden können.
2. Sensitivität: Die gezeigte Antwort muss dem Typ und der Intensität des Stimulus angemessen sein.
3. Richtigkeit: Die Antwort darf nicht durch simultane Störungen anderer Funktionen wie durch Medikamente beeinflusst werden.

4. Zuverlässigkeit: Übereinstimmung von Kriterien bei wiederholter Testung der Tiere mit dem gleichen oder gleichwertigen Test. Daher darf der Reiz keine Läsionen verursachen.
5. Reproduzierbarkeit: Erhaltene Resultate müssen mit Tieren anderer Laboratorien reproduzierbar sein.

Keines der entwickelten Testsysteme erfüllt jedoch alle Kriterien.

Abgesehen von der Art des Stimulus unterscheidet man auch zwischen *Short-Duration Stimuli* und *Long-Duration Stimuli* (LE BARS et al. 2001).

Bei Versuchen werden meist Modelle mit *Short-Duration Stimuli* angewendet. Das sind Stimuli von kurzer Dauer, eher von somatischer als viszeraler Anlage. Dabei werden die Schwellenwerte gemessen. Es ist jedoch nicht möglich durch diese Stimuli Antworten über die Art der Nozizeption zu erhalten. Zusätzlich wird die Antwortzeit auf einen Reiz mit steigender Intensität gemessen, wobei von dieser Zeit entweder deutlich oder zumindest vorbehaltlos angenommen wird, dass sie dem Schwellenwert zugeordnet werden kann. Stimuliert werden nur kleine Oberflächen. Nur bei dem *Hot-plate* Test und Tests mit dem elektrischen Gitter werden vier Pfoten und der Schwanz gereizt. Außerdem können die Stimuli nach ihrer Natur als thermisch, mechanisch oder elektrisch klassifiziert werden (LE BARS et al. 2001).

Auf die Reize können Tiere mit Reflexen oder komplexen Verhaltensreaktionen reagieren, wobei komplexe Verhaltensreaktionen unterteilt werden in nicht erlernte und erlernte Reaktionen (CHAPMAN et al. 1985). Bei Reflexen wird das gereizte Körperteil dem Stimulus entzogen und die Stimulation somit abgebrochen.

Nicht erlernte, komplexe Reaktionen unterscheiden sich von Reflexen dadurch, dass sie verschiedene Verhaltensmuster zusammenfassen und als bewusstere Reaktio-

nen erscheinen. Dazu gehören Vokalisation sowie das Lecken oder Schonen von Gliedmaßen.

Bei erlernten Reaktionen hat sich das Tier Verhaltensmuster angeeignet. Ein Beispiel dafür ist das Aufsuchen eines sicheren Umfeldes (CHAPMAN et al. 1985).

2.2.2.1. Elektrische Testverfahren

Elektrische Stimuli haben den Vorteil, dass die Reize reproduzierbar und quantifizierbar, dabei jedoch nicht invasiv sind. Außerdem führt die Reizung zu synchronisierten afferenten Signalen.

Nachteilig ist jedoch, dass elektrische Stimuli nicht natürlich sind. So werden nicht nur A δ - und C-Fasern stimuliert, die nozizeptive Reize wie Wärme und Kälte leiten, sondern auch Fasern mit großen Durchmessern. Letztere sind jedoch nicht an der Weiterleitung nozizeptiver Reize beteiligt.

Da bei dieser Stimulation die peripheren Rezeptoren nicht stimuliert werden, ist es auch nicht möglich die Mechanismen der Transduktion zu erforschen. Von Vorteil ist diese Tatsache jedoch, wenn eine mögliche zentrale Wirkung einer verabreichten Substanz getestet werden soll. Da die peripheren Rezeptoren blockiert sind, kann eine beobachtete Wirkung nur zentral vermittelt sein. Zu beachten ist außerdem, dass die unterschiedlichen Gewebe unterschiedliche Strömungswiderstände besitzen. Diese Unterschiede können jedoch durch Gebrauch eines Konstantstromstimulators und die Überwachung der elektrischen Spannung sowie der Energie des applizierten Stimulus minimiert werden.

Durch kurze und unerwartete Reizung werden die Signale in den afferenten Fasern synchronisiert, wodurch unterschiedliches Verhalten produziert wird. Reaktionen können von spinalen Reflexen und Vokalisation bis zu komplexen Verhaltensabläufen wie Aggression oder Flucht reichen.

2.2.2.2. Thermische Testverfahren

Durch Wärme werden sowohl thermosensitive als auch nozizeptive Fasern gereizt. Der Nachteil dieser Methode ist die geringe Wärme, die in diesen Tests angewendet wird, da sie den noxischen Reiz damit schwach sein lässt. Die langsame Leitung von $<10^{\circ}\text{C/s}$ führt zudem zur asynchronen Aktivierung peripherer und zentraler Neurone, wodurch keine adäquate Beurteilung neuronaler Phänomene möglich ist. Zu bedenken ist auch, dass die Haut Wärme schlecht absorbiert, aber gut reflektiert.

Der Schwellenwert für Schmerz ist von einigen Bedingungen abhängig. Dazu zählen die Strahlungseigenschaften mit Reflektion, Transmission und Absorption, die auf dem elektromagnetischen Spektrum der Strahlenquelle beruhen, sowie die Konduktionseigenschaften der Haut, die Anfangstemperatur der Haut und die Menge der Wärmeenergie, die auf der Spektraldichte der Birne und der Länge der Dauer der Belastung beruht (LE BARS et al. 2001).

Bei thermaler Stimulation wird nur die Haut stimuliert, während Muskulatur, Skelett und das viszerale Gewebe nicht einbezogen werden. Nicht vergessen darf man, dass Strahlungswärme auch Thermorezeptoren stimuliert und steigende thermale Stimuli zu einer organisierten und unveränderlichen Reihenfolge bei der Aktivierung der Rezeptoren führen. Zuerst werden allein Thermorezeptoren und dann zusätzlich auch Nozizeptoren aktiviert. Bei weiterer Stimulation werden nur noch nozizeptive Rezeptoren erregt und ganz zum Schluss wohl Nozizeptoren und Paradoxe-Kälte-Rezeptoren. Da die Tiere sich bei den Versuchen schnell von den Wärmestimulatoren entfernen, wird nur der erste Teil dieser Reaktionskette stattfinden (LE BARS et al. 2001).

Die Wärmequelle kann sowohl mit Abstand als auch direkt auf der Haut angewendet werden.

Strahlungswärme, die ohne direkte Berührung durch die Luft auf die Haut übertragen wird, hat gegenüber anderen thermischen Stimuli den Vorteil, dass sie keine Berührungsreize produzieren (LE BARS et al. 2001).

Im Folgenden sind Alternativen zu unserem Testverfahren erwähnt.

2.2.2.2.1. Der *Tail-Flick Test*:

Es gibt zwei Varianten:

1. *Tail-Flick Test* mit Strahlungswärme: Hier handelt es sich um eine vereinfachte Methode eines Test, den Hardy et al. 1940 beim Menschen entwickelten. Bei diesem wurde Strahlungswärme auf rasierte und mit Tinte gefärbte Haut gerichtet. 1953 wendeten Hardy et al. die vereinfachte Methode an Ratten an. Die Strahlungswärme wird dabei auf ein kleines Areal der Haut am Schwanz des Tieres gerichtet und führt zu dessen Wegziehen durch eine kurze und kräftige Bewegung (LE BARS et al. 2001).
2. *Tail-Flick Test* mit Eintauchen: Dabei handelt es sich um eine Abwandlung der oben beschriebenen Methode, bei der der offensichtlichste Unterschied die weit größere Fläche ist, die stimuliert wird. Das Eintauchen des Schwanzes in heißes Wasser verursacht eine abrupte Bewegung des Schanzes und manchmal das Zurückspringen des gesamten Körpers. DYKSTRA et al. (1986) benutzten diese Methode beim Affen.

PIZZIKETTI et al. (1985) und WANG et al. (1995) benutzten Kälte statt Wärme als Stimulus.

Physikalischer Unterschied zwischen beiden *Tail-Flick* Varianten ist, dass sich die Hauttemperatur bei Strahlungswärme mit der Quadratwurzel der Bestrahlungszeit verändert. Bei dem Verfahren mit Eintauchen des Schwanzes erfolgt die Tempera-

turänderung erheblich schneller. Gemessen wird die Reaktionszeit, d.h. die Zeit, die von Beginn der Reizung bis zur Antwort des Tieres vergeht (LE BARS et al. 2001).

2.2.2.2. Paw-Withdrawal Test

Hierbei wird das hervorstechende Organ zur Temperaturregelung bei Ratten und Mäusen, d.h. der Schwanz, nicht involviert. Bei dieser Methode wird die Hitze auf die Fußsohlen von sich frei bewegenden Tieren appliziert. Bei der Bewertung der Reaktion ist zu berücksichtigen, dass die Position des Beines einen Einfluss auf das Schmerzempfinden hat. Die Grundbelastung der Gliedmaßen, die aus der Aktivität der Beugemuskeln resultiert, variiert mit der Haltung des Tieres (LE BARS et al. 2001).

2.2.2.3. Hot-Plate Test

Dabei wird eine Maus oder eine Ratte in ein Behältnis gesetzt, bei dem der Boden aus einer Metallplatte besteht. Diese wird per Thermode oder durch eine siedende Flüssigkeit erhitzt. Die Erhitzung der Platte auf eine konstante Temperatur führt zu zwei Verhaltensreaktionen. Dabei handelt es sich um das Lecken der Pfoten und Springen. Gemessen wird die Reaktionszeit. Die Reaktionen werden für Antworten mit supraspinalem Charakter beurteilt (LE BARS et al. 2001).

2.2.2.3. Mechanische Testverfahren

Mechanische noxische Reize können schrittweise oder grob appliziert werden. Die Reaktion darauf ist abhängig von der Intensität und der Dauer des Stimulus und reicht von Reflexen über Vokalisation bis zu komplexen Verhaltensreaktion. Der von Frey Test wird auch heute noch von Neurologen geschätzt. Nachteil des Tests ist, dass sowohl niedrighschwellige Mechanorezeptoren als auch Nozizeptoren stimuliert werden. Außerdem handelt es sich um einen nicht spezifischen Stimulus. Die Applikation ist zum Beispiel an sich frei bewegenden Tieren schwierig. Zudem verursachen mechanische Stimuli mit nozizeptivem Charakter Veränderungen im Gewebe wie z. B. akute Verletzungen oder Sensibilisierung. Darüber hinaus können mechanische Reize nicht rasch und kurz genug appliziert werden, um in den Nervenfasern

synchronisierte Erregung zu produzieren. Bei kleinen Tieren können zudem nur Körperbereiche von geringem Ausmaß stimuliert werden, was die Unterscheidung zwischen Ursache und Reaktion schwierig machen. Daher werden die meist aus Kniffen oder Quetschungen bestehenden Stimuli doppelt verabreicht. Es gibt Modelle, bei denen viszerale Schmerzen durch mechanische Stimulation wie die Dehnung von Hohlorganen verstärkt werden (LE BARS et al. 2001).

2.2.2.4. Chemische Testverfahren

Chemische Stimulation umfasst die Applikation von schmerzbereitenden Mitteln. Dabei erfolgt die Stimulation langsam oder sogar sehr langsam. Die Stimuli sind progressiv und von längerer Dauer. Nach der Applikation der Substanzen ist die Stimulation unvermeidlich, da durch das Auftragen im betroffenen Gewebe Reaktionen ausgelöst werden, die weder unterbrochen noch abgebrochen werden können. Eine synchronisierte Erregung der primären Fasern erfolgt bei dieser Stimulation nicht. Um jedoch typische Reflexe auszulösen, muss ein Minimum an synchroner Erregung erfolgen.

Bei diesem Testverfahren wird im Gegensatz zu anderen Modellen nicht der Schwellenwert gemessen, sondern das Verhalten in Zeiteinheiten als Antwort auf einen überschwelligem Reiz. Diese Art der Stimulation ist dem klinischen Schmerz am nächsten. Auch bei Modellen von viszeralem und peritonealem Schmerz werden schmerzverursachende Substanzen verabreicht.

Es existieren Modelle mit intradermaler oder intraperitonealer Injektion oder Stimulation der Hohlorgane (LE BARS et al. 2001).

3. Analgetika

Physiologische Schmerzen erfüllen als Warnsignal sowie als Schutz vor weiterer oder schwerer Schädigung eine wichtige Funktion. Zudem leisten sie auch einen Beitrag zur Heilung (WOOLF 1985, EBERT et al. 2007).

Wie schon zuvor erläutert, wurde durch die Fortschritte in der Veterinärmedizin die Entwicklung und Anwendung von Analgetika erforderlich. Heute stehen dem Tierarzt unterschiedliche Analgetika mit unterschiedlicher Wirkweise zur Verfügung. Sie werden in vier Gruppen unterteilt, die durch Unterschiede bezüglich der chemischen Struktur und den Funktionsmechanismen der Substanzen entstanden sind (EBERT et al. 2007).

1. Opioide (starke Analgetika)
2. NSAIDs (Cyclooxygenasehemmer)
3. Glukokortikoide (steroidale Antiphlogistika)
4. α -Adrenoceptoragonisten (sedativ-hypnotische Analgetika)

Die Gruppen zwei bis vier werden als schwache Analgetika bezeichnet (EBERT et al. 2002). Da Tramadol zu den Opioiden gehört, wird in dem folgenden Kapitel nur die Wirkweise von Opioiden und ihrer Rezeptoren (Opioidrezeptoren) vorgestellt.

Die analgetische Wirkung von Tramadol beruht jedoch auch auf Hemmung der Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin, die eine Rolle in der endogenen Schmerzhemmung spielen. Deshalb wird auch die endogene Schmerzhemmung vor allem in Bezug auf Serotonin und Noradrenalin erläutert.

In der Literatur gibt es unterschiedliche Meinungen zum Einsatz von Schmerzmitteln in der Veterinärmedizin. So werden Risiken und Nebenwirkungen der Medikamente oder der Vorteil, dass Schmerz auch zur Ruhigstellung der Tiere beiträgt, als Grund gegen den Einsatz von Analgetika genannt (SAGER 1993). Es gibt auch eine Empfehlung, die Tiere nur dann analgetisch zu behandeln, wenn sie unter Schmerzen extreme Nachteile hätten oder die Analgesie zur Findung der Diagnose beitrüge (EBERT et al. 2007). Andere Autoren fordern jedoch generell Schmerztherapie oder Schmerzprophylaxe, vor allem nach Operationen (SAGER et al. 1993, HENKE et al. 2012).

In diesem Kapitel wird auch Naloxon beschrieben. Naloxon ist kein Analgetikum sondern ein Antagonist von Opioiden am μ -Rezeptor. Da es somit aber thematisch zu den Opioiden gehört, wird Naloxon in diesem Kapitel besprochen.

3.1. Endogene Schmerzkontrolle

Der Körper verfügt auch über ein körpereigenes System zur Schmerzkontrolle, das als endorphinerges System bezeichnet wird. Durch dieses System ist das Tier in der Lage, schwerste Noxen ohne Schmerzen zu ertragen, die beim Menschen als unerträglich beschrieben werden. Dazu zählen zum Beispiel Geburten oder Selbstverstümmelung zur Flucht (EBERT et al. 2007). Endorphine sind Peptide aus 4 bis 31 Aminosäuren und sind im zentralen wie peripheren Nervensystem vorhanden. Es handelt sich um Enkephaline, Dynorphin, Endomorphine und β -Endorphin, die eine unterschiedlich starke Affinität zu den unterschiedlichen Opioidrezeptoren besitzen (HELLEBREKERS 2001, EBERT et al. 2007).

Sogenannte hemmende Bahnen kontrollieren die nozizeptiven Neurone im Rückenmark. Dabei kann die Hemmung durch „lokale Mechanismen, intersegmentale spinale Verschaltungen und/oder durch deszendierende Bahnen aus dem Zentralnervensystem“ erfolgen (EBERT et al. 2007). Dadurch werden Antworten auf noxische Reize deutlich reduziert und die nozifensiven Reflexe gehemmt.

Neben physiologischen und pathophysiologischen Einflüssen kann die Hemmung auch durch Aktivierung von Opioidrezeptoren durch Opioiden oder körpereigene Endorphine verursacht werden. Im Rückenmark sind die wichtigsten Neurotransmitter der absteigenden Bahnen Serotonin und Noradrenalin (ENGBERG et al. 1966, MESSING et al. 1977, EBERT et al. 2007).

In einer Studie mit Katzen wurden Noradrenalin und Serotonin in die Substantia gelatinosa appliziert und spinale Neurone in den Laminae IV und V gereizt. Die nozizeptive Antwort der Neurone im Dorsalhorn des Rückenmarkes wurde durch die Wir-

kung der applizierten Transmitter reduziert. Naloxon hatte auf den Effekt keinen Einfluss (HEADLEY et al. 1978).

Bei Ratten und Katzen wurde Noradrenalin in den Subarachnoidalraum appliziert und mit dem *Hot-Plate Test* und dem *Tail-flick Test* bei Ratten und mittels einer Sonde bei Katzen ein thermischer Reiz appliziert. Durch Noradrenalin wurden die nozizeptiven Schwellenwerte deutlich erhöht (REDDY et al. 1980).

3.2. Opioidrezeptoren

Die Opioidrezeptoren werden in drei Gruppen eingeteilt: Es gibt μ -, κ - und δ -Rezeptoren, wobei einige Rezeptoren noch einmal in Untergruppen eingeteilt werden, z.B. μ 1- μ 2- und μ 3-Rezeptoren (NOLAN 2001, HELLEBREKERS 2001, EBERT et al. 2007).

Opioidrezeptoren sind im gesamten Nervensystem lokalisiert und kommen sowohl prä- als auch postsynaptisch vor (HELLEBREKERS 2001, EBERT et al.2007). Sie kontrollieren viele Körperfunktionen inklusive Schmerzverarbeitung, Stressreaktionen oder Reaktionen auf das endokrine System (EBERT et al. 2007).

An der Wechselwirkung zwischen den Rezeptoren und den Opioiden sind drei wesentliche Bedingungen beteiligt:

1. Die Affinität des Opioids zum Rezeptor
2. die intrinsische Aktivität, d.h. die Wirkung am Rezeptor
3. die Selektivität für die Rezeptortypen (HELLEBREKERS 2001)

Die Bindung der Opiode an die prä- und postsynaptischen Rezeptoren hat die Hemmung der Weitergabe von nozizeptiven Informationen zur Folge. Eine wichtige Rolle in der Schmerzweiterleitung spielt die Synapse zwischen den nozizeptiven Afferenzen und den Neuronen im Hinterhorn des Rückenmarkes. Hier kommt es zu einer rein präsynaptischen Hemmung der Weiterleitung, da Opioidrezeptoren nur an

den Enden der Afferenzen vorhanden sind (JAGE et al. 2001, HELLEBREKERS 2001). Das hat zur Folge, dass das protektive System, zu dem das nozizeptive System mit somatomotorischen und vegetativen Reflexen zählt, unterdrückt wird (JAGE et al. 2001).

An die Opiodrezeptoren sind inhibitorische G-Proteine gekoppelt. Werden die Rezeptoren aktiviert, werden K^+ -Kanäle geöffnet, wodurch die postsynaptische Neuronenmembran hyperpolarisiert wird und somit weniger erregt ist. Gleichzeitig werden Ca^{2+} -Kanäle geschlossen. Dadurch wird präsynaptisch die Freisetzung von erregenden Transmittern verhindert (NOLAN 2001, JAGE et al. 2001, DIECKENSON et al. 2006).

3.3. Opioide (Gruppe der starken Analgetika)

Opioide sind Morphinum oder Codein, sowie aus diesen synthetisierte Substanzen.

3.3.1. Einteilung von Opioiden

Opioide werden kategorisiert in reine Agonisten, partielle Agonisten, gemischte Agonist-Antagonisten und reine Antagonisten. Diese Kategorisierung beruht auf der nach Bindung an den Rezeptor induzierten Reaktion (NOLAN 2001). Während reine Agonisten eine maximale Reaktion induzieren, induzieren partielle Agonisten unabhängig von der verabreichten Dosis niemals die maximale Reaktion. Antagonisten produzieren nach der Rezeptorbindung keine Antwort. Opioide können an einem Rezeptorsubtypen agonistisch und an einem anderen Subtypen antagonistisch oder partiell agonistisch wirken (NOLAN 2001, JAGE et al. 2001). Durch C-Fasern vermittelter stechender Schmerz wird durch Opioide geringer beeinflusst als der durch A δ -Fasern vermittelte stumpfe Schmerz (EBERT et al. 2007).

3.3.2. Wirkung von Opioiden

Die Opiode binden an μ -, κ - und δ -Rezeptoren, die sich im ZNS entweder spinal oder supraspinal befinden. Aber auch die Aktivierung von Opiodrezeptoren in entzündetem Gewebe erscheint möglich.

Analgetische Wirkung von Opioiden wird unter anderem durch Bindung an μ -Rezeptoren vermittelt (NOLAN 2001). Einfluss auf das Ausmaß der Analgesie haben die verabreichte Dosis, die Pharmakokinetik in dem behandelten Tier und die agonistische oder partielle agonistische Eigenschaft des Medikaments. Da die Pharmakokinetik bei den unterschiedlichen Spezies unterschiedlich ist, können klinische Daten nicht einfach übertragen werden (NOLAN 2001).

Morphin, Fentanyl, Methadon, Buprenorphin, Pethidin und Oxymorphon sind Beispiele für partielle Agonisten am μ -Rezeptor. Opioide mit Wirkung am μ -Rezeptor sind die in der Tiermedizin verwendeten Opioide. Beim Menschen wurde auf die Entwicklung von Opioiden mit selektiver Wirkung an κ -Rezeptoren verzichtet, da ihre Wirkung von Dysphorie begleitet wird (NOLAN 2001, JAGE et al. 2001). Buprenorphin wirkt in niedrigen Dosen am μ -Rezeptor und somit agonistisch. Steigt die Dosis, tritt jedoch eine antagonistische Wirkung auf, so dass es zu keiner maximalen Analgesie kommt. Dies wird auch als *ceiling effect* bezeichnet (JAGE et al. 2001).

Da Agonisten oder partielle Agonisten der δ -Rezeptoren weniger Nebenwirkungen zu haben scheinen als diejenigen, die am μ -Rezeptor wirken, wird an der Entwicklung dieser selektiven Opioide gearbeitet (NOLAN 2001). Beim Menschen mindern Opioide nicht nur das Schmerzempfinden, sondern auch den mit Schmerz assoziierten psychischen Stress. Werden Opioide direkt vor Beginn der Gewebeschädigung gegeben, zeigen sie einen präventiven Effekt (NOLAN 2001).

Die Affinität zu den Rezeptoren variiert zwischen den einzelnen Opioiden. Eine hohe Affinität und somit eine starke analgetische Wirkung besitzen Morphin, Levomethadon oder Fentanyl, während Codein, Dextropropoxyphen und Tramadol eine geringe Affinität zu den Rezeptoren haben und somit als Analgetika geringere Wirkung haben. Buprenorphin dissoziiert nur langsam vom Rezeptor und diese Zeit wird auch durch Naloxon nicht verringert (JAGE et al. 2001).

Die Stärke, Dauer und Zeit bis zum Wirkungseintritt ist neben der Affinität zu den Rezeptoren auch abhängig von der Applikationsroute, der Pharmakodynamik und der Pharmakokinetik. Vor allem die Bindung an Plasma- oder Muskeleiweiß ist von Bedeutung, da nur die freien Moleküle durch die Blut-Hirn-Schranke ins ZNS und die dort vorhandenen Rezeptoren gelangen können. Zum einen sind das Konzentrationsgefälle zwischen Blut und Gehirn oder Rückenmark und zum anderen die Lipophilie von Bedeutung, da lipophilere Opioide wie Methadon schneller diese Barriere überwinden als hydrophilere wie Morphin (JAGE et al. 2001).

Eine bestimmte Anzahl von Opioidrezeptoren muss von den Opioiden besetzt sein, damit eine Analgesie eintritt. Allerdings scheint diese Anzahl individuell unterschiedlich zu sein, da Patienten zum Erreichen des analgetischen Stadiums vom identischen Opioid unterschiedliche Dosen benötigen. Auch kann durch die Plasmakonzentration des Opioids nicht auf die maximal Analgesie ohne toxische Effekte geschlossen werden, obwohl die Anzahl der besetzten Rezeptoren von der Plasmakonzentration und der Konzentration im ZNS abhängig ist (JAGE et al. 2001).

Unterschieden wird zwischen der Wirkungsstärke oder Potenz und der maximalen Wirksamkeit oder Effektivität. Die Wirkungsstärke wird definiert als „Wirkung einer Substanz auf der Basis der Dosis“ (JAGE et al. 2001). Die Wirkstärke eines Opioids ist größer, je geringer die zum Erreichen der Analgesie benötigte Dosis ist. Die Wirksamkeit „ergibt sich aus der Affinität eines Opioidanalgetikums zu den Opioidrezeptoren und seiner Wirksamkeit an ihnen“ (JAGE et al. 2001). Opiodrezeptoren liegen in aktiver und inaktiver Konformation vor. Die inaktive Form überwiegt in der Abwesenheit von Liganden. Bindet ein Ligand an einen der in geringer Anzahl vorhandenen aktiven Rezeptoren, steigt die Zahl der aktiven Rezeptoren an, bis so gut wie alle Rezeptoren mit Liganden besetzt und aktiviert sind. Es kann sich dabei um endogene oder exogene Liganden handeln, allerdings gilt dies nur für reine Agonisten. Antagonisten dagegen binden an die inaktiven Rezeptoren und verhindern so, dass diese in die aktive Konformation umgewandelt werden. Die Affinität der partiellen Antagonisten ist abhängig von der Dosis. Bei geringer Dosis binden sie an die aktiven

Rezeptoren. Steigt die Dosis, binden die Liganden an die inaktive Konformation während die Bindung an aktive Rezeptoren abnimmt und somit die antagonistische Wirkung stärker wird (JAGE et al. 2001).

Die Opioidwirkung, die maximal erreicht werden kann, ist nicht nur abhängig von der Affinität des Opioids zum Rezeptor sondern auch von der intrinsischen Aktivität, welche sich aus dem Verhältnis der maximalen analgetischen Wirkung des Opioids und der mit einem Opioid überhaupt erreichbaren maximalen Wirkung ergibt und zwischen 0 und 1 liegt. So ist die intrinsische Aktivität beim Menschen für Naloxon 0 und für Fentanyl oder Morphin 1 (JAGE et al. 2001).

Um ein Wirkungsmaximum zu erzielen, muss nicht an alle Rezeptoren ein Ligand gebunden sein. Die nicht besetzten Rezeptoren werden als Reserverezeptoren bezeichnet und ihre Anzahl variiert zwischen den einzelnen Opioiden. Die Steigerung der Wirkung durch die Erhöhung der Dosis ist nur dann möglich, wenn die Anzahl der aktiven Rezeptoren, die für eine maximale Wirkung besetzt sein müssen, noch nicht alle besetzt sind (JAGE et al. 2001).

Wie viele aktive Rezeptoren zum Erreichen der maximalen Wirksamkeit besetzt sein müssen, ist abhängig von der Intensität des Schmerzes. Je intensiver der Schmerz ist, desto mehr aktive Rezeptoren müssen besetzt sein. Daraus folgt, dass mit steigender Intensität weniger Reserverezeptoren vorhanden sind, deren Anzahl für eine maximale Analgesie unter Umständen nicht mehr ausreichend ist. Bei neuropathischen Schmerzen scheinen die Rezeptorreserven in geringerer Zahl vorzuliegen, so dass zum Erreichen der Analgesie eine höhere Dosis nötig sein kann oder aber trotz hoher Dosen keine Analgesie erreicht wird (JAGE et al. 2001).

3.3.3. Mechanismen der Opioidwirkung

Eine rein präsynaptische Hemmung der Reizweiterleitung unter Opioidwirkung findet statt an der ersten Synapse des nozizeptiven Systems, also der zwischen den afferenten nozizeptiven Nervenbahnen und den Neuronen im Rückenmarkshinterhorn,

da die Opioidrezeptoren dort nur an den terminalen Enden der Afferenzen lokalisiert sind (JAGER et al. 2001). Damit führt die Anwendung von Opioiden zu einer Hemmung des protektiven Systems, so dass keine somatomotorische oder vegetative Reflexe auf eine gewebeschädigende Noxe erfolgen (JAGER et al. 2001).

Die Schmerzempfindung wird unterdrückt, indem die Erregung von Neuronen in unspezifischen Kernen des Thalamus gehemmt wird. Durch Hemmung der Erregung der Neuronen im limbischen System wird die emotionale und affektive Verarbeitung von Schmerz gedämpft (JAGE et al. 2001).

Die sensible-diskriminatorische und affektiv-motivatorische Verarbeitung von Schmerz findet in verschiedenen Arealen des Gehirns statt. Aus dem periaquäduktalem Grau und den Raphekernen steigen Bahnen in das Rückenmark herab. Werden diese Bahnen aktiviert, wird die Erregungsübertragung von nozizeptiven Afferenzen auf die ihnen nachgeschalteten Neurone im Bereich der ersten Synapse im Hinterhorn des Rückenmarks gehemmt. Diese Hemmung unterdrückt das Schmerzempfinden und die Fluchtreflexe. Die opioide Wirkung auf Thalamus, limbisches System, periaquäduktales Grau und Raphekerne verursacht die supraspinale Analgesie. Die spinale Analgesie wird durch die gehemmte Erregungsübertragung an der ersten Synapse erzeugt.

Die stark schmerzdämpfende Wirkung der Opiode erklärt sich daraus, dass sowohl bei systemischer und oraler als auch rektaler Applikation die Opiode über das Blut zu allen neuronalen Synapsen und damit zu den Opioidrezeptoren gelangen, wodurch sich ihre hemmende Wirkung addiert (JAGE et al. 2001).

3.3.4. Nebenwirkungen

Euphorie oder seltener auch Dysphorie kann durch Wirkung der Opiode auf das limbische System ausgelöst werden. Dabei wird die Euphorie durch Bindung der Opiode an μ -Rezeptoren verursacht, die zu psychischer Abhängigkeit führen kann, während dysphorische Zustände durch Bindung an κ -Rezeptoren ausgelöst werden.

Übelkeit und Erbrechen, ein Früheffekt bei der Anwendung von Opioiden, entstehen durch Wirkung an der chemorezeptiven emetischen Triggerzone in der Area postrema. Durch den Späteeffekt wird das Brechzentrum gedämpft, so dass mechanisches oder chemisches Auslösen von Erbrechen nicht möglich ist. Bei Hunden und Katzen scheint Morphin das einzige zu Erbrechen führende Opioid zu sein. Butorphanol dagegen soll bei Hund und Mensch antiemetische Wirkung haben (NOLAN 2001, JAGE et al. 2001).

Des Weiteren verursachen Opioide Atemdepression durch sinkende Ansprechbarkeit der Rezeptoren im zentralen Atemzentrum auf Kohlenstoffdioxid. So werden die Atemfrequenz, das Atembild und das Minutenvolumen verändert (NOLAN 2001).

Kardiovaskuläre Effekte wie Bradykardie und milder Hypotension werden durch zentral bedingte Hemmung des Sympathicustonus ausgelöst. Die Effekte sind abhängig von der Spezies, dem verwendeten Opioid, der Administrationsroute und der Art der Zubereitung des Opioids. Schwere Bradykardie kann durch intravenöse Administration von Fentanyl oder Alfentanyl entstehen, welche aber durch antimuskarinerge Substanzen, wie zum Beispiel Atropin, abgemildert oder verhindert werden kann. Hypotension durch intravenöse Verabreichung von Pethidin entsteht womöglich durch Histaminausschüttung. Pethidin kann bei Hunden in der Dosierung 3-5 mg/kg eine Abnahme der Kontraktibilität der Herzmuskulatur induzieren, welche mit steigender Dosis zunimmt. Eine Vasodilatation wird zu Beginn durch aus Mastzellen freigesetztes Histamin ausgelöst. Später verflüchtigt sich dieser Effekt durch die hohe Konzentration von Histaminasen im Blut (NOLAN 2001, JAGE et al. 2001).

Gastrointestinale Wirkung entfalten Opioide durch Bindung an dortige μ -Rezeptoren. Dadurch kommt es zur Kontraktion und zu einem Spasmus der glatten Muskulatur, wodurch segmentale Einschnürungen entstehen, die Obstipation verursachen. Des Weiteren werden die für den Dehnungsreflex zuständigen Neurone im Plexus myentericus und die zuständigen Neurone für die Fortbewegung des Darminhalts im Rū-

ckenmark gehemmt. Da auch der Defäkationsreflex und der Stuhlreflex gehemmt werden, wird die Obstipation noch gefördert (NOLAN 2001, JAGE et al. 2001).

Die antitussive Wirkung tritt bei geringeren Dosen als der analgetischen Dosis ein, indem sie in der Medulla oblongata das reflektorisch aktivierbare Hustenzentrum unterdrücken (NOLAN 2001, JAGE et al. 2001).

Durch die Kontraktion der glatten Muskulatur des Harnwege sowie die Unterdrückung des Miktionsreflexes und des Harndranges kann es zum Harnverhalt kommen (JAGE et al. 2001).

Miosis wird durch die Wirkung der Opioide auf den Okulomotoriuskern, der auch als Edinger-Westphal-Kern bezeichnet wird, verursacht. Dieser Effekt beruht vermutlich auf Desinhibition, d.h. hemmende Nervenzentren oder Interneurone werden ausgeschaltet (JAGE et al. 2001).

Bei Menschen, Hunden und Katzen führen einige Opioide zur Abnahme an spontaner motorischer Aktivität. Dabei spielen beim Hund das Opioid und seine Dosierung eine Rolle. Bei Katzen tritt auch bei klinisch relevanten Dosen eine abnehmende motorische Aktivität auf. Morphin in 100fach höheren Dosen als klinisch verwendet, führen bei Katzen zu starker Erregung (NOLAN 2001).

Besonders beim Menschen spielt die Abhängigkeit von Opioiden eine große Rolle. Unterschieden wird dabei zwischen physischer und psychischer Abhängigkeit. Physische Abhängigkeit bedeutet, dass der Körper daran gewöhnt ist, dauerhaft Opioide zu enthalten. Sind die Opioide an die Rezeptoren gebunden, sind keine Symptome sichtbar. Werden durch Absetzen der Opioide oder durch Antagonisierung mittels Naloxon die Rezeptoren frei, treten meist überschießende Reaktionen des protektiven Systems auf. Diese Symptome können durch andere Opioide unterdrückt werden, was auf eine Kreuztoleranz hinweist. Bei Tieren wurde dies noch nicht berichtet, wohl auch wegen der kurzen klinischen Anwendung (NOLAN 2001, JAGE et al. 2001).

Psychische Abhängigkeit dagegen äußert sich darin, dass der Behandelte die Opioide zwingend und unbeirrbar weiter einnehmen will, um Zustände der Euphorie herbeizuführen (JAGE et al. 2001).

3.3.5. Applikation

Die Applikation der Opioide kann auf unterschiedlichen Applikationsrouten erfolgen und hat auf den Eintritt und die Dauer sowie die maximale Wirkung Einfluss (JAGE et al. 2001).

3.3.5.1. Parenterale Applikation

Die parenterale Anwendung über die intravenöse Injektion hat den Vorteil, dass die Wirkung und das Maximum der Wirkung rasch eintreten, da keine Resorption nötig ist. Durch die gleichzeitig einsetzende Elimination und die Verteilung im Organismus endet die Wirkung jedoch auch schneller.

Von Nachteil können jedoch Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen sowie Atemdepression oder Euphorie sein, die durch vorsichtiges Antitrieren bis zum Erreichen des Wirkungseintrittes eventuell vermindert werden können. Daher ist die Dosis kleiner als bei einer subkutanen Injektion und zur Aufrechterhaltung der Analgesie muss die Dosis wiederholt injiziert werden. Wird die Dosis als Infusion verabreicht, startet man mit der voll wirksamen Dosis, um ein sogenanntes „*Loading*“ (ca. 30-50% der subkutanen Einzeldosis) herbeizuführen. Die Plasmakonzentration muss genau überwacht werden, um eine gleichbleibende Analgesie mit geringen Nebenwirkungen herbeizuführen und Intoxikationen vorzubeugen. Die intravenöse Applikation sollte jedoch nur vorübergehend angewendet werden. Zum Einsatz kommt sie bei postoperativen Schmerzen oder tumorassoziertem Schmerz (JAGE et al. 2001). Bei tumorassozierten Schmerzen kann beim Menschen in der Finalphase eine Dauerinfusion mittels einer Infusionspumpe erfolgen, durch die eine kontinuierliche Analgesie bewirkt wird (JAGE et al. 2001).

Opioide, die epidural oder intrathekal appliziert werden, binden an die im Hinterhorn vorhandenen Opioidrezeptoren, welche dort in hoher Dichte vorhanden sind. Dies bewirkt die Hemmung der Signalübertragung von den Afferenzen auf die Neurone und somit eine Ausschaltung des Schmerzempfindens. Durch Diffusion aus dem Epidural- in den Liquorraum gelangt das Opioid bei der epiduralen Anwendung in das Rückenmark und kann so wirken. Da es ebenfalls zur Penetration der Substanz in die Blutbahn kommt, können dosisabhängige supraspinale Wirkungen eintreten. Dazu zählen Analgesie, Atemdepression, Harnverhalt oder Übelkeit. Die Geschwindigkeit der Diffusion ist abhängig von der Lipophilie des verwendeten Opioids. Fentanyl diffundiert sehr schnell, so dass beim Menschen nach der Applikation von 0,1 mg die Wirkung nach 10 Minuten einsetzt, jedoch schon nach 60 Minuten beendet ist. Morphin wirkt erst nach 20-30 Minuten, dafür besteht die Analgesie 8-12 Stunden. Berührungs-, Temperatur- oder Tiefensensibilität sowie die Willkürmotorik bleiben erhalten, während Muskelverspannungen, Fluchreflexe oder Schonhaltung verhindert werden. Da auch der Sympathikus nicht blockiert wird, kann es zu orthostatischen Dysregulationen kommen. In der Tiermedizin ist die epidurale Applikation sehr gebräuchlich. Morphin wird bei Hunden, Katzen, Pferden und Rindern angewendet, vor allem wegen seiner lange andauernden Wirkung. Die Wirkung setzt 30-60 Minuten nach Applikation ein und dauert 12-24 Stunden nach einmaliger Applikation. Bei Hunden kann diese Applikationsform zu Harnverhalt und verzögertes Haarwachstum an der Injektionsstelle führen. Morphin bewirkt zudem geringeren Bedarf an Halothan bei der Anästhesie (NOLAN 2001, JAGE et al. 2001).

3.3.5.2. Subkutane Applikation

Bei der subkutanen Anwendung treten die Wirkung und das Maximum aufgrund der notwendigen Resorption langsamer ein, halten jedoch länger an. Dabei ist die Plasmakonzentration durch die langsame Resorption und die gleich einsetzende Elimination geringer. Angewendet werden kann sie bei postoperativen Schmerzen.

Bei chronischen Schmerzen sollte die subkutane Injektion nur eingesetzt werden, wenn die orale Applikation durch Erbrechen oder Obstruktionen im Magen-Darm-

Trakt nicht möglich ist. Das Gewebe, in das appliziert wird, muss jedoch gut durchblutet sein, um eine ungestörte Resorption zu ermöglichen. Die Dosierungsintervalle sind länger als bei der intravenösen Injektion (JAGE et al. 2001).

3.3.5.3. Orale Applikation

Zur Therapie chronischer Schmerzen werden Opiode vor allem oral angewendet. Aufgrund der langsamen Resorption aus dem Magen-Darm-Trakt setzen die analgetische Wirkung und das Maximum erst verzögert ein. Das Wirkmaximum ist geringer als bei der parenteralen Applikation. Auch dauert es länger ehe die Wirkung abgeklungen ist.

Da die Bioverfügbarkeit bei der oralen Anwendung geringer ist als bei der parenteralen, wird die Dosis 2-3fach höher verabreicht. Beim Menschen können Retardpräparate eingesetzt werden, bei denen die Wirkung länger andauert, wodurch die Anzahl der Tabletteneinnahmen verringert werden kann. Buprenorphin wird beim Menschen sublingual verabreicht, da sonst die präsystemische Elimination zu hoch wäre. Die Bioverfügbarkeit liegt dabei bei 55%, wobei die Resorptionszeit 30 Minuten beträgt, das Wirkmaximum nach 30 Minuten und die maximale Plasmakonzentration nach ca. 2,5 Stunden erreicht ist (JAGE et al. 2001).

3.3.5.4. Rektale Applikation

Die präsystemische Elimination ist bei der rektalen Applikation ebenfalls sehr groß, da ein Teil der Opiode über die obere Rektalvene in die Pfortader gelangt. Über die mittlere und untere Rektalvene gelangen die Opiode in das systemische Blut. Dabei ist die erreichbare Konzentration im Blut individuell. Beim Menschen wird für Morphin eine Bioverfügbarkeit von 30% angegeben, das Wirkmaximum von verabreichten Opioiden wird nach 30-45 Minuten erreicht (JAGE et al. 2001).

3.3.5.5. Transdermale Applikation

Beim Menschen wird die transdermale Anwendung als erfolgreich betrachtet. Fentanyl hat eine Wirkdauer von 60 Minuten und eine Eliminationshalbwertszeit von

2-4 Stunden. Da Fentanyl lipophil ist, penetriert es gut und gleichmäßig durch die Haut und gelangt von dort in die Blutbahn. 8-16 Stunden nach dem Aufkleben des Pflasters wird die maximale Blutkonzentration erreicht. Die maximale analgetische Wirkung setzt innerhalb von 12-24 Stunden ein und sorgt ungefähr 72 Stunden für ausreichende Analgesie. Vereinzelt muss das Pflaster jedoch nach 48 Stunden gewechselt werden, um eine ausreichende Analgesie zu gewährleisten.

Die Abgabe des Fentanyls ist proportional zur Pflastergröße. Pro Stunde und 10 cm² werden 25 µg abgegeben. Da jedoch die pharmakokinetischen Daten inter- und intra-individuell schwanken, kann es zur Bildung kutaner Fentanyldepots kommen, so dass die Eliminationshalbwertszeit auf 16-21 Stunden verlängert wird. Wird das Pflaster nach 48 Stunden gewechselt, kann es zur Kumulation und dadurch zur Intoxikation kommen, wobei die Anzeichen von Intoxikation nicht sofort nach der Entfernung des Pflasters, sondern erst langsam und über einige Tage abklingen. Diese Applikationsmethode eignet sich dann, wenn eine orale Therapie nicht sinnvoll oder durchführbar ist.

Jedoch kann die Analgesie nicht ausreichend sein, wenn die Intensität des Schmerzes von Tag zu Tag unterschiedlich ist, so dass in diesen Fällen zusätzlich ein nicht retardiertes und schnell wirksames bzw. ein anderes Opioid eingesetzt werden muss (JAGE et al. 2001).

3.4. Tramadol

Die chemische Bezeichnung von Tramadol ist 1-(m-Methoxyphenyl)-2-(diethylaminomethyl)-cyclohexan-1-ol (FRIDERICHS et al. 1978, VOGEL et al. 1978, MURANO et al. 1978). Als synthetisches Analog von Codein gehört Tramadol zur Gruppe der Opiode. Es unterliegt nicht dem Betäubungsmittelgesetz (LEHMANN et al. 1990, ITIS).

Die analgetische Wirkung von Tramadol wird durch zwei Mechanismen verursacht (KAYSER et al. 1992, RAFFA et al. 1995). Der opioide Mechanismus ist die Bindung

an μ -Rezeptoren, für die Tramadol eine mäßige Affinität besitzt (CARLSSON et al. 1987, RAFFA et al. 1992, DRIESSEN et al. 1993, LAI et al. 1996). Der andere Mechanismus ist die gehemmte Wiederaufnahme von Monoaminen, das heißt Serotonin und Noradrenalin (HENNIES et al. 1982, RAFFA et al. 1992, DRIESSEN et al. 1993). Für die κ - und δ -Rezeptoren besitzt Tramadol lediglich eine schwache Affinität. Die Affinität für μ -Rezeptoren ist 20- bis 25fach höher (RAFFA et al. 1992). Eine Studie mit Ratten belegt, dass Tramadol keine Selektivität gegenüber den μ -, κ - und δ -Rezeptoren besitzt. Sein Metabolit O-desmethyltramadol hat keine Selektivität gegenüber κ - und δ -Rezeptoren. Die Affinität gegenüber diesen beiden Rezeptortypen ist jedoch 10fach niedriger als gegenüber μ -Rezeptoren (HENNIES et al. 1988). Dabei erfolgt die Bindung an μ -Rezeptoren in derselben Konzentrationsspanne wie die Beeinflussung der Aufnahme von Noradrenalin und Serotonin (RAFFA et al. 1992, RAFFA et al. 1993).

Tramadol ist ein Razemate und besteht jeweils zu 50% aus (+)- und (-)Enantiomer (RAFFA et al. 1993, GROND et al. 1999). Zwischen diesen besteht ein Unterschied in der Wirkstärke der Analgesie und der Beeinflussung der Transmittervorgänge in den Synapsen (DRIESSEN et al. 1993, RAFFA et al. 1993, GROND et al. 1995, GROND et al. 1999):

- Das (+)Enantiomer hat eine geringfügig höhere Affinität zu den Opioidrezeptoren als das (-)Enantiomer (RAFFA et al. 1993, LAI et al. 1996).
- Das (+)Enantiomer ist analgetisch potenter als das Razemate.
- Das (-)Enantiomer wirkt analgetisch schwächer als das Razemate.
- Beide Enantiomere sind sicher in der Anwendung, jedoch treten Nebenwirkungen wie Erbrechen oder Übelkeit häufiger bei Verabreichung von (+)Enantiomer als bei dem (-)Enantiomer oder dem Razemate auf. Aufgrund der Nebenwirkungen empfiehlt sich jedoch das Razemate in der Anwendung (GROND et al. 1995). Zudem ist Tramadol als Razemate wegen der synergistischen Wirkung der Enantiomere potenter (RAFFA et al. 1993).

- Die Moleküle wirken unterschiedlich stark auf die Hemmung der Wiederaufnahme von Monoaminen in den Synapsen. So hemmt das (-)Enantiomer die Wiederaufnahme von Noradrenalin 10fach stärker als das (+)Enantiomer und fördert nach Stimulation dessen Freisetzung (RAFFA et al. 1993, DRIESSEN et al. 1993, REIMANN et al. 1994). DRIESSEN et al. ermittelten in vitro für Konzentrationen von 100 μM eine Hemmung von $86,5 \pm 0,5\%$ für Tramadol, das (-)Enantiomer $87,9 \pm 0,8\%$ und das (+)Enantiomer $75,1 \pm 0,9\%$.
- Das (+)Enantiomer hemmt die Aufnahme von Serotonin und fördert dessen Freisetzung (RAFFA et al. 1993). Das (+)Enantiomer ist 10fach potenter als das (-)Enantiomer und O-desmethyltramadol ist 10fach schwächer wirksam. Die Autoren vermuten, dass Tramadol mit Serotonin an dessen Transportern konkurriert (DRIESSEN et al. 1992).

Tramadol und seine Enantiomere haben keinen Einfluss auf die Freisetzung von Dopamin (DRIESSEN et al. 1993).

Tramadol kann durch Morphinantagonisten wie Nalorphin weitgehend aufgehoben werden. Bei höheren Dosen wird die Wirkung nur partiell aufgehoben (FRIDERICHS et al. 1978). In Schmerzmodellen mit Ratten war die analgetische Wirkung mit Naloxon teilweise antagonisierbar (RAFFA et al. 1992, LIU et al. 2008). Durch Vorbehandlung mit α_2 -Adrenergen Rezeptorantagonisten, z.B. Yohimbine oder Idazoxan, wurde die analgetische Wirkung von Tramadol bei arthritischen Ratten teilweise unterdrückt, wobei eine höhere Dosis des Antagonisten keine stärkere Wirkung hatte als eine geringere. Wurde nach dieser Vorbehandlung Tramadol gleichzeitig mit Naloxon injiziert, so wurde die analgetische Wirkung nahezu aufgehoben (KAYSER et al. 1992).

Tramadol wurde nach Tierversuchen als stark wirkendes Analgetikum mit sehr geringem Potential zur Entwicklung von Abhängigkeit und Toleranzentwicklung auch bei Langzeitanwendung und hohen Dosen eingestuft (FRIDERICHS et al. 1978, YANAGITA 1978). In einer anderen Studie mit Ratten wurde für Tramadol eine geringe

Toleranzentwicklung, jedoch keine Entwicklung von Abhängigkeit festgestellt (MURANO et al. 1978).

Bei Katzen hat Tramadol nur einen eingeschränkten Effekt auf thermale und durch Druck ausgelöste Nozizeption, der durch Azepromazin verstärkt wird. Mögliche Nebenwirkungen bei Katzen sind Dysphorie, Unbehagen und negative Emotionen (STEAGALL et al. 2008).

Aus dem Magen-Darm-Trakt wird Tramadol gut resorbiert und bei oraler und parenteraler Applikation gut vertragen (LAGLER et al. 1978, FRIDERICH et al. 1978). Bei Mäusen und Ratten wurden die höchsten Plasmakonzentrationen von Tramadol und O-desmethyltramadol 10 Minuten nach oraler Applikation gemessen. Im Gehirn ist die höchste Konzentration von Tramadol 10 Minuten und von O-desmethyltramadol 20-60 Minuten nach oraler Applikation erreicht. Dabei ist die Konzentration von Tramadol im Gehirn höher als im Plasma, während die O-desmethylkonzentration im Gehirn etwas niedriger als im Plasma ist. Die Konzentrationen von Tramadol im Plasma ist geringer oder ungefähr gleich der Konzentration von O-desmethyltramadol, während im Gehirn die Konzentration von Tramadol höher ist als die von O-desmethyltramadol (TAO et al. 2002).

Bei Ratten mit Arthritis setzte die maximale Wirkung 30 Minuten nach der Applikation ein. Die Wirkung wurde dann schwächer und war nach 80 Minuten vorbei (KAYSER et al. 1992).

Die therapeutische Serumkonzentration weist beim Menschen hohe Variabilität auf. Die niedrigsten Mittelwerte (*lowest mean concentrations*) wurden für das (+)Enantiomer und die höchsten für das (-)Enantiomer ermittelt (GROND et al. 1999). Auch Dosen, die deutlich höher sind als die im humantherapeutischen Bereich angewendeten Dosen, werden bei Tieren gut vertragen (LAGLER et al. 1978). Gelegentliche Nebenwirkungen bei hohen Dosen können Hypermotilität von kurzer Dauer

und bei Hunden gelegentliches Erbrechen sein, selten treten zentralnervöse Erscheinungen auf (LAGLER et al. 1978).

Bei einigen Spezies wurden ED₅₀- und LD₅₀-Werte sowie die Zeit bis zum Eintritt und die Dauer der maximalen Wirkung bestimmt. Bei Mäusen setzte die maximale Wirkung nach oraler Applikation nach 30-60 Minuten, bei i.p. Applikation nach 15-30 Minuten ein. Bei beiden Applikationsarten lag die Wirkdauer zwischen 90 und 110 Minuten. Die LD₅₀-Werte nach einmaliger oraler Applikation lagen bei Ratten, Mäusen, Meerschweinchen und Kaninchen von 228 bis 850 mg/kg Körpergewicht (LAGLER et al. 1978). Die LD₅₀-Werte nach parenteraler (i.m. oder s.c.) Applikation lagen zwischen 200 und 286 mg/kg.

Nach i.v. Applikation lagen die LD₅₀-Wert für Kaninchen bei 45 mg/kg und für Mäuse bei 68 mg/kg. Neugeborene Ratten zeigten sich als zwei- bis dreimal empfindlicher als adulte Tiere.

Die LD₅₀-Werte bei Hunden waren bei oraler Applikation 450 mg/kg, bei i.m. Applikation 75 mg/kg und i.v. Applikation 50 mg/kg (LAGLER et al. 1978).

Bei Vergiftung traten „herabgesetzte Spontanaktivität, Ataxie, Salivation, Erbrechen, Pupillenerweiterung, Exophthalmus, Tremor, Krämpfe und Dyspnoe“ (LAGLER et al. 1978) auf, wobei es keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern gab.

Bei Hunden wurden nach i.v. Applikation von Tramadol die Eliminationshalbwertszeit mit $0,80 \pm 0,12$ h, das scheinbare Verteilungsvolumen mit $3,79 \pm 0,93$ ml/kg und die systemische Clearance mit $54,63 \pm 8,19$ ml/kg/min ermittelt (KUKANICH et al. 2004). Nach oraler Applikation war die durchschnittliche systemische Verfügbarkeit $65 \pm 38\%$ und die *elimination half-life* $1,71 \pm 0,12$ h (KUKANICH et al. 2004). Eine andere Studie ermittelt als scheinbares Verteilungsvolumen $3,42 \pm 0,47$ ml/kg und eine Clearance von $35,58 \pm 0,47$ ml/kg/min (MCMILLAN et al. 2008).

Nebenwirkungen nach der i.v. Applikation beim Hund können Übelkeit und vermehrtes Speicheln sein. Die Sedation steigt mit steigender Dosis, wobei die Wirkung nicht länger als 2 Stunden anhält. Repressive Depression sowie Depression der Herzfrequenz wurden nicht beobachtet (OSTERLOH 1978, MCMILLAN et al. 2008).

Bei Ratten und Mäusen trat mit einer Schwellendosis von 5 mg/kg Erregung, bei Hund und Kaninchen mit einer Schwellendosis von 5 bis 10 mg/kg Dämpfung auf (OSTERLOH et al. 1978). Ab 20 mg/kg zeigten sich unmittelbar nach der Applikation klonische oder tonisch-klonische Krämpfe von 5- bis 15minütiger Dauer. Anschließend zeigten Hunde und Kaninchen Sedation, bei 40 mg/kg trat ein Übergang zum Narkosezustand auf (OSTEERLOH et al. 1978).

Eine gehemmte Schmerzwahrnehmung wurde bei Hunden und Kaninchen nach einer Dosis ab 10 mg/kg i.v. und bei Mäusen und Ratten ab 5 mg/kg i.v. nachgewiesen.

Bei Pferden wird Tramadol aus dem Magen-Darm-Trakt nur schlecht resorbiert, lediglich 3% sind im Blut nachweisbar. Die Halbwertszeit ist mit 92 ± 14 Minuten nach intramuskulärer Applikation und 82 ± 10 Minuten nach i.v. Applikation kurz. Nebenwirkungen nach i.v. Applikation ist Muskelzittern meist des M. pectoralis (SHILO et al. 2007).

Tramadol wird in der Leber durch Cytochrom p450 metabolisiert (KUKANICH et al. 2004). Der für die analgetische Wirkung wichtigste Metabolit, O-desmethyltramadol oder M1, wird von dem Isoenzym CYP2D6 metabolisiert. Ein anderer Metabolit, N-methyltramadol oder M2, wird durch das Isoenzym CYP2B6, metabolisiert (PAAR et al. 1997, SUBRAHMANYAM et al. 2001). Die analgetische Wirkung beträgt das 2- bis 4fache und die Affinität zum μ -Rezeptor ist 4- bis 200fach höher als die des Tramadols als komplettes Komponent (MCMILLAN et al. 2008).

In Studien, in denen die Isoenzyme mittels Inhibitoren gehemmt wurden, wurde der Metabolismus von Tramadol zu M1 und M2 deutlich reduziert. Verwendet wurden Quinidin als Inhibitor für CYP2D6 und Troleandomycin als Inhibitor für CYP2B6 (SUBRAHMANYAM et al. 2001). Auch die Hemmung von CYP2D6 mit Paroxetin reduziert die gebildete Konzentration von M1 und verringert den analgetischen Effekt von Tramadol, hebt ihn jedoch nicht auf (LAUGESEN et al. 2005). Auch die Hemmung von CYP2D6 mittels Escitalopram führt zu einer Verringerung der Konzentration von M1 um 20%. *Im cold-pressure Test* hatte dies jedoch keine Reduktion der analgetischen Wirkung von Tramadol zur Folge. Die Autoren vermuten, dass die analgetische Wirkung auch durch Escitalopram selbst verursacht wird, da es die Resorption von Serotonin verhindert (NOEHR-JENSEN et al. 2009). Weitere Studien belegen, dass Menschen genetisch bedingt unterschiedlich stark oder schwach CYP2D6 exprimieren und die Metabolisierung von Tramadol und seine analgetische Wirkung so unterschiedlich ausgeprägt ist (POULSEN et al. 1996, PEDERSEN et al. 2006, STAMER et al. 2007, KIRCHHEINER et al. 2008).

Auch M1 liegt als Razemate, (+)Enantiomer und (-)Enantiomer vor. M1 und seine Enantiomere haben eine höhere Affinität zu den Opioidrezeptoren als Tramadol und dessen Enantiomere. Wie bei den Enantiomeren des Tramadols hat das (+)Enantiomer eine höhere Affinität zu den Rezeptoren als das (-)Enantiomer (LAI et al. 1996).

Auch hier ist die therapeutische Serumkonzentration sehr unterschiedlich. Wie für die Tramadolenantiomere gilt auch hier, dass das (+)Enantiomer im Serum in geringster und das (-)Enantiomer in höchster Konzentration vorliegt (GROND et al. 1999).

Bei Hunden hat i.v. appliziertes M1 eine *half-life* von $0,94 \pm 0,09$ h, ein Verteilungsvolumen von $2,80 \pm 0,15$ l/kg und eine *clearance* von $34,93 \pm 5,53$ ml/kg/min. Das nach i.v. und oraler Applikation von Tramadol metabolisierte M1 hat eine *elimination half-life* von $1,69 \pm 0,45$ und $2,18 \pm 0,55$ h (KUKANICH et al. 2004). Eine andere Studie mit i.v. appliziertem Tramadol ermittelt eine Eliminationszeit von $2,18 \pm 0,55$ h für me-

tabolisiertes M1 und eine sehr geringe, an der Nachweisgrenze liegende Konzentration im Plasma (MCMILLAN et al. 2008).

Nebenwirkungen beim Hund bei i.v. Applikation von M1 sind Übelkeit, eingeschlus- sen Salivation und vermehrtes Schlucken, vereinzelt auch Würgen (KUKANICH et al. 2004).

Bei Pferden ist bei oraler und parenteraler Applikation M1 im Plasma nur in geringen Konzentrationen von 0-11ng/ml nachweisbar (SHILO et al. 2007).

Versuche an Ratten zeigten, dass durch Tramadol die supraspinal vermittelte Schmerzreaktion deutlich stärker gehemmt wird als die durch das Rückenmark ge- steuerte motorische Abwehrreaktion (FRIDERICHS et al. 2001).

Tramadol besitzt auch antitussive Wirkung und ist ungefähr halb so wirksam wie Co- dein (FRIDERICHS et al. 1978).

Bei allen Versuchen traten bei wiederholter Prüfung keine Veränderungen in „häma- tologischen und klinisch-chemischen Parametern sowie Harnuntersuchungen“ (LAG- LER et al. 1978) auf, die auf die Substanz Tramadol zurückzuführen waren. Gering- fügige Veränderungen im Blutbild wurden erst bei Dosen im letal-toxischen Bereich festgestellt.

Bei Hunden mit Ovariohysterektomie wegen einer Pyometra wurde auf Grund der Messung von Catecholaminen und Cortisol mit Tramadol eine postoperativ genauso wirksame Analgesie wie mit Morphinum festgestellt (MASTROCINQUE et al. 2003).

In einer Studie von VETTORATO et al. (2010) wurde zehn Hunden 2 mg/kg Tra- madol als Analgetikum bei einer Tibia Plateau Level Operation (TPLO) verabreicht. Dabei wurde vier Hunden Tramadol intravenös und den übrigen sechs Hunden epi- dural appliziert. Die Analgesie wurde während der Operation alle 5 Minuten überprüft

durch die Beobachtung der Herzfrequenz, durch EKG-Kontrolle, durch Feststellen der Respirationsrate und durch Erfassen folgender Werte: des endexpiratorischen CO₂ und Isoflurans, des mittleren arteriellen Blutdrucks und der Sauerstoffsättigung. Die analgetische Wirkung wurde mit der *Glasgow Composite Pain Scale* zum Zeitpunkt 0 (Extubation), 30, 60, 90, 120, 240, 360 und 480 Minuten nach der Extubation beurteilt. Dabei zeigte sich, dass die analgetische Wirkung nach intravenöser Applikation höher ist als bei der epiduralen Applikation, bei beiden Applikationsrouten jedoch gleich lang (für die 8 Stunden Versuchszeit) anhält. Blutproben wurden zum Zeitpunkt 0 (vor der Applikation von Tramadol) sowie 5, 10, 20, 30, 60, 120, 240 und 360 Minuten nach der Applikation entnommen. M1 konnte bei beiden Applikationsarten nachgewiesen werden, jedoch war die C_{max} nach epiduraler Applikation mit 200 ± 80 ng/ml geringer als nach der intravenösen Applikation mit C_{max} 350 ± 170 ng/ml. Die Ausscheidungshalbwertszeit wird nur für Tramadol nach intravenöser Applikation mit 2,24 ± 0,87 Stunden angegeben (VETTORATO et al. 2010).

In einer Studie von KUKANICH et al. (2011) wurde sechs Greyhounds 9,9 mg/kg Tramadol oral verabreicht. Mittels von Frey wurden zu den Zeitpunkten der Stimulation beide Vordergliedmaßen jeweils dreimal stimuliert. Stimuliert wurde zum Zeitpunkt 0 (vor der Applikation) sowie 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 und 12 Stunden nach der Applikation von Tramadol. Die Schwellenwerte bei der Stimulation stiegen 5 und 6 Stunden nach der Applikation signifikant an. Blutproben wurden vor sowie 10, 20, 30, 45 Minuten und 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 und 12 Stunden nach der Applikation entnommen. Dabei wurden für Tramadol eine mittlere maximale Konzentration von 215,7 ng/ml (85,8 bis 454,0 ng/ml) und M1 von 5,7 ng/ml (2,8 bis 13,8 ng/ml) ermittelt.

Bei Menschen wurden Wirkmaxima von Tramadol nach 15 Minuten in 23,3% der Fälle erreicht, nach 45 Minuten 53,5%, nach 60 Minuten 62,5%. In dieser Studie zeigte Tramadol keine Nebenwirkungen (ROST et al. 1978).

Tramadol hat auf das menschliche Atemzugvolumen, die Atemfrequenz und das Atemminutenvolumen keinen statistisch signifikanten Einfluss. Auch der Einfluss auf

Puls und Blutdruck ist „unbedeutend“ (VOGEL et al. 1978). Des Weiteren kommt es beim Menschen zu einem statistisch jedoch nicht signifikanten geringgradigen Anstieg der Pulsfrequenz, während in Tierversuchen die Herzfrequenz unter Tramadol-Einfluss sinkt.

Die gezeigten Nebenwirkungen beim Menschen traten nur gelegentlich unbedeutend und kurzzeitig auf. Dazu zählen Hitzegefühl, Übelkeit und Schwitzen (VOGEL et al. 1978, SCHENCK et al. 1978).

Die Applikation von Tramadol in Kombination mit Morphin führt beim Menschen nach abdominalen Operationen zu einer wirkungsvolleren Analgesie als Morphin allein. Zudem kann die Morphindosis verringert werden und die Nebenwirkungen werden reduziert (WEBB et al. 2002). Eine andere Studie bescheinigt, dass Tramadol ein ähnlich stark analgetisches Potential nach abdominalen Operationen hat wie Morphin, jedoch besser toleriert wird (GRITTI et al. 1998).

Intarvenös verabreichtes Tramadol hat beim Menschen 1/6 bis 1/10 Potenz von Morphin. Serumkonzentrationen von 300 ng/ml sind für eine wirkungsvolle Analgesie notwendig (LEHMANN et al. 1990).

In einer Studie mit 3.536 Patienten, die unter Schmerzen unterschiedlicher Genesen und schmerzhaften therapeutischen oder diagnostischen Eingriffen litten, führte die Injektion von Tramal® in der Dosierung von 1,0-1,5 mg/kg bei 84% der Patienten zu einer zufriedenstellenden Analgesie. Lediglich bei 15,3% konnte keine ausreichende Analgesie erzielt werden. Dabei wurde die i.m. Injektion bei 78,3%, die i.v. Injektion bei 17,5%, die s.c. Injektion bei 2,2% und eine kombinierte Injektion bei 2,1% der Patienten angewendet. Unerwünschte Nebenwirkungen wie Irritationen in Gestalt von Schwindel, Zittern und Benommenheit, Sedation und Übelkeit traten bei 13,1% der Patienten auf, wobei sie gehäuft bei intravenöser Applikation oder einer Dosierung von über 200 mg auftraten. Innerhalb von 10 Minuten war bei 22,4% und innerhalb von 20 Minuten bei 79,5% der Patienten die Wirkung eingetreten (COSSMANN et al. 1988).

Eine weitere Studie mit 3.068 Patienten mit starken bis sehr starken langanhaltenden Schmerzen unterschiedlicher Genese mit einer Dosierung von 1,0-1,5 mg/kg Tramal® führte bei 85,9% zu einer zufriedenstellenden Analgesie. Dabei wurde bei 86,4% eine orale Applikation (65,1% Tropfen, 21,3% Kapseln) angewandt. Bei 16,1% traten unerwünschte Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen oder Schwindel auf (COSSMANN et al. 1987).

Bei einer Studie mit 7.198 Patienten mit Schmerzen unterschiedlicher Genese, wobei tumorassoziierte Schmerzen mit 20,9% im Vordergrund standen, führte die Anwendung von Tramal® bei 86,1% der Patienten zu einer sehr guten bis guten analgetischen Wirkung. Die Dosierung erfolgte dabei ad libitum, war jedoch auf maximal 400 mg pro Tag begrenzt. Bei 16,8% der Patienten traten unerwünschte Nebenwirkungen wie Schwindel, Sedation, Übelkeit oder Mundtrockenheit auf. Davon waren mehr als zwei Drittel von leichter Natur (COSSMANN et al. 1987).

Bei 60 Patientinnen zeigten nach vaginaler Hysterektomie sowohl die postoperativ i.v. verabreichte Kombination von 400 mg Tramadol mit 5 mg Metamizol als auch die Kombination von präoperativ rektal verabreichten 292,6 mg Ibuprofen und postoperativ i.v. verabreichten 400 mg Tramadol keine zufriedenstellende Analgesie. Die häufigste Nebenwirkung war Übelkeit, die in beiden Gruppen gleichhäufig auftrat (STRIEBEL et al. 1992).

Beim Menschen hat die Anwendung von Tramadol den Vorteil, dass Obstipationen selten auftreten und Tramadol nicht zu Miktionsstörungen oder Atemdepression führt. Allerdings werden als Nachteile Übelkeit, Erbrechen und Sedation genannt, die Grenzdosis wird mit 400 (600) mg angegeben (JAGE et al. 2001).

Beim Menschen wird Tramadol zum Beispiel in dem Würzburger Schmerztropf in Kombination mit Metamizol und Dehydrobenzperidol zur postoperativen Analgesie eingesetzt (FREYE 2008).

Tramadol wird beim Menschen auch eingesetzt bei moderaten und schweren chronischen tumorassoziierten Schmerzen. Die Wirkung kann mit NSAIDs, Neuroleptica, Antidepressiva, Glucokortikoiden, Antikonvulsiva oder Tranquillizern unterstützt werden (OSIPOVA et al. 1991). In einer anderen Studie mit 30 Patienten mit Schmerzen auf Grund einer malignen Erkrankung konnte bei 86% der Patienten Schmerzlinde- rung erreicht werden. Die Dosierung von 50-350 mg pro Tag wurde peroral verabreicht und reichte bei 92% der Patienten für Schmerzfreiheit über den ganzen Tag. Nebenwirkungen waren Müdigkeit, Mundtrockenheit, Schwindel und Schwitzen, al- lerdings können diese Symptome auch mit der Erkrankung zusammenhängen (LENZHOFER et al. 1984). Bei einer Studie mit 51 Patienten mit unterschiedlichen Krebserkrankungen wurde mit 300 mg Tramadol pro Tag über einen Behandlungs- zeitraum von 2 Wochen bis 14 Monaten eine ausreichende Analgesie erzielt. Bei 20% traten Nebenwirkungen wie Ruhelosigkeit, Übelkeit, Schwitzen und Übelkeit auf (RODRIGUES et al. 1989).

Die analgetische und antinozizeptive Wirkung von Tramadol wird über spinale und supraspinale Aktivität verursacht. Bei Versuchen an Ratten wurde Tramadol i.v., i.t. sowie in das periaquäductale Grau (PAG) appliziert und der Tail-flick Test sowie Messungen der Aktivität an Axonen im Bereich Th₈-L₂ nach Reizung des N. suralis durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass Tramadol den Tail-flick Reflex senkt. Der durch Tramadol ausgelöste Effekt wird durch Naloxon reduziert, bei Applikation ins PAG sogar ganz aufgehoben. In aufsteigenden Axonen werden durch Tramadol die spontane Aktivität und Aktivitäten in Folge der Stimulation von afferenten C- und A δ - Fasern unterdrückt. Eine höhere Dosis wirkt dabei nicht stärker als eine geringere. Dabei hebt Naloxon nach i.t. verabreichtem Tramadol nur die Depression der spon- tanen Aktivität auf, in hohen Dosen auch die Aktivität durch afferente C-Fasern. Die Aktivität von A δ -Fasern wird nicht beeinflusst. Nach Naloxonapplikation ist die spon- tane Aktivität sogar höher als vor der Tramadolapplikation. Aminophyllin hat keine antagonistische Wirkung. Die Autoren, die Morphium und Tramadol hinsichtlich ih- rer Wirkung vergleichen, vermuten, dass Tramadol eventuell an anderen Opioidre-

zeptoren als Morphin binden und von Naloxon dort leicht verdrängt werden kann (CARLSSON et al. 1987).

Bei Mensch und Tier wird Tramadol nach oraler Applikation schnell und fast vollständig resorbiert (LINTZ et al. 1981).

Neben dem Metaboliten M1 sind bei Mensch und Tier M5 und M2 weitere Hauptmetaboliten. In geringen Mengen werden M3 und M4 metabolisiert (LINTZ et al. 1981).

Bei Menschen erfolgt die Ausscheidung zu 90%, bei Mäusen, Ratten, Hamstern, Meerschweinchen, Kaninchen und Hunden zu 86 bis 100% über die Niere. Der Rest wird mit der Fäzes ausgeschieden (LINTZ et al. 1981).

Da Tramadol beim Tier schneller metabolisiert wird als beim Menschen, ist der Anteil des Tramadol im Urin des Menschen deutlich höher. Er beträgt „ca. 30% gegenüber 1% der p.o. Dosis“ (LINTZ et al. 1981).

Die Plasma-Proteinbindung beträgt ca. 20% (RAFFA et al. 1995).

Bei Hunden wird Tramadol als Analgetikum bei geringgradigen Schmerzen in einer Dosierung von 1-10 mg/kg p.o oder 1-3 mg/kg/h i.v. als Dauertropf empfohlen, die Wirkdauer wird mit 4-24 Stunden angegeben (ITIS).

3.5 Naloxon

Bei diesem Medikament handelt es sich um einen Opioidantagonisten (NOLAN 2001, EBERT et al. 2005, FREYE 2007).

Die Affinität zu den Opioidrezeptoren ist sehr hoch, allerdings fehlt die intrinsische Aktivität (JAGE et al. 2001, EBERT et al. 2007). Da die Opioide durch Naloxon von den Rezeptoren verdrängt und diese dadurch in die inaktive Form umgewandelt wer-

den, wird die Wirkung der Opioide aufgehoben. Die Wirkung von Buprenorphin kann jedoch nicht aufgehoben werden (JAGE et al. 2001).

Die Bioverfügbarkeit nach oraler Applikation ist jedoch gering, so dass eine intravenöse Applikation notwendig ist. Da die Wirkung nicht lange andauert, ist bei Überdosierung von Opioiden eine Nachinjektion oder auch eine Infusion von Nöten, da die sonst länger andauernden Wirkung auf Grund der längeren Eliminationszeit des Opioids erneut zu Atemdepression führen kann (JAGE et al. 2001).

Nach der Applikation von Naloxon kommt es bei Patienten unter Opioidtherapie zur vermehrten Ausschüttung von Katecholaminen in das Blut und folglich zu einer Kreislaufstimulation. Da dies lebensgefährdend wirken kann, sollte Naloxon dort nur bei lebensbedrohlichen Zuständen niedrig dosiert und unter Kontrolle appliziert werden (NOLAN 2001, JAGE et al. 2001).

Nach der i.v. Applikation von Naloxon beträgt die Plasmahalbwertszeit 20 Minuten (EBERT et al. 2005). Daher kann eine wiederholte Applikation nötig sein (HELLEBREKERS 2001, FREYE 2007).

Angewendet wird Naloxon zur Antagonisierung der Asphyxie bei Neugeborenen oder bei Überdosis von Opioiden (NOLAN 2001, EBERT et al. 2005, Freye 2008).

4. Material und Methode

4.1. Versuchstiere

Die Versuchsgruppe bestand aus sechs gesunden Laborbeaglen. Es handelte sich um drei männliche und drei weibliche Wurfgeschwister, welche kastriert und zum Versuchszeitpunkt 3 Jahre alt waren. Das Gewicht lag zwischen 12,5 und 17 kg. Die Hunde waren klinisch allgemeingesund.

Die Tiere wurden in einer Zweiergruppe mit einem Rüden und einer Hündin und einer Vierergruppe mit zwei Rüden und zwei Hündinnen gehalten. Von ihrem Raum hatten sie freien Zugang zu einem Auslauf.

An den Versuchstagen wurden jeweils zwei Tiere gleichzeitig getestet, wobei sie durch eine Wand getrennt in einem Einzelstall saßen. Sie hatten dabei Hör- und über die niedrige Wand auch Sichtkontakt zueinander. Es wurden immer die gleichen Hundepaare zusammen getestet, um Unruhe zu vermeiden. Die Tiere waren alle an das Tragen der Messinstrumente adaptiert.

Jeweils nach 6 Stunden im Messprotokoll wurde den Tieren die Möglichkeit zum Harn- und Kotabsatz gegeben. Wasser stand den Tieren während der ganzen Versuchszeit zur Verfügung.

Aus einer vorangegangenen Studie waren die Beagle an das Anlegen und Tragen der Manschetten adaptiert. Eine Woche vor Beginn der Testreihe wurde mit jedem Beagle individuell das Anlegen der Manschetten erneut geübt. Dies diente dazu, eine Beziehung zu den Hunden aufzubauen und ihr Verhalten sowie die Reaktion auf die Reize zu beobachten.

4.2. Studiendesign

In der vorliegenden Studie wurden die mechanischen und thermischen nozizeptiven Schwellenwerte bei Beaglehunden bestimmt. Die Studie wurde als randomisierte, kontrollierte, verblindete, komplette *cross-over* Studie durchgeführt.

Um eine mögliche Restwirkung der Medikamente auszuschließen, wurde den Tieren eine einwöchige *Wash-out* Phase zwischen den Versuchsdurchläufen eingeräumt.

Die Hunde durchliefen fünf Behandlungen. Die Kontrollgruppe wurde ohne Medikation getestet. Die Gruppe T1 erhielt 1 mg/kg Tramadolhydrochlorid i.v. gefolgt von Placebo, die Gruppe T4 4 mg/kg Tramadolhydrochlorid i.v. gefolgt von Placebo, die

Gruppe T1N erhielt 1 mg/kg Tramadolhydrochlorid i.v. gefolgt von 0,1 mg/kg Naloxon i.v. und die Gruppe T4N 4 mg/kg Tramadolhydrochlorid i.v. gefolgt von 0,1 mg/kg Naloxon i.v.

4.3. Medikamente

Tramadol wurde in der Formulierung von Tramal® 50 mg (Grünenthal) verwendet. Eine Ampulle mit 1 ml Inhalt enthielt 50 mg Tramadolhydrochlorid. Des Weiteren wurde Naloxon® der Firma Ratiopharm verwendet, 1 ml Injektionslösung enthielt 0,4 mg Naloxon.

Heparinisierte Spüllösung für den Katheter wurde an jedem Versuchstag aus 250 ml Sterofundin® (Braun) und 0,1 ml (500 IU) Heparin (Heparin-Natrium) der Firma Ratiopharm hergestellt. Auch das Placebo wurde dieser Lösung entnommen.

4.4. Geräte

Für die Untersuchungen wurden für die thermische und mechanische Stimulation Testsysteme von der Firma TopCat Metrology (Cambridge, England) verwendet (DIXON et al. 2002, DIXON et. al 2007).

4.4.1. Gerät zur thermischen Stimulation

In einem Gehäuse befand sich die mit zwei neun V-Blockbatterien betriebene Elektronik. Die Elektronik diente der Steuerung der Erzeugung der Wärmeenergie. Elektrische Energie wurde mit Hilfe eines Kabels zu einer Sonde geleitet. Die Sonde bestand aus einem Heizelement, mit dem der thermische Reiz erzeugt wurde und einer Temperatursonde, die die aktuelle Hauttemperatur maß. Die Prüfsonde war 55 mm lang, 9 mm breit und 5 mm tief. Das vordere Ende der Prüfsonde bestand aus zwei Drahtenden, die in einen 10 x 9 x 5 mm großen wärmeleitfähigen Kunststoffmantel eingebettet waren. Um die empfindlichen Drähte des Heizelementes und des Temperatursensors zu schützen, war das Mittelteil der Sonde, welches sich zwischen Kontaktbereich der Haut und der Anschlussstelle des Kabels befindet, an drei Stellen von einer Leichtmetallhülle umgeben. Das hintere Ende der Sonde

bestand aus einem Fünfpunktstecker, an den das 5-Kanal-Flachbandkabel angeschlossen wurde. Die Sonde wog 9 g.

Mittels einer luftgefüllten Manschette wurde die Sonde direkt auf der Haut seitlich am Thorax des Hundes befestigt. Damit die Sonde direkt auf der Haut anliegen konnte, musste das Fell an dieser Stelle sorgfältig geschoren werden. Dabei wurde darauf geachtet, dass keine Haarreste stehen blieben, da diese die Wärmeleitfähigkeit verhindert hätten. Weiterhin wurde darauf geachtet, dass die Haut nicht verletzt wurde, da dies zu Irritation der Haut und somit zur Verfälschung der Messwerte hätte führen können.

Um das Verrutschen der Sonde zu verhindern, wurde die Manschette mittels eines elastischen Bandes fest um den Thorax fixiert. Zusätzlich befand sich rechts und links von der Sonde ein Luftkissen, welches ein konstantes Anliegen der Sonde an der Haut ermöglicht. Die Luftfüllung erfolgte über einen nicht elastischen Druckluftschlauch mithilfe einer kommerziellen 20 ml Spritze. Über einen geräteinternen Druckwandler wurde der Füllungsdruck gemessen und über zwei Lämpchen am Gerät angezeigt. Während der Versuchszeit wurden der Sitz der Manschette und der Füllungsdruck der Kissen regelmäßig überprüft, um ein exaktes Anliegen der Sonde über die gesamte Versuchszeit zu gewährleisten.



Abbildung 1: Hautanliegende Manschettenseite. In dem weißen Gehäuse befindet sich die Sonde, die aus dem Heizelement, welches den thermischen Reiz auslöst, und der Temperatursonde, mit welcher die Hauttemperatur gemessen wird, besteht. Um die Sonde ist das Kissen platziert, das mit Luft gefüllt wird, damit die Sonde eng auf der Haut anliegt.



Abbildung 2: Außenseite der Manschette, nach links ist der Überzug zum Schutz der Kabel abgeklappt. Durch den Schlauch wird Luft in das Kissen gefüllt. Damit die Luft nicht

entweichen kann, wird der Schlauch mit einem Schieberverschluss verschlossen. Auf der Außenseite befindet sich auch die Leichtmetallhülle, in die das Kabel angesteckt wird, welches die Energie zum Aufheizen der Sonde liefert.

Zu Beginn der Thermostimulation wurde auf dem Display des Gerätes die aktuelle Hauttemperatur angezeigt und notiert. Nach Ablesen der angezeigten Temperatur wurde die Temperaturanzeige auf null gesetzt. Die Wärmeproduktion wurde durch eine Starttaste initiiert. Das Heizelement erwärmte sich und der Anstieg der Temperatur wurde auf dem Display angezeigt.

Sobald das Tier eine Reaktion auf den Stimulus zeigte, wurde durch Loslassen des Auslösers die Stimulation abgebrochen und das Heizelement kühlte ab. Dabei blieb die erreichte Schwellentemperatur auf dem Display ablesbar.



Abbildung 3: Steuergerät zur thermischen Stimulation

4.4.2. Gerät zur mechanischen Stimulation

In einem Gehäuse befand sich ein Druckumwandler. Auf einem äußeren Display wurde die im Druckumwandler gemessene aufgebrachte Kraft in Newton angezeigt. Das Element zum Ausüben des Druckes befand sich in einer luftgefüllten Manschette. Durch zwei Bänder mit Klettverschlüssen wurde sie am Bein des Hundes befestigt. Damit das Element nicht verrutschte, wurde es zusätzlich mittels eines Plättchens, das am Zylinder des Elementes befestigt war, mit einem weiteren Band mit Klettverschluss gesichert. An der anderen Vordergliedmaße des Hundes wurde ebenfalls eine Manschette befestigt, die jedoch kein Element zum Ausüben des Druckes enthielt. Sie diente als „Dummy“, um sicherzustellen, dass der Hund nicht auf das Vorhandensein der Manschette reagierte. Um einen adäquaten Schmerzreiz auszulösen, wurde die Vorrichtung seitlich am Antebrachium oberhalb des Karpus angebracht.

Bei dem Element zur Ausübung des Druckes handelte es sich um eine ausfahrbare Platte, die in einem Zylinder saß. Auf der Platte waren drei abgerundete Metallpins mit einem Durchmesser von 2,5 mm in der Form eines Dreiecks angeordnet. Ihr Abstand betrug 10 mm. Bei Ausübung des Druckes strömte Luft in den Zylinder. Dadurch wurde die Platte in Richtung Haut vorgedrückt und die Metallpins setzten auf der Haut auf.



Abbildung 4: Manschette für die Vordergliedmaße mit Befestigungshilfe. Im Vordergrund rechts Dummyaufsatz, links mechanisches Teil zur Stimulation mit den drei Pins.

Für die Versuche wurde eine Spritze von 20 ml Volumen mit Raumluft gefüllt. Um zu garantieren, dass der manuelle Druckaufbau konstant mit 0,8 N/s erfolgte, waren zur Kontrolle ein rotes und ein grünes Lämpchen vorhanden. War der Druckaufbau zu schwach, d.h. lag er unter der erforderlichen Druckrate, leuchtete das grüne Lämpchen. Das rote Lämpchen leuchtete, wenn der Druckaufbau zu stark erfolgte und die Druckrate überschritten wurde. Ein gleichmäßiger Druckaufbau mit der erforderlichen Druckrate wurde dann aufgebaut, wenn keines der Lämpchen leuchtete.

Sobald der Hund eine Reaktion zeigte oder die Grenze von 20 N erreicht wurde, wurde der Druck durch Ablassen der Luft sofort reduziert.

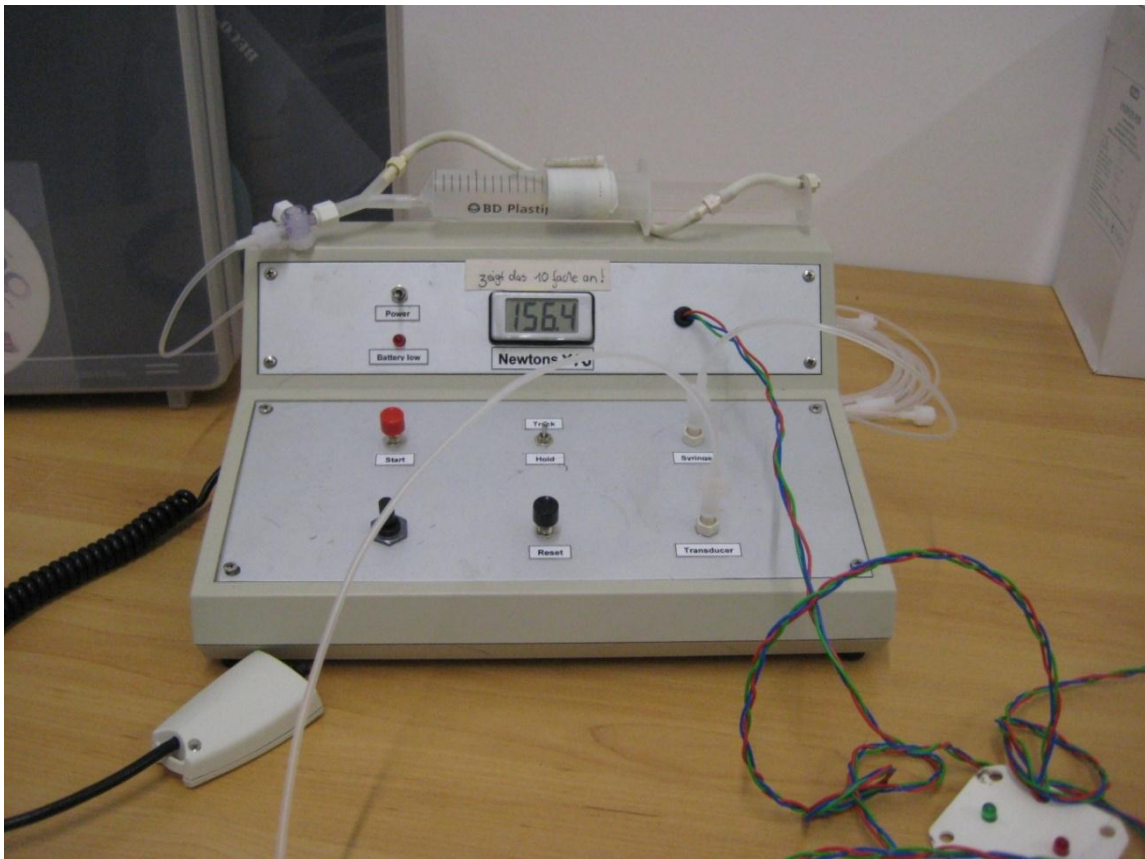


Abbildung 5: Steuergerät zur mechanischen Stimulation. Auf dem Gerät liegt die Spritze, mit der der Druck im System erzeugt wird. Links vorne liegt der Speicherknopf, damit bei Ablassen des Druckes der ermittelte Schwellenwert auf dem Display sichtbar bleibt. Rechts vor dem Gerät das Plättchen mit den Lämpchen, die als Hilfe für einen konstanten Druckaufbau dienen.

Vor jeder Messung wurde die Anzeige auf dem Display mittels eines Reset-Knopfes auf null gesetzt. Sobald der Hund eine Reaktion zeigte, wurde ein Speicherknopf gedrückt. Die erreichte Kraft wurde auf diese Weise auch dann noch auf dem Display angezeigt, wenn der Druck aus dem System bereits abgelassen war.

4.5. Instrumentierung

An den Versuchstagen wurde ein zentraler Venenverweilkatheter in die V. jugularis sinistra gelegt (Certofix® Mono S 215 (Braun, Melsungen), Katheter von 0,8 x 1,4 mm Durchmesser und 25 cm Länge). Dazu wurde an der linken Halsseite die Haut geschoren, gewaschen und mit Alkohol und Braunol® desinfiziert. Anschließend wurde die Haut über der Punktionsstelle mit 0,5 ml Lidocain infiltriert, um eine

schmerzlose Inzision mittels einer Skalpellklinge und das anschließende Einbringen des Katheters in die V. jugularis zu ermöglichen. Er wurde mittels einfacher Hauthefte und gepolstertem Verband fixiert.

Der zentrale Venenkatheter wurde nach der 720 Minutenmessung entfernt, die Blutprobenentnahme nach der 1.440 Minutenmessung erfolgte durch Punktion der V. cephalica mittels Kanüle.

Zu Beginn des Versuchstages wurde bei den Hunden eine 10 x 10 cm große Fläche seitlich am Thorax geschoren, um eine direkte Wärmeleitung vom Wärmelement in der Manschette auf die Haut zu gewährleisten. Diese Manschette wurde zuerst angelegt und die Kissen manuell aufgepumpt, da das Wärmelement mindestens 20 Minuten benötigte, um sich an die Hauttemperatur zu adaptieren und eine korrekte Messung zu ermöglichen. Obwohl zwischen den einzelnen Versuchstagen für jeden Hund mindestens eine Woche lag, wurde die Seite bei jedem Versuchstag gewechselt, um möglichen Schäden an der Haut vorzubeugen. Die thermische Stimulation erfolgte mit Kontakthitze. Dabei stieg die Temperatur von 0°C mit einem Temperaturanstieg von 0,6°C/s an. Als Sicherheits-cut-out wurden 51°C festgelegt.

Das Druckelement wurde an den Versuchstagen an den Vorderbeinen derselben Seite angebracht. Der Druckaufbau erfolgte mit 0,8 N/s. Der Sicherheits cut-out lag bei 20 N. Am gegenüberliegenden Vorderbein wurde der „Dummy“ befestigt.



Abbildung 6: Korrekt angelegte Manschette am geschorenen seitlichen Thorax für die thermische Reizung.



Abbildung 7: Korrekt angelegte Manschetten zur mechanischen Stimulation; an der linken Vordergliedmaße ist die Manschette mit Vor-

richtung zur mechanischen Reizung fixiert. an der rechten Vordergliedmaße befindet sich ein Dummy, um sicherzustellen, dass der Hund nicht auf die Manschette sondern den Stimulus reagiert.

4.6. Reaktionen auf nozizeptive Reize

Als positive Reaktionen auf die Reize wurden sowohl Reflexe als auch komplexe Verhaltensreaktionen gewertet. Bei der Auslösung des Wärmereizes wurde als Reflex vor allem der Hautflick an der seitlichen Brustwand aber auch vereinzelt Zusammenzucken gezeigt. Komplexe Verhaltensreaktionen waren das Drehen des Kopfes in Richtung der Manschette, Unruhe, Aufstehen und erneutes Hinlegen an einer anderen Stelle oder Hinsetzen, das Rubbeln mit der Manschette über den Boden, Zucken oder Bewegen der Hinterbeine zum Bauch, Bewegen der Vorderbeine Richtung Bauch oder auch Rudern mit allen vier Gliedmaßen.

Reflexe bei der Applikation des Druckreizes waren das Zucken oder Wegziehen der Gliedmaße, an der der Reiz appliziert wurde. Komplexe Verhaltensreaktionen umfassten Bewegungen der betroffenen Gliedmaße, Bewegungen des Kopfes zur Manschette, Biss in die Manschette, Aufstehen mit Platzwechsel oder Hinsetzen, Zucken des Körpers, Aufheben des Kopfes vom Boden sowie vereinzelt auch das Bewegen aller Gliedmaßen.

4.7. Messzeitpunkte

Bei der Festlegung der Messzeitpunkte wurde die Applikation von Tramadol als Zeitpunkt 0 definiert. Zu diesem Zeitpunkt wurde keine thermische oder mechanische Stimulation durchgeführt. Die thermische und mechanische Stimulation erfolgte zu den Zeitpunkten -30, -15, 15, 30, 45, 60, 120, 180, 240, 300, 360, 420, 480, 540, 600, 660, 720 und 1440 Minuten. Nach der thermischen und mechanischen Stimulation zum Zeitpunkt 30 Minuten wurden Naloxon oder das Placebo appliziert.

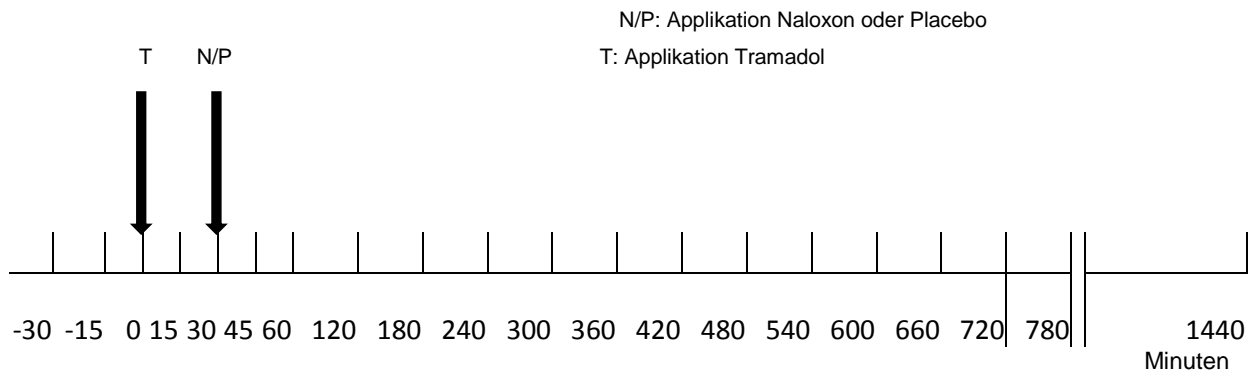


Abbildung 8: Zeitleiste der Messzeitpunkte mit Darstellung der Applikation von Tramadol, Naloxon oder Placebo.

Im Folgenden wurde stets zuerst die thermische und dann die mechanische Stimulation bei beiden Hunden ausgelöst. Ab dem Zeitpunkt 15 erfolgte nach der Stimulation die Entnahme einer Blutprobe.

4.8. Blutproben

Die Probeentnahme erfolgte aus einem zentralen Venenverweilkatheter in der V. jugularis sinistra immer nach der Stimulation. Dabei erfolgte die erste Entnahme einer Blutprobe 15 Minuten nach der Applikation von Tramadol. Weitere Blutproben wurden folgend nach jeder Stimulation entnommen, wie in Abbildung 1 dargestellt.

Zunächst wurden 0,5 ml Blut in einer Spritze mit 0,5 ml Spülflüssigkeit gewonnen. Anschließend wurden 4 ml Blut entnommen und in EDTA-Röhrchen überführt. Das zuvor gewonnene Blut wurde über den Katheter wieder zugeführt und dieser anschließend mit ca. 2 ml heparinisierter Spülflüssigkeit gespült, um Koagula im Katheter zu vermeiden. Die Blutproben wurden ca. eine Stunde in Trockeneis gekühlt und anschließend bei 4°C und 5000 rpm über 8 Minuten zentrifugiert. Das gewonnene Plasma wurde in Eppendorfgefäße überführt und bis zum Probenversand auf Trockeneis zur Firma Grünenthal GmbH bei -20°C tiefgefroren.

4.9. Nachweis von Tramadol und O-desmethyltramadol

Die Analyse des Plasmas erfolgte freundlicherweise durch Herrn Dr. Pusecker in den Labors von Grünenthal GmbH, Aachen. Tramadol und O-desmethyltramadol im Hundeplasma wurden mithilfe von kombinierter Flüssigkeitschromatographie und Massenspektrometrie (LC-MS/MS) nachgewiesen. Dazu wurde das System LC-MS/MS 8 (Agilent 1200series) verwendet. Kalibrationsstandards und Qualitätskontrollproben wurden in reinem Hundeplasma hergestellt. Die Intra-assay Präzision lag bei 9,61% für 0,05 ng/ml Tramadol und bei 2,07% für 10 ng/ml Tramadol. Für O-desmethyltramadol lag die Intra-assay Präzision bei 6,16% für 0,05 ng/ml und bei 1,35% für 10 ng/ml.

4.10. Bestimmung der maximalen Konzentration von O-desmethyltramadol

Die maximale Konzentration (C_{max}) von O-desmethyltramadol und die Zeit bis zur maximalen Konzentration (T_{max}) wurde mit Win Nonlin® (Pharsight Corp., Mountain View, Californien) ermittelt.

4.11. Nebenwirkungen

Um die Tiere zwischen den Messungen nicht zu beunruhigen, wurde lediglich eine adspektorische Untersuchung vorgenommen. Geachtet wurden auf Anzeichen wie Speicheln, Würgen oder Erbrechen. Bei der Beurteilung der Sedation erfolgte die Einteilung nach keine, gering-, mittel- oder hochgradige Sedation.

4.12. Statistik

Alle Berechnungen wurden mit dem Programm GraphPad Prism 5.0 durchgeführt. Die Auswertung der Daten auf Normalverteilung erfolgte mit dem Kolmogorov-Smirnov Test. Anschließend wurde eine 2-faktorielle Varianzanalyse für wiederholte Messungen durchgeführt. Veränderungen über die Zeit innerhalb einer Gruppe wurden mit Hilfe einer 1-faktoriellen Varianzanalyse für wiederholte Messungen untersucht, gefolgt von dem post hoc Dunnetts t-Test zur Analyse von Abweichungen von den Basalwerten. Für die statistische Signifikanz wurde ein α von 5% definiert. Die

ermittelten Werte werden als Mittelwerte dargestellt. Als Maß für die Streuung wurde die Standardabweichung angegeben.

5. Ergebnisse

5.1. Baselinestabilität ohne Medikation

Bei den Messungen in der unbehandelten Kontrollgruppe zeigten die Schwellenwerte über die Zeit konstante Werte bei der thermischen Reizung (Abb.9). Die Schwellenwerte der mechanischen Stimulation zeigten über den Zeitraum geringgradige Schwankungen, die jedoch statistisch nicht signifikant waren (Abb. 10).

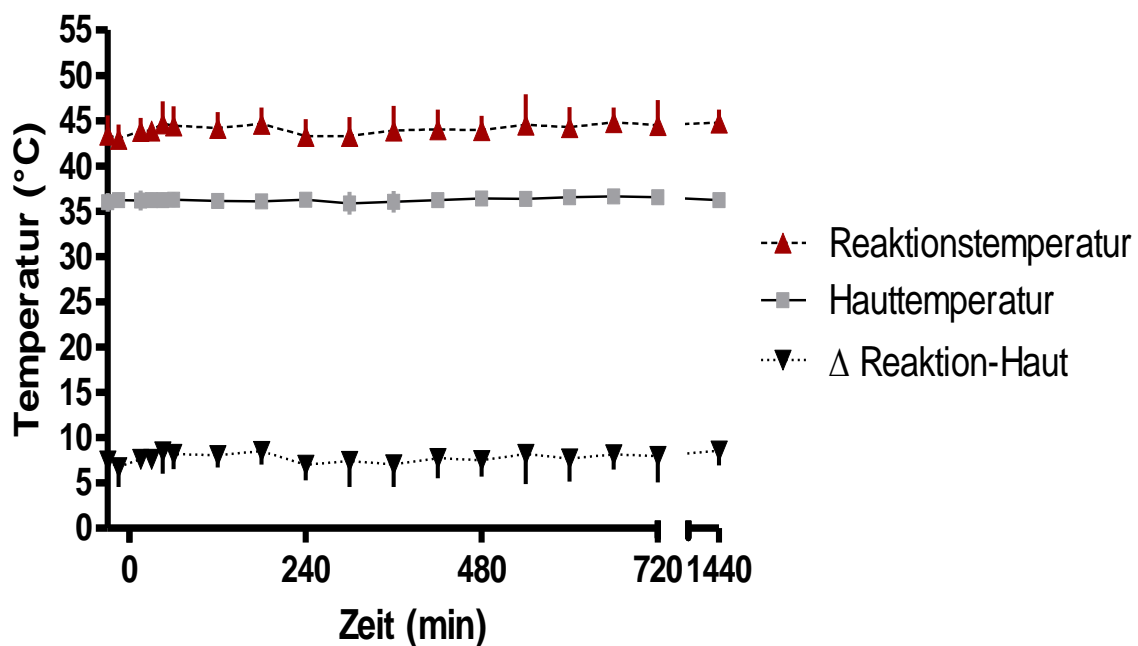


Abbildung 9: Hauttemperatur und Reaktionstemperatur bei wiederholter thermischer Stimulation ohne Medikation über 24 Stunden bei 6 Beaglehunden. Dargestellt sind die Mittelwerte und die Standardabweichung. Δ Reaktion-Haut ist die Differenz zwischen der Reaktionstemperatur und der gemessenen Hauttemperatur vor der Stimulation.

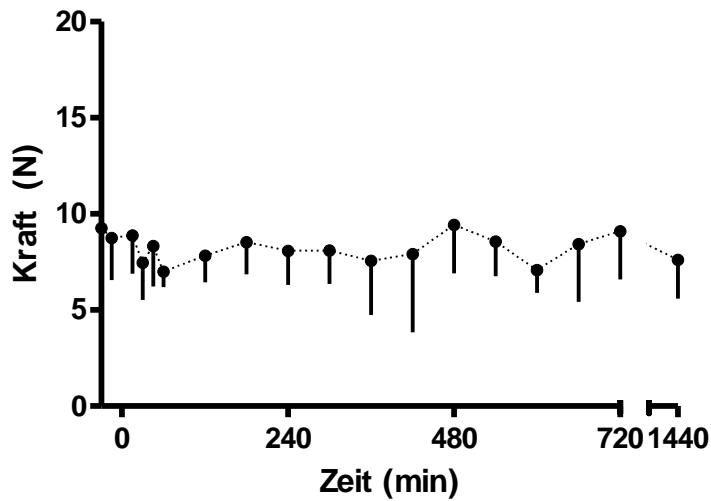


Abbildung 10: Schwellenwerte bei wiederholter mechanischer Stimulation ohne Medikation über 24 Stunden bei 6 Beaglehunden. Dargestellt sind die Mittelwerte und die Standardabweichung.

5.2. Schwellenwerte nach Applikation von Tramadol und Einfluss von Naloxon im thermischen Schmerzmodell

Im Vergleich mit den Schwellenwerten, die in der Kontrollgruppe sowie vor der Medikation mit Tramadol gemessen wurden, war bei der Dosierung 1 mg/kg und 4 mg/kg eine leichte Erhöhung der Werte nachweisbar. Wegen der Variabilität der Werte wurde jedoch keine statistisch signifikante Erhöhung der Schwellenwerte erreicht (Abb. 11).

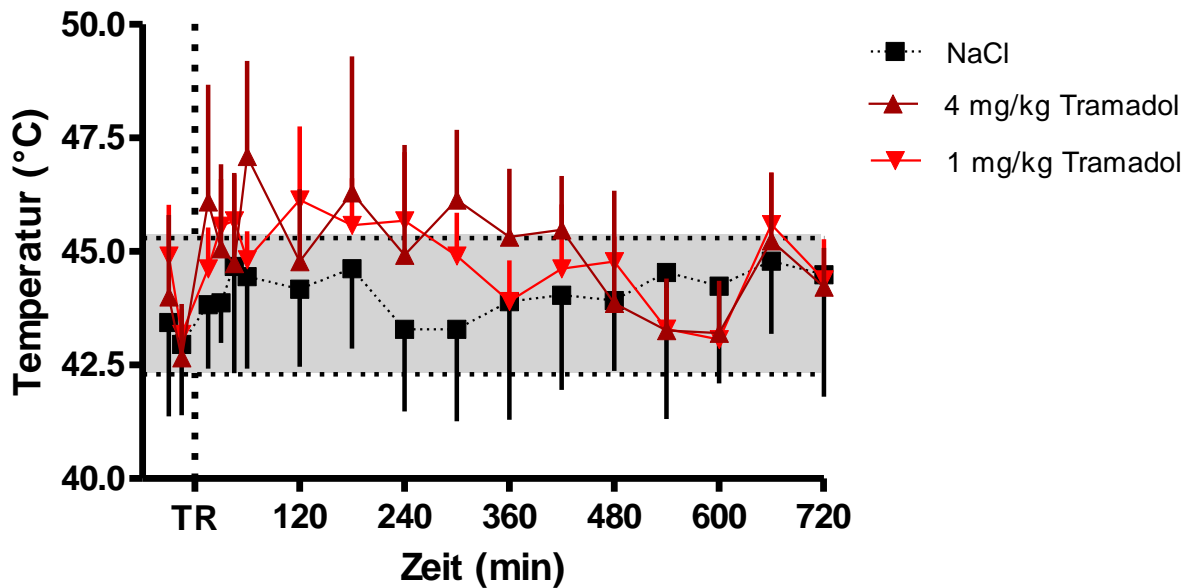


Abbildung 11: Schwellenwerte der wiederholten thermischen Stimulation nach Applikation von 1 mg/kg und 4 mg/kg Tramadol sowie ohne Medikation über 720 Minuten bei 6 Beaglehunden. Dargestellt sind die Mittelwerte und die Standardabweichung. Zur besseren Übersicht wurde der Wert nach 1140 Minuten nicht dargestellt. Grau unterlegt ist das 95% Konfidenzintervall um die beiden vor der Medikation ermittelten Schwellenwerte.

Naloxon hatte keine Auswirkung auf die Schwellenwerte (Abb. 12, Abb. 13). Zwischen den Dosierungen von 1 mg/kg Tramadol und 4 mg/kg Tramadol waren keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Wirkung nachweisbar. Daher wurden die Daten für die zwei unterschiedlichen Dosierungen gefolgt von Placebo oder Naloxon gepoolt dargestellt (Abb. 14).

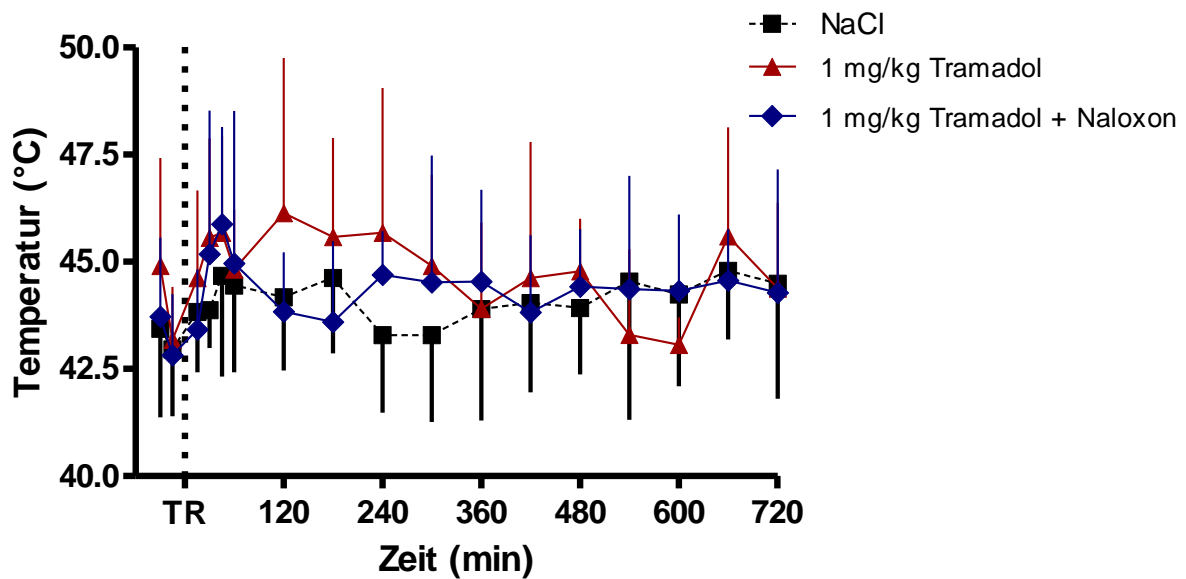


Abbildung 12: Schwellenwerte der wiederholten thermischen Stimulation nach Applikation von 1 mg/kg Tramadol und 1 mg/kg Tramadol und Naloxon sowie ohne Medikation bei 6 Beaglehunden über 720 Minuten. Dargestellt sind die Mittelwerte und die Standardabweichung. Aus Gründen der Übersicht wurde der Wert nach 1440 Minuten nicht dargestellt.

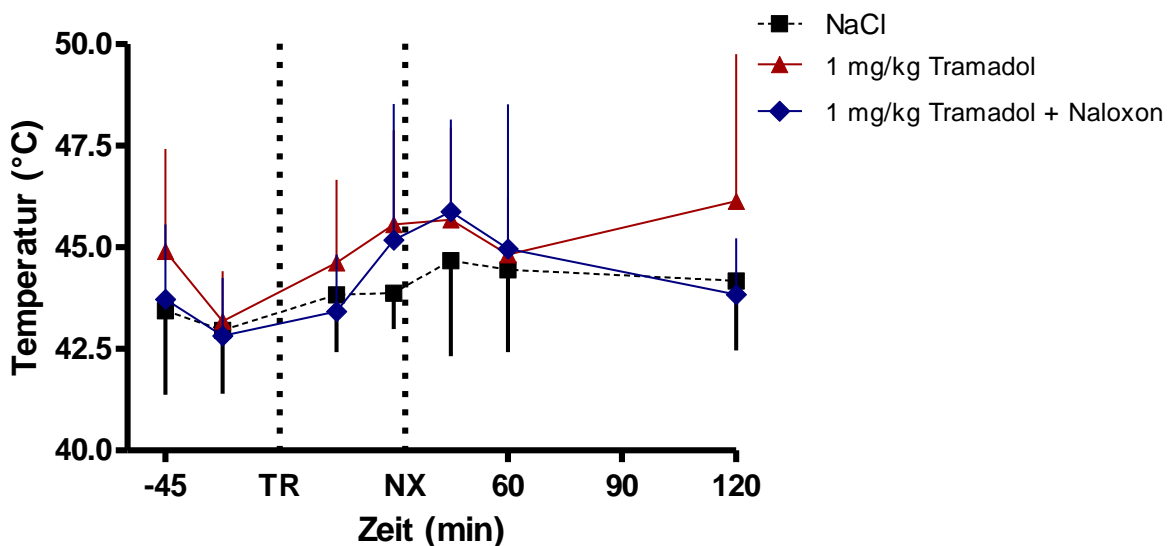


Abbildung 13: Aus Gründen der Übersicht eine vergrößerte Darstellung der Schwellenwerte der wiederholten thermischen Stimulation der ersten 120 Minuten nach Applikation von 1 mg/kg Tramadol und 1 mg/kg Tramadol und Naloxon sowie ohne Medikation bei 6 Beaglehunden. Dargestellt sind Mittelwerte und die Standardabweichung.

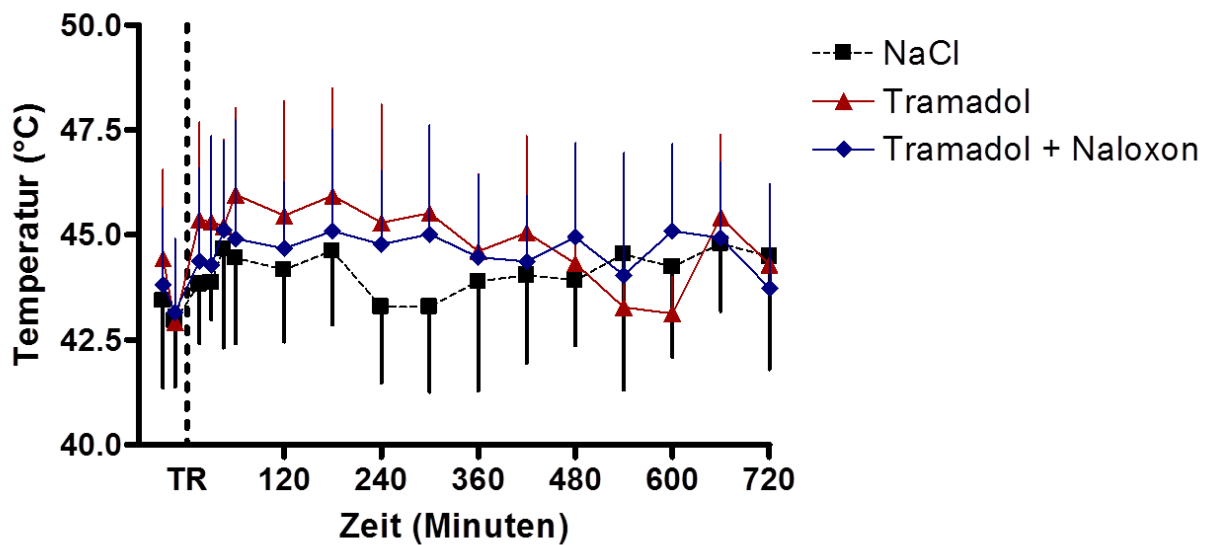


Abbildung 14: Gepoolte Darstellung der Schwellenwerte bei wiederholter thermischer Stimulation nach Applikation von Tramadol und Placebo und Tramadol mit Naloxon bei 6 Beaglehunden über 720 Minuten. Dargestellt sind die Mittelwerte und die Standardabweichung. Zur besseren Übersicht wurde der Wert nach 1440 Minuten nicht dargestellt.

5.3. Schwellenwerte nach Applikation von Tramadol und Einfluss von Naloxon im mechanischen Schmerzmodell

Die mittleren Schwellenwerte der Mechanostimulation lagen in der Kontrollgruppe über den gesamten Beobachtungszeitraum unterhalb der Schwellenwerte der behandelten Gruppen.

Im Vergleich mit der Kontrollgruppe zeigten die Schwellenwerte der Mechanostimulation in der mit 1 mg/kg und 4 mg/kg Tramadolhydrochlorid behandelten Gruppen eine geringe statistisch signifikante Erhöhung bis zu 70 Minuten nach der Applikation. Dabei gab es zwischen beiden Gruppen mit unterschiedlich hohen Dosierungen keine statistisch signifikanten Unterschiede (Abb. 15). Nach diesen 70 Minuten lagen die Schwellenwerte der mit Tramadol behandelten Tiere oberhalb der Schwellenwerte der Kontrollgruppe. Auf Grund der Variabilität der Daten kann diese Erhöhung jedoch nicht als statistisch signifikant bezeichnet werden.

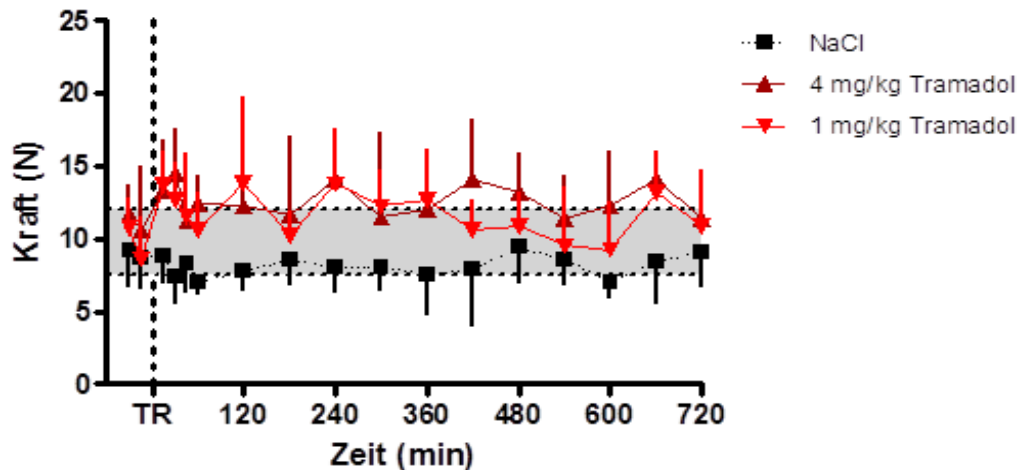


Abbildung 15: Schwellenwerte der wiederholten mechanischen Stimulation nach Applikation von 1 mg/kg und 4 mg/kg Tramadol sowie ohne Medikation bei 6 Beaglehunden über 720 Minuten. Dargestellt sind die Mittelwerte und die Standardabweichung. Bis zu 70 Minuten nach der Applikation sind die Schwellenwerte der behandelten Gruppen gegenüber der Kontrollgruppe geringgradig statistisch signifikant erhöht. Das 95% Konfidenzintervall um die beiden vor der Medikation ermittelten Schwellenwerte ist grau unterlegt. Der Wert nach 1440 Minuten ist zur besseren Übersicht nicht dargestellt.

Naloxon zeigte auch bei der mechanischen Stimulation keinen Einfluss auf die Messergebnisse (Abb. 16, Abb. 17, Abb. 18). Da bei der mechanischen Stimulation, wie oben aufgezeigt, zwischen den Dosierungen 1 mg/kg und 4 mg/kg Tramadol keine signifikanten Unterschiede der analgetischen Wirkung sichtbar waren, wurden diese Daten gepoolt dargestellt.

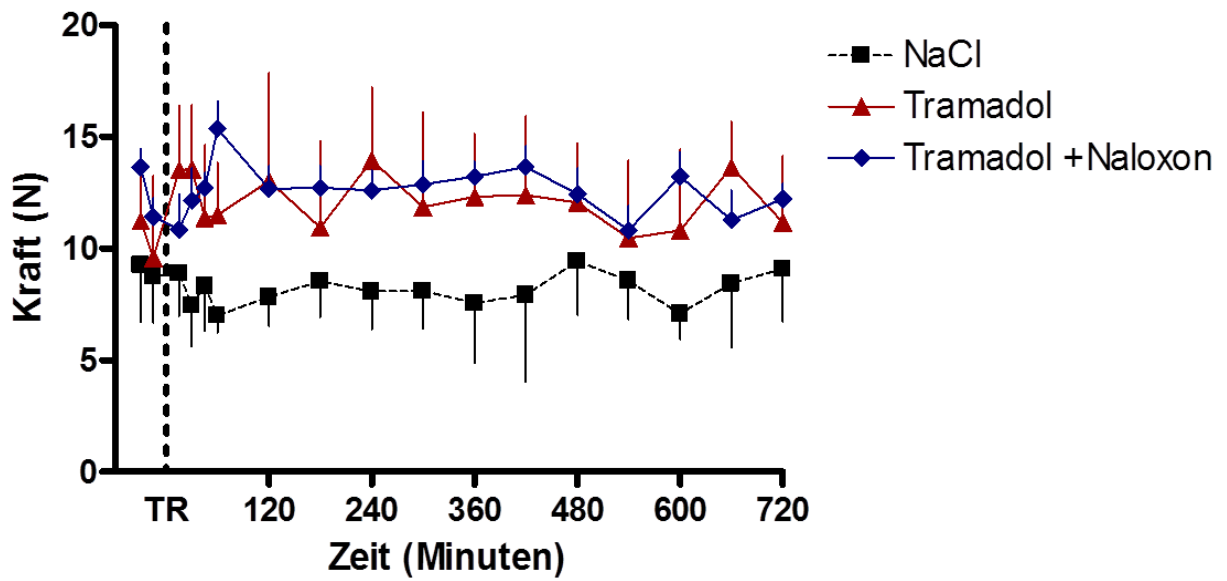


Abbildung 16: Gepoolte Darstellung der Schwellenwerte der wiederholten mechanischen Stimulation nach Applikation von Tramadol und Placebo, Tramadol und Naloxon sowie ohne Medikation bei 6 Beaglehunden über 720 Minuten. Dargestellt sind die Mittelwerte und die Standardabweichung. Zur besseren Übersicht wurde der Wert nach 1440 Minuten nicht dargestellt.

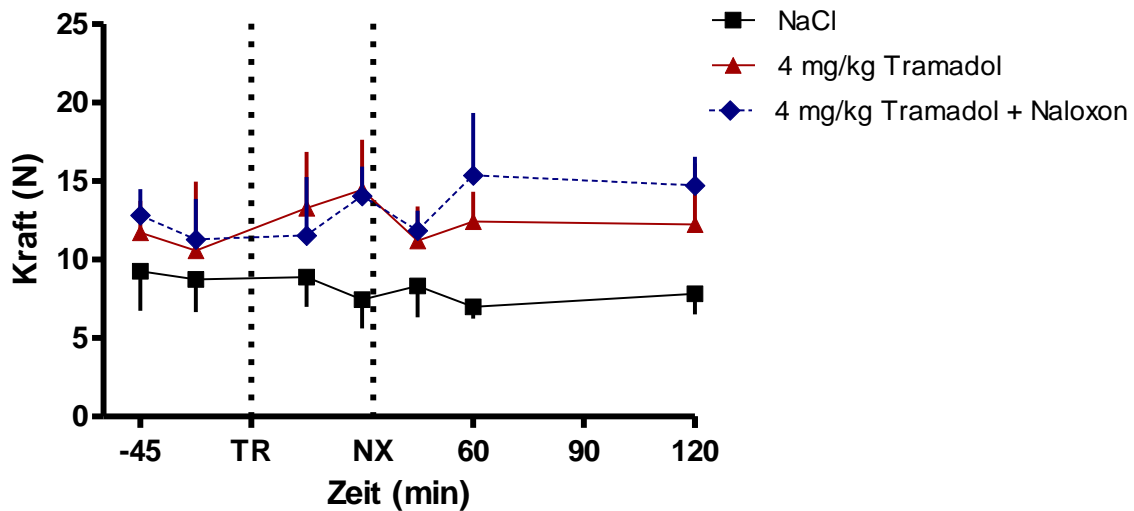


Abbildung 17: Schwellenwerte der wiederholten mechanischen Stimulation nach Applikation von 4 mg/kg Tramadol und 4 mg/kg Tramadol mit Naloxon sowie ohne Medikation bei 6 Beaglehunden über 120 Minuten. Dargestellt sind die Mittelwerte und die Standardabweichung. Zur besseren Übersicht wurden nur die ersten 120 Minuten dargestellt.

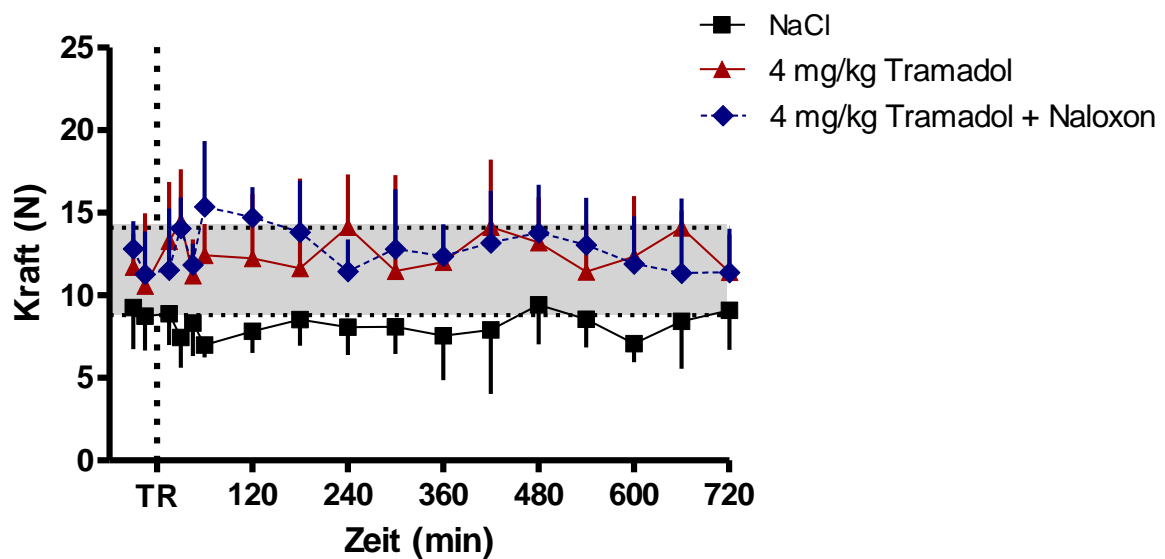


Abbildung 18: Schwellenwerte der wiederholten mechanischer Stimulation nach der Applikation von 4 mg/kg Tramadol und 4 mg/kg Tramadol mit Naloxon sowie ohne Medikation bei 6 Beaglehunden über 720 Minuten. Das 95% Konfidenzintervall um die Schwellenwerte vor der Medikation ist grau unterlegt. Dargestellt sind die Mittelwerte und die Standardabweichungen. Aus Gründen der Übersicht wurde der Wert nach 1440 Minuten nicht dargestellt.

5.4. Plasmakonzentration von M1

Zur Berechnung der maximalen Konzentration von M1 wurden fünf Blutproben mit der Dosierung 1 mg/kg Tramadol und fünf Blutproben mit der Dosierung 4 mg/kg Tramadol verwendet.

Sowohl bei der Dosierung von 1 mg/kg als auch 4 mg/kg Tramadol wurde nur eine geringe Konzentration des O-desmethyltramadol gebildet. C_{\max} betrug $3,8 \pm 1,7$ ng/ml nach einer mittleren T_{\max} von $33,1 \pm 10,3$ Minuten nach 1 mg/kg und $14,3 \pm 2,8$ ng/ml nach einer mittleren T_{\max} von $32,1 \pm 7,8$ Minuten nach 4 mg/kg Tramadol. O-desmethyltramadol fiel bei allen Hunden rasch ab (Abb. 19).

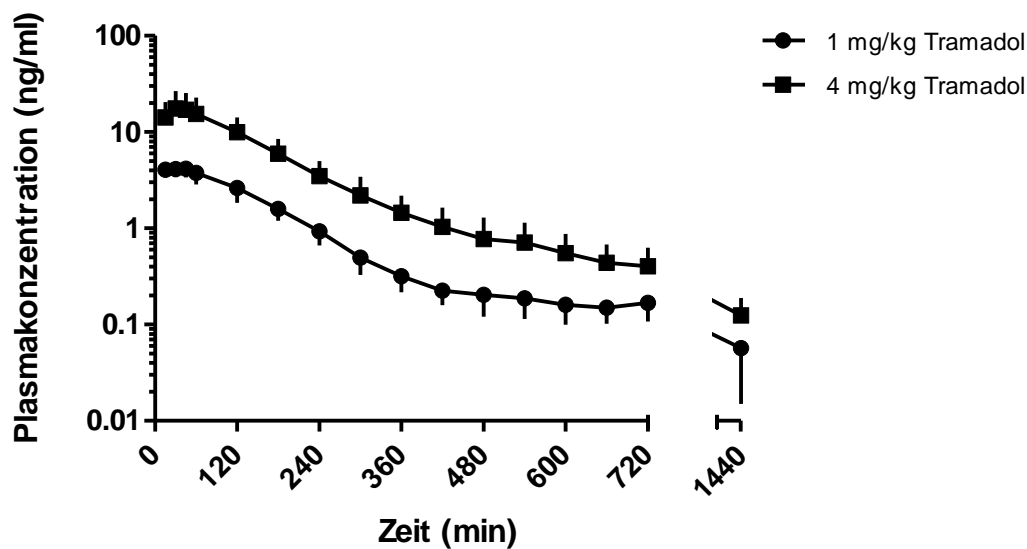


Abbildung 19: Plasmakonzentration von O-desmethyltramadol bei 5 Hunden nach 1 mg/kg und 4 mg/kg Tramadol.

5.5. Nebenwirkungen

Nach dem Entfernen der Manschette um den Brustkorb nach 12 Stunden zeigten alle Beagle eine Rötung der Haut an der Stelle, an der das Wärmeelement platziert war. Diese Rötung war am nächsten Morgen beim Anlegen der Manschette für die 24 Stundenmessung jedoch abgeklungen. Die Pins zur Druckausübung verursachten keine Hautveränderungen.

Bei beiden Tramaldosierungen zeigten die Hunde keine Anzeichen von Sedation.

In der Dosierung 1 mg/kg Tramadol trat bei einem Hund sofort nach Applikation eine Minute lang vermehrtes Schlucken und Belecken der Schnauze auf. Bei einem anderen trat sofort nach Applikation über 3 Minuten starkes Schmatzen, Schlucken und Belecken der Schnauze auf. Bei einem Hund mit der Kombination mit Naloxon trat für 3 Minuten nach Applikation von Tramadol mittelgradig starkes Speicheln auf.

In der Tramaldosierung 4 mg/kg trat in zehn Fällen starkes Speicheln mit einer Dauer von 1-4 Minuten auf. Anschließend trat leichtes Speicheln auf, welches nach ca. 9 Minuten jedoch abklang.

6. Diskussion

Während Tramadol in Untersuchungen an anderen Spezies eine gute analgetische Wirkung bei thermischer und mechanischer Stimulation zeigte (FRIDERICHS et al. 1978), erzielte es in der vorliegenden Untersuchung lediglich eine geringe statistische signifikante Erhöhung der Schwellenwerte bis zu 70 Minuten nach der Applikation bei der mechanischen Reizung.

In den Versuchen von FRIDERICHS et al. (1978) wurden neben anderen Tests der Brennstrahl- und Heizplattentest sowie der Schwanzklemmtest an Mäusen und Ratten nach oraler oder s.c. Applikation durchgeführt. Hier zeigte sich, dass die ED₅₀-Dosis beim Schwanzklemmentest höher war (24 mg/kg s.c.) als bei dem Brennstrahltest (13,2 mg/kg p.o., 12,3 mg/kg s.c.) und dem Heizplattentest (16,0 mg/kg p.o., 14,5 mg/kg s.c.). Dies wurde auf den stärkeren Schmerzreiz des mechanischen Stimulus zurückgeführt.

Bei Katzen zeigte die Applikation von 1 mg/kg Tramadol s.c. alleine keinen Einfluss auf die Schwellenwerte bei mechanischer Stimulation, in der Kombination mit 0,1 mg/kg Azepromazin s.c. waren sie 30 Minuten bis 3 Stunden nach der Applikation erhöht. Im thermischen Test zeigte 1 mg/kg Tramadol s.c. eine leichte Erhöhung der Schwellenwerte 45 Minuten, 3 und 6 Stunden nach Applikation von Tramadol. Die maximale Erhöhung zeigte sich dabei 6 Stunden nach der Applikation mit $2,8 \pm 2,8^{\circ}\text{C}$ über den Baselinewerten (STEAGALL et al. 2008).

In einer Studie von KUKANICH et al. (2001) wurde sechs Greyhounds oral 9,9 mg/kg Tramadol verabreicht. Mittels des modifizierten von Frey Tests wurden vor der Applikation (Zeitpunkt 0) sowie 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 und 12 Stunden nach der Applikation von Tramadol an der rechten und linken Vorderpfote je drei Messungen der Schwellenwerte vorgenommen. Dabei stiegen die Schwellenwerte bei Stimulation 5 und 6 Stunden nach Applikation von Tramadol signifikant an. Vor sowie 10, 20, 30, 45 Minuten und 1, 2, 3, 4, 4, 6, 8 und 12 Stunden nach der Applikation wurden Blutproben

entnommen. Da die ermittelten Konzentrationen von M1 mit 5,7 ng/ml im Mittel zu gering waren, um analgetisch wirksam zu sein, schlossen die Autoren, dass die analgetische Wirkung durch noradrenerge und serotonerge Mechanismen vermittelt wurde. In dieser Studie war die Plasmakonzentration bis zu 6,5 Stunden hoch und fiel dann ab. Dies lag vermutlich daran, dass bei oraler Applikation die Resorption von Tramadol länger dauert und somit über längere Zeit höhere Plasmaspiegel erreicht werden. In der vorliegenden Studie wurde Tramadol einmalig intravenös verabreicht und vermutlich schneller ausgeschieden. Vermutlich konnte deshalb in der vorliegenden im Gegensatz zu der Studie von KUKANICH et al. (2001) auch keine Erhöhung der Schwellenwerte und somit keine analgetische Wirkung von Tramadol durch serotonerge und noradrenerge Wirkung nachgewiesen werden.

In einer Studie von MASTROCINQUE et al. (2003) wurde Tramadol eine gute analgetische Wirkung nach Ovariohysterektomie mit keinem Unterschied zu Morphin zugeschrieben. Es handelte sich um Hunde unterschiedlicher Rassen und unterschiedlichen Alters. Dabei erhielten die Hunde der Tramadolgruppe 2 mg/kg i.v. Während und 6 Stunden nach dem chirurgischen Eingriff wurden die durchschnittliche Respirationsrate, der Blutdruck und die Herzfrequenz sowie die Konzentration der Katecholamine und des Cortisols im Blut bestimmt. Zusätzlich wurden eine visuelle analoge Skala sowie eine beschreibende Schmerzskala benutzt, um Schmerz zu beurteilen. Auch in der Studie von VETTORATO et al. (2010) zeigte Tramadol nach intravenöser und epiduraler Applikation von 2 mg/kg bei Hunden nach einer Tibial Plateau Leveling Osteotomy (TPLO) eine gute analgetische Wirkung über den Beobachtungszeitraum von 8 Stunden. In der Studie findet sich keine Angabe, wann Tramadol appliziert wurde. Da die Autoren von guter analgetischer Wirkung intra- und postoperativ sprechen, wird Tramadol vermutlich vor der Operation verabreicht worden sein. Des Weiteren finden sich keine Angaben über die Dauer der Operation und den Verlauf der Aufwachphase. Die analgetische Wirkung wurde nur bis zu 8 Stunden nach der Extubation beurteilt. Nach einer solchen Operation ist jedoch fraglich, ob die Hunde zu den Beobachtungszeitpunkten von 0, 30, 60, 90, 120, 240, 360 und 480 Minuten nach der Extubation noch unter dem Einfluss der Anästhetika bereits

ein normales Schmerzverhalten zeigen können. Auch der mögliche analgetische Einfluss der Prämedikation von 0,002 mg/kg Azepromazin und 4 mg/kg Pethidin ist zu berücksichtigen. Zudem wurde in dieser Studie nur die analgetische Wirkung von Tramadol bei intravenöser und epiduraler Applikation verglichen. Kritisch zu beurteilen ist auch, dass es keine Kontrollgruppe gab, die mit einem sicher analgetisch wirkenden Medikament behandelt wurde, um damit vergleichend die analgetische Wirkung von Tramadol nachzuweisen. Im Gegensatz zu dem akuten nozizeptiven Schmerz in der vorliegenden Studie handelt es sich bei VETTORATO et al. (2010) um klinischen Schmerz. Dieser besteht, wie vorher erläutert, aus unterschiedlichen Komponenten, bei denen Tramadol stärker analgetisch wirken kann. Die gemessenen Konzentrationen von M1 sind in der Studie von VETTORATO et al. (2010) deutlich höher als in der vorliegenden Studie, wodurch eine stärkere analgetische Wirkung von Tramadol möglich sein kann.

Vorangegangene Untersuchungen belegen, dass Tramadol bei verschiedenen Spezies eine unterschiedlich starke analgetische Wirkung zeigt. Grund dafür ist die unterschiedliche Metabolisierungsrate von Tramadol zu M1. Während Tramadol eine mäßige Affinität zu den μ -Rezeptoren besitzt (CARLSSON et al. 1987, RAFFA et al. 1992, DRIESSEN et al. 1993, LAI et al. 1996), zeigt M1 eine 2- bis 4fach höhere Affinität zu den μ -Rezeptoren und wirkt 4- bis 200fach stärker analgetisch als Tramadol (LAI et al. 1996, MCMILLAN et al. 2008).

Viele Isoenzyme sind in der Leber an der Metabolisierung von Tramadol beteiligt (SUBRAHAMANYAM et al. 2001). Für die Entstehung von M1 (O-desmethyltramadol) ist beim Menschen das Isoenzym CYP2D6 verantwortlich.

Wird CYP2D6 durch 2-20 μ M Quinidine gehemmt, sinkt der Metabolismus von Tramadol zu M1 auf 14-23% der üblichen Rate ab (SUBRAHAMANYAM et al. 2001). Beim Menschen wurde nachgewiesen, dass der Gehalt an CYP2D6 durch das Maß der genetischen Expression bestimmt wird.

Bei PEDERSEN et al. (2006) wurden zwei Gruppen mit je acht Probanden oral und i.v. mit Tramadol behandelt. Eine Gruppe bestand aus Menschen, die extensiv CYP2D6 exprimierten, die anderen exprimierten wenig CYP2D6. Im Plasma der Probanden mit geringer CYP2D6-Expression war die Konzentration deutlich geringer. Bei einigen Proben musste der Gehalt an (+)M1 sogar geschätzt werden, da die Konzentration mit dem angewendeten Analyseverfahren nicht nachweisbar war oder unterhalb der Nachweisgrenze lag (PEDERSEN et al. 2006). Die maximale Konzentration und die Halbwertszeit von (+) und (-)Tramadol lag bei den extensiven Metabolisierern unter der bei den nicht extensiven Metabolisierern. Dagegen war die Konzentration von (+) und (-) M1 bei den nicht extensiven Metabolisierern geringer und die Halbwertszeit länger als bei den extensiven Metabolisierern. Bei den nicht extensiven Metabolisierern war die Konzentration von (-)M1 etwas höher als die von (+)M1, dagegen war die Halbwertszeit von (+)M1 etwas länger als die von (-)M1. In dieser Studie wurden jedoch keine Aussagen in Bezug auf Unterschiede bei der analgetischen Wirkung gemacht. In einer Studie von LAUGESSEN et al. (2005) wurden 16 extensive Metabolisierer von CYP2D6 mit Tramadol und sowohl mit als auch ohne 20 mg Paroxetin behandelt. Nach Vorbehandlung mit Paroxetin, einem irreversiblen Hemmstoff von CYP2D6, war die Konzentration von M1 im Blut geringer als bei der Applikation von Tramadol und eines Placebos. Des Weiteren wurde getestet, ob die verminderte Bildung von M1 zu einer geringeren analgetischen Wirkung von Tramadol führt. 2, 4, 6 und 8 Stunden nach der Applikation von Tramadol wurden nozizeptive Reize gesetzt durch den *cold-pressure* Test, einen Drucktest an einem Finger und eine einzelne sowie wiederholte Stimulation des N. suralis. Lediglich im *cold-pressure* Test zeigte die Applikation von Paroxetin mit nachfolgender geringerer Konzentration von M1 eine signifikante Reduktion der analgetischen Wirkung von Tramadol. In einer weiteren Studie wurde CYP2D6 mittels Escitalopram gehemmt. Dabei wurde die Konzentration von M1 im Blut gegenüber nicht vorbehandelten Testpersonen um 20% verringert. Auf den analgetischen Effekt von Tramadol im *cold-pressure* Test hatte die geringe Konzentration von M1 jedoch keine Auswirkungen. Die Autoren vermuten, dass Escitalopram, welches selbst die Wiederaufnahme von Serotonin hemmt, selbst analgetisch wirkt und dass daher keine Verminderung

der analgetischen Wirkung von Tramadol nachweisbar ist (NOEHR-JENSEN et al. 2009).

In einer weiteren Studie wurden elf Probanden mit einer Genduplikation für die Expression von CYP2D6, die als ultrarapide Metabolisierer bezeichnet werden, und elf extensive Metabolisierer, die 2 aktive Allele für die Expression besitzen, mit Tramadol behandelt (KIRCHHEINER et al. 2008). Als Kontrolle dienten drei Probanden, die genetisch kein CYP2D6 exprimieren können. Die Konzentration von (+)M1 war in der Gruppe der ultrarapiden Metabolisierer signifikant höher als bei den extensiven Metabolisierern. Die Plasmakonzentration von (-)M1 und die Halbwertszeit von (+) und (-)M1 zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Zusätzlich wurden die analgetische Wirkung von Tramadol mittels eines modifizierten *cold-pressure Tests* und der μ -Rezeptor vermittelte Effekt durch Messung der Pupillenweite an je zehn Probanden beider Gruppen und den nicht extensiven Metabolisierern bestimmt. Bei den nicht extensiven Metabolisierern waren keine Erhöhung der Schmerzschwellenwerte und der Schmerztoleranz und kaum Miosis feststellbar. Bei den ultrarapiden Metabolisierern dauerte die Miosis länger an und die Schwellenwerte für Schmerz und die Schmerztoleranz waren deutlich höher als bei den extensiven Metabolisierern (KIRCHHEINER et al. 2008).

Auch in der Studie von POULSEN et al. (1996) war die Konzentration von (+) und (-) M1 bei extensiven Metabolisierern höher als bei nicht extensiven Metabolisierern. Bei einigen konnte kein M1 nachgewiesen werden. Die analgetische Wirkung wurde durch Testung der Schmerzschwelle und Schmerztoleranz mittels Druck auf den mittleren Phalanx des zweiten und dritten Fingers sowie den *cold-pressure Test* durch Eintauchen der Hand in Eiswasser getestet. Der nozizeptive Reflex wurde durch elektrische Stimulation des M. rectus femoris getestet. Bei den extensiven Metabolisierern stiegen der Schwellenwert und die Schmerztoleranz sowie die Schwellenwerte zum Auslösen des nozizeptiven Reflexes nach einzelner und wiederholter Reizung an. Der Schmerzhöhepunkt und das Areal, in dem Schmerz empfunden wurde, sanken im *cold-pressure Test* ab. Dagegen stiegen bei den nicht extensiven

Metabolisierern nur die Schwellenwerte der Schmerztoleranz und der nozizeptiven Reflexe, allerdings nur bei einzelner Stimulation. Zudem stieg der Schwellenwert beim nozizeptive Reflex nur gering an (POULSEN et al. 1996).

Bei einer klinischen Studie von STAMER et al. (2003) zeigte sich, dass die analgetische Wirkung von Tramadol nach abdominalen Operationen bei nicht extensiven Metabolisierern von CYP2D6 geringer war. Die Konzentration von M1 im Blut wurde dabei jedoch nicht gemessen.

Diese Studien sind nur einige von vielen, die jedoch die große Bedeutung von CYP2D6 für die Metabolisierung von Tramadol und seine analgetische Wirkung zeigen. Über den Gehalt an CYP2D6 in der Leber oder die genetischen Phänotypen beim Hund gibt es in der Literatur keine Angaben. MCMILLAN et al. (2008) stellen fest, dass das Enzym zur Metabolisierung von Tramadol beim Hund derzeit noch nicht bekannt ist.

Die erwähnten Studien belegen, dass die Konzentration von M1 bezüglich der analgetischen Wirkung von Tramadol eine wichtige Rolle spielt. Je höher die Konzentration an M1, desto größer war in den Versuchen die analgetische Wirkung.

In der veröffentlichten Literatur gibt es nur drei pharmakokinetische Studien zu Tramadol bei Hunden. Die erste wurde 2004 von KUKANICH et al., die zweite 2008 von MCMILLAN et al. und eine dritte 2011 ebenfalls von KUKANICH et al. veröffentlicht. KUKANICH et al. führten die Untersuchung bei sechs Beaglen sowie sechs Greyhounds durch, MCMILLAN et al. an sechs Mischlingshunden.

Bei KUKANICH et al. (2004) fand sich im Blut nur nach der oralen Applikation von Tramadol eine minimale Konzentration an metabolisiertem M1. Genaue Angaben über die Konzentrationen im Plasma fehlen.

Auch bei MCMILLAN et al. (2008) wurden nur sehr geringe Konzentrationen von M1 nach i.v. Applikation von Tramadol nachgewiesen. Lediglich bei zwei Hunden, die mit 4 mg/kg Tramadol behandelt wurden, wurden geringe Konzentrationen von M1 nur bis 120 Minuten nach der Applikation nachgewiesen. Bei der Dosierung mit 1 mg/kg waren Konzentrationen von M1 bei vier von sechs Hunden bis zu 60 Minuten nach Tramadolapplikation nachweisbar, bei einem Hund bis 40 Minuten nach der Applikation. Die Angabe einer maximalen Konzentration fehlt. Nach MCMILLAN et al. lagen die ermittelten Konzentrationen jedoch nur gering über der Nachweisgrenze von 9,8 bis 19,7 ng/ml.

Nach der oralen Applikation von 9,9 mg/kg Tramadol bei sechs Greyhounds war die maximale Plasmakonzentration mit 2,8 bis 13,8 ng/ml (Median 5,7 ng/ml) ebenfalls sehr gering (KUKANICH et al. 2011). Die Autoren schlossen, dass diese Konzentration zu gering ist, um analgetisch wirksam zu sein.

Weder bei KUKANICH et al. (2004, 2011) noch bei MCMILLAN et al. (2008) wurden Aussagen zu der analgetischen Wirkung von Tramadol gemacht.

In der Studie von VETTORATO et al. (2010) lagen die ermittelten Konzentrationen für M1 mit einer maximalen Konzentration von 350 ± 170 ng/ml nach intravenöser und 200 ± 80 ng/ml nach epiduraler Applikation von 2 mg/kg Tramadol deutlich höher als die bei KUKANICH et al. (2004) und MCMILLAN et al. (2008) und in der vorliegenden Studie ermittelten Konzentrationen. Die Ursache der hohen Werte wird in der Studie von VETTORATO et al. (2010) nicht diskutiert. Vergleichend mit KUKANICH et al. (2004) sind laut VETTORATO et al. (2010) die *Clearance* und das Verteilungsvolumen kleiner und die Ausscheidungshalbwertszeit länger. Dies könnte ein Grund für höhere Konzentrationen sein. Da in der Studie von VETTORATO et al. (2010) andere Hunderassen als bei MCMILLAN et al. (2008), KUKANICH et al. (2004, 2011) und in der vorliegenden Studie getestet wurden, könnte eine Ursache für höhere Konzentrationen in einer andern Pharmakokinetik liegen.

Wie bei KUKANICH et al. (2004, 2011) und MCMILLAN et al. (2008) wurde auch in der vorliegenden Studie nur eine geringe Menge an M1 gebildet. C_{\max} erreichte 3,8 ng/ml nach 1 mg/kg und 14,3 ng/ml nach 4 mg/kg Tramadol. Die geringe Konzentration in der vorliegenden Studie ist vermutlich die Ursache der geringen analgetischen Wirkung von Tramadol. Auch nach KUKANICH et al. (2011) würden diese Konzentrationen in der vorliegenden Studie zu keiner oder nur geringer analgetischer Wirkung führen. In der vorliegenden Studie wurde im Gegensatz zu MCMILLAN et al. (2008) auch nach 120 Minuten noch M1 im Plasma nachgewiesen. Dies beruht auf der Verwendung eines hochempfindlichen Analyseverfahrens für den Metaboliten.

Das verantwortliche Enzym für den Metabolismus von Tramadol ist beim Hund noch unbekannt (MCMILLAN et al. 2008). Vermutlich ist das verantwortliche Enzym wie beim Menschen CYP2D6. Die geringe Metabolisierung von Tramadol zu M1 könnte an der geringen Konzentration dieses Enzyms beim Hund liegen. Auch könnte die rasche Ausscheidung von Tramadol dazu führen, dass nur geringe Mengen an Substrat da sind, aus der M1 metabolisiert werden kann.

Die Frage, ob die geringe analgetische Wirkung auf die opioide Wirkweise oder die Hemmung der Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin zurückzuführen ist, kann mit der vorliegenden Studie nicht beantwortet werden.

Während in anderen Versuchen bei Hunden nach der Applikation von Tramadol eine Sedierung festgestellt wurde (OSTERLOH et al. 1978), zeigten die Hunde in dieser Studie keine Anzeichen von Sedation. In vorherigen Versuchen lag die Schwellendosis, die zu Sedation führte, bei 5-10 mg/kg Körpergewicht nach i.v. Applikation. Die in unseren Versuchen verwendeten Dosierungen von 1 mg/kg und 4 mg/kg lagen damit unter dieser Schwelle. Die Hunde lagen während der Versuchszeit ruhig in den Untersuchungsständen. Diese ruhige Position war nötig, damit eine Reaktion der Hunde eindeutig dem Stimulus oder anderen äußeren Einflüssen zugeordnet werden konnte. Deshalb wurde gerade in der ersten Stunde nach der Applikation des Tramadols auf Manipulation der Hunde durch Ansprechen oder Anfassen verzichtet. Daher ist

es möglich, dass eine geringgradige Sedation, falls vorhanden, nicht festgestellt wurde.

In vorherigen Versuchen trat Speicheln erst ab einer Dosis von 5 mg/kg (OSTERLOH et al. 1978) auf. Mit 4 mg/kg liegt die in unserer Studie verwendete Dosis nur gering unter diesem Wert, aber auch bei 1 mg/kg wurde Speicheln beobachtet. Warum Tramadol bei Hunden Speicheln auslöst, ist nicht erklärt. Bei Hunden können Opioide durch Steigerung des Vagotonus zu Speicheln führen (EBERT et al. 2007), doch es bleibt unklar, warum die Tiere so stark speichelten, während die opioid vermittelte analgetische Wirkung von Tramadol so gering war.

Naloxon kann die analgetische Wirkung von Tramadol partiell aufheben (FRIDERICHS et al. 1978, RAFFA et al. 1992, LIU et al. 2008). Nach Vorbehandlung mit einem α_2 -Adrenergen Rezeptorantagonisten konnte die Wirkung sogar vollständig aufgehoben werden (KAYSER et al. 1992). In der vorliegenden Studie zeigte Tramadol keine oder nur sehr geringgradige analgetische Wirkung. Daher konnte auch keine antagonistische Wirkung von Naloxon nachgewiesen werden.

In den erwähnten Studien, in denen Naloxon antagonistische Wirkung zeigte, wurden andere Tierarten wie Ratten oder Mäuse verwendet. Da Tramadol dort eine analgetische Wirkung zeigte, konnten dort auch antagonisierende Effekte beobachtet werden (RAFFA et al. 1992, Kayser et al. 1992, LIU et al. 2008).

Das angewendete Testverfahren eignet sich gut, um akute nozizeptive Reize auszulösen und die Wirkung von Analgetika zu testen (DIXON et al. 2002, DIXON et al. 2007, DIXON et al. 2010).

In der Literatur werden verschiedene Testverfahren genannt, die gemäß der Natur der angewandten Stimuli klassifiziert werden können. Dabei wird zwischen elektrischer, chemischer, thermischer und mechanischer Stimulation unterschieden (LEBARS et al. 2001). Bei der elektrischen Stimulation ist der Reiz reproduzierbar, quan-

tifizierbar, nicht invasiv und führt zu synchronen afferenten Signalen. Da neben A δ - und C- Fasern auch Fasern mit großem Durchmesser angesprochen werden, die nicht an der Weiterleitung nozizeptiver Reize beteiligt sind und der Nozizeptor umgangen wird, handelt es sich nicht um natürliche Schmerzreize. Elektrische Testverfahren sind jedoch sehr invasiv und schmerzhaft, vor allem, wenn C-Fasern stimuliert werden sollen. Daher kam ein elektrisches Testverfahren nicht zum Einsatz (DONNER et al. 2001, LE BARS et al. 2001). Bei der chemischen Stimulation erfolgt die Stimulation durch Applikation einer reizenden Testsubstanz. Der Stimulus ist schlecht definierbar, progressiv und kann nicht beendet werden. Auch eine synchrone afferente Signalweiterleitung, die zur Auslösung typischer Reflexe nötig ist, kann mit diesem Stimulus nicht erreicht werden. In der ersten Phase des Schmerzes werden zwar Nozizeptoren erregt, in einer zweiten Phase treten jedoch Sensibilisierung sowie Entzündung auf (DONNER et al. 2001, LE BARS et al. 2001). Da die analgetische Wirkung von Tramadol bei akuten nozizeptiven Schmerzen getestet werden sollte, war dieses Testverfahren in dieser Studie nicht brauchbar. Bei thermischen Testverfahren können Wärme und Kälte zur Anwendung kommen. Die Wärmequelle kann direkt auf der Haut anliegen oder von der Haut entfernt sein. Bei Wärmequellen, die nicht auf der Haut aufliegen, handelt es sich um Lampen oder Laser (LE BARS et al. 2001). Nachteil bei der Anwendung von Lampen ist, dass die ausgestrahlte Wärme eher schwach ist und somit nur eine geringe Erregung der Nozizeptoren erzeugt. Zudem reflektiert die Haut Wärmestrahlung sehr gut, so dass nur eine geringe Menge absorbiert wird, was diese Methode limitiert. Zudem muss das Tier mit der zu bestrahlenden Stelle genau unter der Wärmequelle liegen, was nur durch Fixation zu erreichen ist. Mit einem Laser kann ein deutlich stärkerer Stimulus gesetzt werden (LE BARS et al. 2001). Liegt die Wärmequelle direkt auf der Haut an, werden die Wärmestrahlen nicht von der Haut reflektiert, die Wärme wird komplett absorbiert und der Reiz wird stärker. Nachteil der direkt aufliegenden Wärmequelle ist, dass neben Thermo- und Nozizeptoren auch Mechanorezeptoren erregt werden. Ein weiterer Vorteil gegenüber Strahlungswärme ist, dass bei einer anliegenden Wärmequelle die Hauttemperatur linear in der Zeit ansteigt. Dass zuerst Thermorezeptoren und erst bei andauernder Stimulation auch Nozizeptoren erregt werden,

begrenzt das thermische Verfahren ebenfalls. Thermische Stimulation mit Wärme eignet sich jedoch gut zur Überprüfung der analgetischer Wirkung von Opioiden (LE BARS et al. 2001). Die in diesem Versuch angewendete Thermosonde war klein, leicht und gut am Tier zu befestigen, ohne eine Beeinträchtigung der Bewegungsfreiheit zu bewirken. Bei thermischer Stimulation mit Kälte kann die Quelle ebenfalls von der Haut entfernt sein oder dieser direkt anliegen. Allerdings wird dieses Testverfahren eher zur Diagnose von Kälteallodynie bei Neuropathien eingesetzt (LE BARS et al. 2001) und wurde daher in dieser Studie nicht angewendet.

Ein Vorteil der mechanischen Stimulation ist, dass der Reiz sofort nach Reaktion auf diesen beendet werden kann. Nachteilig ist jedoch, dass wirklich noxische Reize auch zu einer Gewebeschädigung führen. Zudem ist die Applikation von Druck nicht unbedingt präzise und führt nicht zu synchroner Erregungsleitung (LE BARS et al. 2001). Die in diesem Versuch angewendete Methode hinterließ jedoch keine Schäden an den Gliedmaßen der Hunde. Zudem war auch diese Vorrichtung leicht und gut zu befestigen und beeinträchtigte die Hunde nicht. Da die Vorrichtung seitlich am Metacarpus befestigt wurde, wurden nicht nur Nozizeptoren in der Haut, sondern auch in der Muskulatur und dem Periost erregt. Daher zeigte der Reiz stärkere Wirkung als bei alleiniger Reizung der Nozizeptoren in der Haut. Auch dieses Testsystem eignet sich zur Prüfung der analgetischen Wirkung von Opioiden (DIXON et al. 2006, DIXON et al. 2010).

Vorteil der hier verwendeten mechanischen und thermischen Testsysteme ist, dass die Hunde sich während der Versuchszeit frei in den Untersuchungsständen bewegen können und nicht fixiert werden müssen. Durch vorheriges Training waren die Hunde an das Tragen der Manschetten gewöhnt. Zudem waren die Manschetten und ihre Befestigung so konstruiert, dass sie die Beagle in ihrem natürlichen Verhalten nicht beeinflussen. Daher konnten die Manschetten sowie die angeschlossenen Kabel und Schläuche während der Versuchszeit an den Tieren verbleiben. So konnte auf Manipulation der Tiere zwischen den Messungen verzichtet werden, die zu einer Verfälschung der Ergebnisse hätten führen können. Sowohl das thermische als auch

das mechanische Testverfahren waren einfach zu handhaben. Die bei LE BARS et al. (2001) genannten Anforderungen an Testsysteme konnten überwiegend erfüllt werden. So waren die angewendeten Reize sowie die Reaktionen auf sie natürlich und es konnten Start- und Endpunkt der Reizung definiert werden. Die Reize waren messbar und reproduzierbar. Zudem waren die Testverfahren nicht invasiv. Die Reize konnten sofort nach einer Reaktion auf diese beendet werden. Auch die Anforderung, dass die Reize keine Gewebeschädigung verursachen sollen, wurde weitgehend erfüllt. Die Pins bei der mechanischen Stimulation hinterließen auf der Haut der Beagle keine Anzeichen für Gewebsschädigung. Bei der thermischen Stimulation war die Haut unter der Prüfsonde nach Abnahme der Manschette nach 12 Stunden leicht gerötet. Diese Rötung war jedoch bis zum nächsten Morgen zur Messung nach 24 Stunden abgeklungen, und es wurden keine sichtbaren bleibenden Schäden der Haut festgestellt. Die Rötung kann als Reaktion der Haut auf den thermischen Stimulus interpretiert werden. Ob und wie stark die Beanspruchung der Haut zur Verfälschung der Messergebnisse führen kann, ist nicht klar. In der vorliegenden Studie wurde der Sicherheits-cut-off von 51° C nur bei einer einzigen Messung erreicht. Bei allen anderen Messungen erfolgte die Reaktion auf den Reiz früher. Unklar ist, in welchem Umfang Hautläsionen bei höheren Schwellenwerten auf Grund stärkerer analgetischer Wirkung von Tramadol aufgetreten wären. Die Reizung oder potentielle Schädigung der Haut ist also ein Nachteil dieses Testverfahrens. Bei dem mechanischen Testverfahren wird der Druck manuell aufgebaut. Mit Hilfe der beiden Warnleuchten erfolgte der Druckaufbau relativ konstant. Kritisch zu betrachten ist jedoch, dass die Applikation des Stimulus auf die Haut dadurch nicht immer gleichmäßig erfolgte. Dies könnte die Messergebnisse beeinträchtigt haben. Maschinell erzeugter Druckaufbau wäre wesentlich konstanter gewesen.

Da beim Empfinden von Schmerz verschiedene Nozizeptoren beteiligt sind, können mehr Informationen über klinischen Schmerz gewonnen werden, wenn unterschiedliche Arten von Stimuli angewendet werden als bei Stimulation mit einer einzigen Reizqualität (STEAGALL et al. 2008). Bei thermischen Stimuli wird Wärme, die als schmerzhaft empfunden wird, von langsam leitenden C-Fasern weitergeleitet. Me-

chanische Reize werden sowohl von C- als auch von schnell leitenden A δ -Fasern weitergeleitet (LAMOTTE et al. 1978, LAMOTTE et al. 1983, FLECKNELL 2001, LIVINGSTON et al. 2001, DÖRING et al. 2001).

Das verwendete System ist zur Prüfung der Analgesie von Opioiden tauglich. Bei Verwendung von Butorphanol 0,25 mg/kg i.m. und Fentanyl 5-10 μ /kg i.v. bei Hunden stiegen die Schwellenwerte bei mechanischer Stimulation deutlich an (DIXON et al. 2010). Bei Katzen stiegen die Schwellenwerte nach 0,4 mg/kg s.c. Butorphanol bei mechanischer Stimulation (DIXON et al. 2006) und nach 5 mg/kg⁻¹ Pethidine i.m. bei thermischer Stimulation (DIXON et al. 2002) deutlich an.

Mit den hier angewendeten Testsystemen wird akuter nozizeptiver Schmerz erzeugt. Es ist jedoch nicht möglich, mit den Testsystemen klinische Schmerzen zu erzeugen, da klinischer Schmerz aus mehreren Komponenten besteht. Dazu zählen entzündliche, nozizeptive oder neurogene Komponenten (WOOLF 1989, WOOLF 1995, BARON 2001, HELLEBREKERS 2001, SILBERNAGL 2001, OTTO, 2001). Zudem wird die analgetische Wirkung von Tramadol nicht nur durch die opioide Wirkung, sondern auch durch serotonerge und noradrenerge Mechanismen induziert. Zwar kann der noradrenerge Mechanismus mit den verwendeten Testsystemen nachgewiesen werden (NOLAN et al. 1987). Die noradrenerge und serotonerge Wirkung kann jedoch auch erst nach längerer Applikationsdauer des Medikamentes eintreten. In dieser Studie wurde Tramadol lediglich einmal als Bolus appliziert. Daher kann es sein, dass die vollständige analgetische Wirkung von Tramadol mit dem angewendeten Testverfahren nicht nachweisbar war.

Die festgesetzten Messzeitpunkte beruhen auf Erfahrungen mit dem Testverfahren. Auf kürzere Intervalle wurde verzichtet, da durch mehrfache thermische Stimulation in kurzer Zeit die Hauttemperatur gestiegen wäre. Der erzeugte Anstieg der Hauttemperatur hätte zu verfälschten Messergebnissen führen können. In dieser Studie sind die Ergebnisse in Bezug auf die analgetische Wirkung von Tramadol nicht sehr deutlich.

In diesem Versuch wurden sowohl Reflexe wie der Pannikulusreflex als auch komplexe Verhaltensreaktionen wie Veränderung der Lage, Platzwechsel oder Drehen des Kopfes in Richtung der Manschette als Zeichen für das Schmerzempfinden interpretiert. FLECKNELL (2001) und DIXON (2002) sehen einen Reflex als Anzeichen für Schmerz als ausreichend. Nach RICE et al. (1962) und CHAPMAN et al. (1985) sollten jedoch Reflexe und komplexe Reaktionen auf Reize differenziert werden.

Augrund der Erfahrung des Entwicklers der Geräte DIXON wurde das Zucken der Haut als Reflex und Antwort auf den Stimulus gewertet. Diese Reaktion könnte jedoch auch lediglich eine Reaktion auf Berührung und nicht Ausdruck von wärmevermittelten empfundenen Schmerzen sein. Da diese Reaktion häufig gezeigt wurde, könnte es hier zu Fehlinterpretation und somit verfälschten Ergebnisse im thermischen Schmerzmodell gekommen sein.

Die hier ermittelten Konzentrationen von Tramadol und O-desmethyltramadol lassen sich gut mit denen bei KUKANICH et al. (2004) vergleichen, die ihre Untersuchung ebenfalls an Beaglen durchführten. Bei MCMILLAN et al. (2008) wurden zwar mischrassige Hunde verwendet, aber auch die dortigen Werte sind unseren sehr ähnlich.

Es ist jedoch möglich, dass zwischen unterschiedlichen Rassen ein Unterschied bezüglich der Expression von CYP2D6 oder des bisher unbekanntes Enzyms besteht. Dieser Unterschied könnte bei unterschiedlichen Rassen zu unterschiedlicher Kinetik und unterschiedlicher analgetischer Wirkung führen.

Kritisch zu betrachten ist auch, dass es sich bei den Beaglen um Wurfgeschwister handelte. Durch diese enge Verwandtschaft sind genetische Variationen sehr gering. Folglich ist die Expression von CYP2D6 vermutlich sehr ähnlich. Beagle anderer Familien mit vermehrter genetischer Expression von CYP2D6 zeigen unter Umständen eine andere Kinetik und eine stärkere analgetische Wirkung von Tramadol. Daher könnten die Ergebnisse bei Verwendung von Beaglen unterschiedlicher familiärer Herkunft anders ausfallen.

In diesem Versuch wurden die Hunde mit 1 mg/kg und 4 mg/kg Tramadolhydrochlorid i.v. behandelt. Diese Dosierung entspricht der von MCMILLAN et al. (2008). KUKANICH et al. (2004) wählte eine Dosierung von 4 mg/kg und 4,4 mg/kg Tramadol. Auf Grund der dortigen Erfahrungen und zum besseren Vergleich wurden die Dosierungen in diesem Versuch so festgelegt. Aufgrund der schnellen Ausscheidung von Tramadol, der geringen Metabolisierung von M1 und dessen rasche Ausscheidung sowie der geringen analgetischen Wirkung erscheinen diese Dosierungen jedoch zu gering. Eine höhere Dosis könnte zu einer stärkeren analgetischen Wirkung führen. Die analgetische Wirkung im mechanischen Schmerzmodell ist bis zu 70 Minuten nach der Applikation von Tramadol nachweisbar. In dieser Studie wurde Tramadol als Bolus appliziert. Neben einer höheren Dosierung könnte auch wiederholte Applikationen von Tramadol, die über 24 Stunden verteilt werden, zu anderen Messergebnissen führen.

Zur Antagonisierung von Opioiden wird eine Dosierung von 0,003-0,05 mg/kg Naloxon verwendet (EBERT et al. 2007). In diesem Versuch wurde eine Dosierung von 0,1 mg/kg gewählt, um die mögliche antagonistische Wirkung deutlich darzustellen. Diese war jedoch nicht nachweisbar, da Tramadol nur eine geringe oder keine analgetische Wirkung zeigte.

7. Schlussfolgerung und Ausblick

Im akuten nozizeptiven Schmerzmodell zeigte Tramadol in dieser Studie mit den gewählten Dosierungen keine robuste analgetische Wirkung.

Es bleibt zu überprüfen, ob die Applikation von höheren Dosen oder eine wiederholte Applikation von Tramadol eine bessere antinozizeptive Wirkung erzielt.

Tramadol wird vom Hersteller zur Therapie chronischer Schmerzen beim Menschen empfohlen. Sinnvoll wäre daher eine Studie mit Hunden, die an chronischen

Schmerzen wie Osteoarthrosen oder Tumor assoziierten Schmerzen leiden, um dort das analgetische Potential von Tramadol zu untersuchen.

8. Zusammenfassung

Anna-Lena Eichenberg

Die analgetische Wirkung von Tramadol bei Hunden im akuten nozizeptiven Schmerzmodell

Tramadol ist ein schwacher μ -Agonist mit noradrenerger und serotonerger Wirkung. In der Literatur gibt es kaum Studien über die Pharmakodynamik und Pharmakokinetik, sowie der analgetischen Wirkung bei Hunden. Daher sollte in der vorliegenden Studie die analgetische Wirkung von Tramadol mittels zweier standardisierter Testsysteme sowie die Konzentration von gebildetem O-desmethyltramadol mit und ohne Antagonisierung der Opioid Rezeptor assoziierten Wirkung durch Naloxon nachgewiesen werden. Die Versuchsgruppe bestand aus sechs adulten Beaglen mit einem mittleren Gewicht von 15,5 kg. Die Hunde erhielten in einem randomisierten, verblindeten und kontrollierten cross-over-design (mindestens 1 Woche *wash out*) 1 mg/kg Tramadolhydrochlorid (®Tramal Grünenthal GmbH) i.v. (T1), 4 mg/kg Tramadolhydrochlorid i.v. (T4), 1 mg/kg Tramadolhydrochlorid gefolgt von 0,1 mg/kg Naloxon i.v. (T1N), 4 mg/kg Tramadolhydrochlorid gefolgt 0,1 mg/kg Naloxon (T4N) oder Placebo (K). Die Nozizeption wurde mithilfe thermischer und mechanischer Stimulation getestet. Ein Wärmeelement wurde mit konstantem Druck seitlich am geschorenen Thorax fixiert und eine Druckmanschette mit drei Metallstiften wurde an den Vorderbeinen angelegt (TopcatMetrology, UK). Die Reizauslösung wurde an allen Tieren ohne Medikament überprüft, um die Stabilität des mechanischen und des thermischen Schwellenwertes zu beurteilen. Der Thermoreiz wurde immer vor dem Druckreiz ausgelöst. Für die Injektion der Testsubstanzen wurde ein Venenverweilkatheter in die V. cephalica eingebracht. Testzeitpunkte waren -30, -15, 15, 30, 45, 60, 120, 180, 240, 300, 360, 420, 480, 540, 600, 660, 720 und 1440 Minuten. Tramadol wurde zum Zeitpunkt 0 und Naloxon oder Placebo wurden direkt nach dem Messzeitpunkt 30 min appliziert. Die Daten wurden mithilfe des Kolmogorov-Smirnov Test auf Normalverteilung überprüft und anschließend mit einer Varianzanalyse für wiederholte Messungen analysiert. Alpha wurde auf 5% festgelegt. Ab dem Messzeitpunkt 15 wurde den Hunden nach der Stimulation 4 ml Blut durch einen zentralen Venenkatheter entnommen. Das Blut wurde mit 5000 rpm für 8 Minuten bei 4°C zentrifugiert. Das Plasma wurde in Eppendorfgefäße abpipettiert und bis zum Versand zur Analyse bei -20° gelagert.

Kurz nach Applikation des Tramadols begannen einige Hunde stark zu speicheln, leichtes Speicheln hielt vereinzelt 10-15 min an. Sedation konnte nicht festgestellt werden.

In der Kontrollgruppe zeigten sich keine Veränderungen über die Zeit und der Schwellenwert für die mechanische ($8,13 \pm 0,66$ N) und thermische Stimulation ($44,05 \pm 0,55^\circ\text{C}$) blieb über 24 Stunden stabil. Die thermischen Schwellenwerte zeigten keine statistisch signifikante Erhöhung in den Gruppen T1, T4, T1N und T4N im Vergleich zur Kontrollgruppe und im Vergleich zu den Messwerten 30 und 15 min vor der Tramadolapplikation. Die mechanischen Schwellenwerte zeigten sowohl in Gruppe T1 als auch T4 lediglich bis zu 70 Minuten nach der Applikation eine geringe, statistisch signifikante Erhöhung im Vergleich zur Kontrollgruppe. Naloxon zeigte bei

beiden Testsystemen und beiden Dosierungen keinen signifikanten Effekt. Die Plasmakonzentration der Tramadolmuttersubstanz fiel sehr schnell ab. Bei allen Hunden wurde nur eine geringe Konzentration von O-desmethyltramadol gebildet.

Schlussfolgerung: Im akuten nozizeptiven Schmerzmodell zeigt Tramadol beim Hund keine robuste analgetische Wirkung.

9. Summary

Anna-Lena Eichenberg

Analgesic effects of tramadol in dogs in a nociceptive pain modell

Tramadol is a weak agonist at μ -receptors and has serotonergic and noradrenergic activity. Aim of this randomized, controlled, cross-over study was to evaluate the analgesic efficacy of tramadol in dogs using thermal and mechanical nociceptive stimulation.

Six adult Beagle dogs with a mean body weight of 15,5 kg were treated with 1 mg/kg i.v. tramadolhydrochloride (T1), 4 mg/kg i.v. tramadolhydrochloride (T4), 1 mg/kg tramadolhydrochloride and 0,1 mg/kg i.v. naloxone (T1N), 4 mg/kg tramadolhydrochloride and 0,1 mg/kg naloxone (T4N) or a placebo (K) with a wash out period of one week in between trials. Nociception was tested by using thermal and mechanical stimuli. A heating element was fixed lateral at the shaved thorax and an element to exert pressure was fixed laterally at a fore limb (TopcatMeterology, UK). Baseline stability was evaluated to study the reaction of the beagles to the stimuli and to compare them with the data evaluated after medication.

Test drugs were given via a catheter placed in the cephalic vein. Nociceptive stimulation was performed at -30,-15, 15, 30, 45, 60, 120, 180, 240, 300, 360, 420, 480, 540, 600, 660, 720 and 1440 minutes. Tramadol was injected at time point 0. Naloxone or placebo were given after measurements at point 30. Venous blood samples were collected after stimulation from time point 15 onward via a separate central venous catheter. Blood was centrifuged by 5000 rpm at 4°C for 8 minutes and stored at -20° until analysis. Data were analysed by the Kolmogorov-Smirnov Test and analysis of variance for repeated measurements. Alpha was defined as 5%.

Copious salivation was observed in a few dogs immediately after injection of tramadol. Dogs showed no signs of sedation. Mechanical ($8,13 \pm 0,66$ N) and thermal ($44,05 \pm 0,55^\circ\text{C}$) thresholds showed no change over 24 hours in the control group. Thermal thresholds were not significantly increased in groups T1, T4, T1N and T4N by comparison with the control group and baseline data evaluated 30 and 15 minutes before tramadol was injected. Mechanical thresholds increased significantly above control values in T1 and T4 70 minutes after application of tramadol. Because of lack of significant analgesic effect, antagonistic effects of naloxone could not be demonstrated. Plasma concentrations of the tramadol base declined rapidly.

Only low concentrations of O-desmethyltramadol were detected in the blood of all dogs.

In conclusion, tramadol showed no robust analgesic effect in dogs in an acute nociceptive pain model.

10. Literaturverzeichnis

BARON R.; JÄNIG W. (2001)

Neuropathische Schmerzen

in: M. Zenz, I. Jurna, S. Ahrens (Hrsg.): Lehrbuch der Schmerztherapie. Grundlagen, Theorie und Praxis für Aus- und Weiterbildung

2. Aufl. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, S. 65–87

CAMPBELL, J. N.; MEYER, R. A.; LAMOTTE, R. H. (1979)

Sensitization of myelinated nociceptive afferents that innervate monkey hand

J. Neurophysiol. 42, S. 1669–1679

CARLSSON, K.-H.; JURNA, I. (1987)

Effects of tramadol in motor and sensory responses of the spinal nociceptive system in the rat

Eur. J. Pharmacol. 139, S. 1–10

CHAPMAN, C. R.; CASEY, K. L.; DUBNER, R.; FOLEY, K. M.; GRACELY, R. H.; READING, A. E. (1985)

Pain measurement: an overview

Pain 22, S. 1–31

COOK, A. J.; WOOLF, C. J.; WALL, P. D.; MCMAHON, S. B. (1987)

Dynamic receptive field plasticity in rat spinal cord dorsal horn following C-primary afferent input

Nature 325, S. 151–153

COSSMANN, M.; WILSMANN, K. M. (1987)

Behandlung länger andauernder Schmerzsyndrome

Münch. med. Wochenschr. 46, S. 851–854

COSSMANN, M.; WILSMANN, K. M. (1987)

Wirkung und Begleitwirkungen von Tramadol

Therapiewoche 37, S. 3475–3485

COSSMANN, M.; WILSMANN, K. M. (1988)

Anwendung der Tramadol-Injektionslösung (Tramal®) beim akuten Schmerz

Münch. med. Wochenschr. 130, S. 633–636

DICKENSON, A. H.; KIEFFER, B. (2006)

Opiates: basic mechanisms

in: P. D. Wall und R. Melzack (Hrsg.): Wall and Melzack's textbook of pain
5. Aufl. Elsevier Churchill, Livingstone, S. 427–457

DIXON, M. J.; ROBERTSON, S. A.; TAYLOR, P. (2002)

A thermal threshold testing device for evaluation of analgesics in cats

Res. Vet. Sci. 72, S. 205–210

DIXON, M. J.; TAYLOR, P. M.; SLINGSBY, L.; HOFFMANN, M. V.; KÄSTNER, S. B.
R.; MURELL, J. (2010)

A small, silent, low friction, linear actuator for mechanical nociceptive testing in veter-
inary research

Lab. Animals 44, S. 247–253

DIXON, M. J.; TAYLOR, P. M.; STEAGALL, P.; BRONDANI, J. T; LUNA, S. (2007)

Development of a pressure nociceptive threshold testing device for evaluation of anal-
gesics in cats

Res. Vet. Sci. 82, S. 85–92

DOBROMYLSKYJ, P.; FLECKNELL, P. A.; LASCELLES, B. D.; LIVINGSTON, A.;
TAYLOR, P.; WATERMAN-PEARSON, A. (2001)

Pain assessment in animals

in: P. A. Flecknell, A. Waterman-Pearson (Hrsg.): Pain management in animals Ver-
lag W.B. Saunders, London, S. 53-79

DONNER, B.; WILLWEBER-STRUMPF, A.; ZENZ, M. (2001)

Schmerzmessung

in: M. Zenz, I. Jurna, S. Ahrens (Hrsg.): Lehrbuch der Schmerztherapie. Grundlagen,
Theorie und Praxis für Aus- und Weiterbildung

2. Aufl. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, S. 109–125

DRIESSEN, B.; REIMANN, W. (1992)

Interaction of the central analgesic, tramadol, with the uptake and release of 5-
hydroxytryptamine in the rat brain in vitro

Br. J. Pharmacol. 105, S. 147–151

DRIESSEN, B.; REIMANN, W.; GIERTZ, H. (1993)

Effects of the central analgesic tramadol on the uptake and release of noradrenaline
and dopamine in vitro

Br. J. Pharmacol. 108, S. 806–811

DÜRING, M. V.; FRICKE, B. (2001)

Anatomische Grundlagen der Schmerzentstehung.

in: M. Zenz, I. Jurna, S. Ahrens (Hrsg.): Lehrbuch der Schmerztherapie. Grundlagen, Theorie und Praxis für Aus- und Weiterbildung

2. Aufl. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, S. 28–38.

EBERT, U.; FREY, H.-H.; SCHULZ, R. (2007)

Pharmakologie des zentralen Nervensystems (ZNS)

in: H.-H. Frey, W. Löscher (Hrsg): Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin

2. Aufl. Sonderausgabe, Verlag Enke, Stuttgart, S. 87–138

ENGBERG, I.; RYALL, R. W. (1966)

The inhibitory action of noradrenaline and other monoamines on spinal neurones

J. Physiol. 185, S. 298–322

FLECKNELL, P. A. (2001)

Pain management in animals

in: P. A. Flecknell, A. Waterman-Pearson (Hrsg.): Pain management in animals WB Saunders, London, S. 1–7

FREYE, E. (2008)

Opioidantagonisten, gemischtwirkende Agonisten/Antagonisten und partiellen Agonisten

in: E. Freye (Hrsg.): Opioide in der Medizin

7. Aufl. Verlag Springer, Heidelberg, S. 307–317.

FREYE, E. (2008)

Postoperativer Einsatz von Opioiden

E. Freye (Hrsg.): Opioide in der Medizin

7. Aufl. Verlag Springer, Heidelberg, S. 105–124.

FRIDERICHS, E.; FELGENHAUER, F.; JONGSCHAAP, P.; OSTERLOH, G. (1978)

Pharmakologische Untersuchungen zur Analgesie, Abhängigkeits- und Toleranzentwicklung von Tramadol, einem stark wirkenden Analgetikum

Arzneim. Forsch. 28, S. 122–134

GEHLING, M.; TRYBA, M. (2001)

Unterschiede zwischen akutem und chronischem Schmerz

in: M. Zenz, I. Jurna, S. Ahrens (Hrsg.): Lehrbuch der Schmerztherapie. Grundlagen, Theorie und Praxis für Aus- und Weiterbildung

3. Aufl. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, S. 565–575

GRITTI, G.; VERRI, M.; LAUNO, C.; PALERMO, S.; NOVELLI, G. P.; CASALI, R. (1998)

Multicenter Trial Comparing Tramadol and Morphine For Pain After Abdominal Surgery

Drugs Exptl. Clin. Res. 1, S. 9–16

GROND, S.; MEUSER, T.; URAGG, H.; STAHLBERG, H. J.; LEHMANN, K. A. (1999)

Serum concentrations of tramadol enantiomers during patient-controlled analgesia
Br. J. Clin. Pharmacol. 48, S. 254–257

GROND, S.; MEUSER, T.; ZECH, D.; HENNING, U.; LEHMANN, K. A. (1995)

Analgesic efficacy and safety of tramadol enantiomers in comparison with the racemate: a randomized, double-blind study with gynecological patients using intravenous patient-controlled analgesia

Pain 62, S. 313–320

HART, B. L.; MILLER, M. F. (1985)

Behavioral profiles of dog breeds

J. Am. Vet Med. Assoc. 186, S. 1175–1180

HEADLEY, P. M.; DUGGAN, A. W.; GRIERSMITH, B. T. (1978)

Selective reduction by noradrenaline and 5-hydroxytryptamine of nociceptive responses of cat dorsal horn neurons

Brain Research 145, S. 185–189

HELLEBREKERS, L. J. (2001)

Erkennen des Schmerzverhaltens bei Tieren

in: L. J. Hellebrekers (Hrsg.): Schmerz und Schmerztherapie beim Tier

Verlag Schlütersche, Hannover, S. 39–51

HELLEBREKERS, L. J. (2001)

Pathophysiologie des Schmerzes

In: L. J. Hellebrekers (Hrsg.): Schmerz und Schmerztherapie beim Tier

Verlag Schlütersche, Hannover, S. 53–60

HENKE, J.; TACKE, S.; ERHARDT, W. (2012)

Analgesie

W. Erhardt, J. Henke, J. Haberstroh, C. Baumgartner, S. Tacke (Hrsg.): Anästhesie und Analgesie beim Klein- und Heimtier. Mit Exoten, Labortieren, Vögeln, Reptilien, Amphibien und Fischen; mit 137 Tabellen

2. Aufl. Verlag Schattauer, Stuttgart, S. 383–431

HENNIES, H.-H.; FRIDERICHS, E.; SCHNEIDER, J. (1988)

Receptor Binding, Analgesic and Antitussive Potency of Tramadol and Other Selected Opioids

Arzneim. Forsch. 38 , S. 877–880

HENNIES, H.-H.; FRIDERICHS, E.; WILSMANN, K.; FLOHE, L. (1982)

Effect of the opioid analgesic tramadol on inactivation of norepinephrine and serotonin

Biochem. Pharmacol. 31, S. 1654–1655

HOFFMANN, M. (2010)

Adaption zweier an Katzen evaluierter Schmerztests (mechanisch und thermisch) an den Hund und deren Evaluierung mittels zweier Opiode und eines NSAID

Tierärztl. Hochsch., Diss.

IASP SUBCOMITTE ON TAXONOMY (1979)

Pain terms: A list with definitions

Pain 6, S. 249-252

JAGE, J.; JURNA, I. (2001)

Opioidanalgetika

in: M. Zenz, I. Jurna, S. Ahrens (Hrsg.): Grundlagen, Theorie und Praxis für Aus- und Weiterbildung

2. Aufl. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, S. 255–280

KAYSER, V.; BESSON, J.-M.; GUILBAUD, G. (1992)

Evidence for a noradrenergic component in the antinociceptive effect of the analgesic agent tramadol in an animal model of clinical pain, the arthritic rat

Eur. J. Pharmacol. 224, S. 83–88

- KIRCHHEINER, J.; KEULEN, J.-T.; BAUER, S.; ROOTS, I.; BROCKMÖLLER, J. (2008)
Effects of the CYP2D6 Gene Duplication on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Tramadol
Journal of Clinical Psychopharmacology 28, S. 78–83
- KUKANICH, B.; PAPICH, M. G. (2011)
Pharmacokinetics and antinociceptive effects of oral tramadol hydrochloride administration in Greyhounds
Am. J. Vet. Res. 72, S. 256-262
- KUKANICH, B.; PAPICH, M. G. (2004)
Pharmacokinetics of tramadol and the metabolite O-desmethyltramadol in dogs
J. Vet. Pharmacol. Therap. 27, S. 239–246
- LAGLER, F.; HELM, F.; ETZEL, V.; KIEL, H. (1978)
Toxikologische Untersuchungen mit Tramadol, einem neuen Analgetikum
Arzneim. Forsch. 28, S. 164–172
- LAI, J.; MA, S.; PORRECA, F.; RAFFA, R. B. (1996)
Tramadol, M1 metabolite and enantiomer affinities for cloned human opioid receptors expressed in transfected HN9.10 neuroblastoma cells
Eur. J. Pharmacol. 316, S. 369–372
- LAMONT, L. A.; TRANQUILLI, W. J.; GRIMM, K. A. (2000)
Physiology of Pain
Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract. 30, S. 703–728
- LAMOTTE, R. H.; CAMPBELL, J. N. (1978)
Comparison of responses of warm and nociceptive C-Fiber afferents in monkey with human judgments of thermal pain
J. Neurophysiol. 42, S. 509–528
- LAMOTTE, R. H.; THALHAMMER, G.; ROBINSON, C. J. (1983)
Peripheral neural correlates of magnitude of cutaneous pain and hyperalgesia: a comparison of neural events in monkey with sensory judgments in humans
J. Neurophysiol. 50, S. 1–26

LAUGESEN, S.; ENNGAARD, T. P.; PEDERSEN, R. S.; SINDRUP, S. H.; BRØSEN, K. (2005)

Paroxetine, a cytochrome P450 2D6 inhibitor, diminishes the stereoselective O-demethylation and reduces the hypolgesic effect of tramadol
Clin. Pharmacol. Ther. 77, S. 312-323

LE BARS, D.; GOZARIU, M.; CADDEN, S. W (2001)

Animal models of nociception
Pharmacol. Rev. 53, S. 597–652

LEE, C. R.; MCTAVISH, D.; SORKIN, E. (1993)

Tramadol: A preliminary Review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in acute and chronic pain states
Drugs 46, S. 313-340

LEHMANN, K. A.; KRATZENBERG, U.; SCHROEDER-BARK, B.; HERRICH-HAERMAYER, G. (1990)

Postoperative Patient-Controlled Analgesia with Tramadol: Analgesic Efficacy and Minimum Effective Concentrations
Clin. J. Pain 6, S. 212–220

LENZHOFER, R.; MOSER, K. (1984)

Analgetische Wirkung von Tramadol bei Patienten mit malignen Erkrankungen
Wien. med. Wochenschr. 8, S. 199–202

LI, Q.; WANG, R.; GUO, Y.; WEN, S.; XU, L.; WANG, S. (2010)

Relationship of CYP2D6 genetic polymorphisms and the pharmacokinetics of tramadol in Chinese volunteers
J. Clin. Pharm. Ther. 35, S. 239–247

LINTZ, W.; ERLACIN, S.; FRANKUS, E.; URAGG, H. (1981)

Metabolismus von Tramadol bei Mensch und Tier
Arzneim. Forsch. 31, S. 1932–1943

LIU, Y.; ZHU, S.; WANG, K.; FENG, Z.; CHEN, Q. (2008)

Effect of tramadol in immune responses and nociceptive thresholds in a rat model of incisional pain
J. Zhejiang Univ. Sci. B 9, S. 895–902

LIVINGSTON, A.; CHAMBERS, P. (2001)

The physiology of pain

P. A. Flecknell, A. Waterman-Pearson (Hrsg.): Pain management in animals
WB Saunders, London, S. 9-19

MASTROCINQUE, S.; FANTONI, D. T. (2003)

A comparison of preoperative tramadol and morphine for the control of early postoperative pain in canine ovariohysterectomy

Vet. Anesth. Analg. 30, S. 220–228

MCMILLAN, C. J.; LIVINGSTON, A.; CLARK, C. R.; DOWLING, P. M.; TAYLOR, S. M.; DUKE, T.; TERLINDEN, R. (2008)

Pharmacokinetics of intravenous tramadol in dogs

Can. J. Vet. Res. 72, S. 325–331

MESSING, R. B.; LYTLE, L. (1977)

Serotonin-containing neurons: Their possible role in pain and analgesia

Pain 4, S. 1–21

MESSLINGER, K. (2010)

Somatoviszzerale Sensibilität

in: R. Klinke, S. Silbernagl (Hrsg.): Lehrbuch der Physiologie
6. Aufl. Verlag Georg Thieme, Stuttgart, S. 644–673.

MEYER, R. A.; RINGKAMP M.; CAMPBELL, J. N.; RAJA, S. N. (2006)

Peripheral mechanisms of cutaneous nociception

in: P. D. Wall, und R. Melzack (Hrsg.): Wall and Melzack's textbook of pain
5. Aufl. Elsevier Churchill, Livingstone

MURANO, T.; YAMAMOTO, H.; ENDO, N.; KUDO, Y.; OKADA, N.; MASUDA, Y.; YANO, I. (1978)

Studies of Dependence on Tramadol in Rats

Arzneim. Forsch. 28, S. 152–158

MYERS, D. (2005)

Tramadol

Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine 14, S. 284–287

- NAGY, I.; MAGGI, C. A.; DRAY, A.; WOOLF, C. J.; Urban, L. (1993)
The role of neurokinin and N-methyl-D-aspartate receptors in synaptic transmission from capsaicin-sensitive primary afferents in the rat spinal cord in vitro
Neuroscience 52, S. 1029-1037
- NOEHR-JENSEN, L.; ZWISLER, S. T.; LARSEN, F.; SINDRUP, S. H.; DAMKIER, P.; BROSEN, K. (2009)
Escitalopram is a weak inhibitor of the CYP2D6-catalyzed O-demethylation of (+)-tramadol but does not reduce the hypoalgesic effect in experimental pain
Clin. Pharmacol. Ther. 86, S. 626-633
- NOLAN, A.; LIVINGSTON, A.; MORRIS, R.; WATERMANN, A. (1987)
Techniques for Comparison of Thermal and Mechanical Nociceptive Stimuli in the Sheep
J. Pharm. Meth. 17, S. 39–49
- NOLAN, A. M. (2001)
Pharmacology of analgesic drugs
in: P. A. Flecknell, A. Waterman-Pearson (Hrsg.): Pain management in animals
WB Saunders, London, S. 21–52
- OSIPOVA, N. A.; NOVIKOV, G. A.; BERESNEV, V. A.; LOSEVA, N. A. (1991)
Analgesic effect of Tramadol in cancer patients with chronic pain: A comparison with prolonged-action morphine sulfate
Curr. Ther. Res. 50, S. 812–821
- OSTERLOH, G.; FRIDERICHS, E.; FELGENHAUER, F.; GÜNZLER, W. A.; HENMI, Z.; KITANO, T.; NAKAMURA, M. (1978)
Allgemeine pharmakologische Untersuchungen mit Tramadol, einem stark wirkenden Analgetikum
Arzneim. Forsch. 28, S. 135–151
- OSTERLOH, G.; FRIDERICHS, E.; FELGENHAUER, F.; GÜNZLER, W. A.; HENMI, Z.; KITANO, T. (1978)
Allgemeine pharmakologische Untersuchungen mit Tramadol, einem stark wirkenden Analgetikum
Arzneim. Forsch. 28, S. 135–151

OTTO, K. (2001)

Pathophysiologische Mechanismen von Schmerz und Gewebeschädigung
in: K. Otto (Hrsg.): Schmerztherapie bei Klein-, Heim- und Versuchstier
Verlag Parey, Berlin, S. 19–32

OTTO, K. (2001)

Schmerzerkennung und Beurteilung der Schmerzintensität bei Tieren
in: K. Otto (Hrsg.): Schmerztherapie bei Klein-, Heim- und Versuchstier
Verlag Parey, Berlin, S. 33–50

PAAR, W. D.; POCHE, S.; GERLOFF, J.; DENGLER, H. J. (1997)

Polymorphic CYP2D6 mediates O-desmethylation of the opioid analgesic tramadol
Eur. J. Clin. Pharmacol. 53, S. 235–239

PEDERSEN, R. S.; DAMKLER, P.; BROSEN, K. (2006)

Enantioselective pharmacokinetics of Tramadol in CYP2D6 extensive and poor metabolizers
Eur. J. Clin. Pharmacol. 62, S. 513-521

PIERAU, F.-K. (2005)

Sinnesphysiologie

in: W. von Engelhardt, G. Breves (Hrsg.): Physiologie der Haustiere. 99 Tabellen
2. Aufl. Verlag Enke, Stuttgart, S. 68-98

POULSEN, L.; ARENDT-NIELSEN, L.; BROSEN, K.; SINDRUP, S. (1996)

The hypoalgesic effect of tramadol in relation to CYP2D6
Clin. Pharmacol. Ther. 60, S. 636-344

QUETGLAS, E. G.; AZANZA, J. R.; CARDENAS, E.; SADABA, B.; CAMPANERO, M. A. (2007)

Stereoselective pharmacokinetic analysis of tramadol and its main phase I metabolites in healthy subjects after intravenous and oral administration of racemic tramadol
Biopharm. Drug Dispos. 28, S. 19-33

RAFFA, R. B.; FRIDERICHS, E.; REIMANN, W.; SHANK, R. P.; CODD, E. E.; VAUGHT, J. L. (1992)

Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of Tramadol, an atypical opioid analgesic
J. Pharmacol. Exp. Ther. 260, S. 275–285

- RAFFA, R. B.; FRIDERICHS, E.; REIMANN, W.; SHANK, R. P.; CODD, E. E.; VAUGHT, J. L. (1993)
Complementary and synergistic antinociceptive interaction between the enantiomers of Tramadol
J.Pharm. Exp. Ther. 267, S. 331–340
- RAFFA, R. B.; NAYAK, R. K.; LIAO, S.; MINN, F. L. (1995)
The Mechanism(s) of Action and Pharmacokinetics of Tramadol Hydrochloride.
Rev. Contemp. Pharmacother. 6, S. 485–497
- REDDY, S. V.; YAKSH, T. (1980)
Spinal noradrenergic terminal system mediates antinociception
Brain Res. 189, S. 391–401
- REIMANN, W.; HENNIEN, H.-H. (1994)
Inhibition of spinal noradrenaline uptake in rats by the centrally acting analgesic tramadol
Biochem. Pharmacol. 47, S. 2289-2293
- RICE, C. E.; KENSHALO, D. R. (1962)
Nociceptive threshold measurements in the cat
J. Appl. Physiol. 17, S. 1009–1012
- RODRIGUES, N.; RODRIGUES PEREIRA, E. (1989)
Tramadol in cancer pain
Curr. Ther. Res. 46, S. 1142–1148
- ROST, A.; SCHENCK, E. G. (1978)
Beeinflussung der Schmerzschwelle an der Zahnpulpa durch Tramadol und anderer Analgetika
Arzneim. Forsch. 28, S. 181-183
- SAGER, M. (1993)
Schmerzprophylaxe und Schmerztherapie bei kleinen und großen Haustieren
Tierarztl. Prax. 21, S. 87–94
- SANFORD, J.; EWBANK, R.; MOLONY, V.; TAVERNOR, W. D.; UVAROV, O. (1986)
Guidelines for the recognition and assessment of pain in animals
Vet. Rec. 118, S. 334–338

- SCHAIBLE, H.-G. (2007)
Pathophysiologie des Schmerzes
Der Orthopäde 36, S. 8–16
- SCHLENKER, G. (1996)
Schmerzentstehung, Schmerzwahrnehmung und Schmerzreaktionen
Tierärztl. Umsch. 51, S. 3–7
- SCHMIDT, R. F. (1991)
Physiologie und Pathophysiologie der Schmerzentstehung und Schmerzverarbeitung
im Bewegungssystem
Der Schmerz 5 Suppl. 1, S. 13–28
- SCOTT, L. J.; PERRY, C. M. (2000)
Tramadol: A Review
Drugs 60, S. 139–176
- SHILO, Y.; BRITZI, M.; EYTAN, B.; LIFSCHITZ, T.; SOBACK, S.; STEINMAN, A.
(2007)
Pharmacokinetics of tramadol in horses after intravenous, intramuscular and oral
administration
J. vet. Pharmacol. Therap. 31, S. 60–65
- SILBERNAGL, S.; DESPOPOULUS, A. (2007)
Zentralnervensystem und Sinne
in: Silbernagl, S.; Despopoulos, A.: Taschenatlas der Physiologie
7. Aufl. Verlag Georg Thieme, Stuttgart, S. 312-344
- STAMER, U. M.; LEHNEN, K.; HÖTHKER, F.; BAYERER, B.; WOLF, S.; HOEFT, A.;
STUBER, F. (2003)
Impact of CYP2D6 genotype on postoperative tramadol analgesia
Pain 105, S. 231-238
- STAMER, U. M.; MUSSHOF, F.; KOBILARY, M.; MADEA, B.; HOEFT, A.; STU-
BER, F. (2007)
Concentrations of Tramadol and O-desmethyltramadol Enantiomers in different
CYP2D6 Genotypes
Clin. Pharmacol. Ther. 82, S. 41–47

STEAGALL, P.; TAYLOR, P. M.; BRONDANI, J. T.; LUNA, S.; DIXON, M. J. (2008)
Antinociceptive effects of tramadol and acepromazine in cats
J. Feline Med. Surg. 10, S. 24–31

STRIEBEL, H. W.; HACKENBERGER, J. (1992)
Vergleich einer Tramadol/Metamizol-Infusion mit der Kombination Tramadol-Infusion
plus Ibuprofen-Suppositorien zur postoperativen Schmerztherapie nach Hyperekto-
mie
Anaesthesist 41, S. 354–360

SUBRAHMANYAM, V.; RENWICK, A. B.; WALTERS, D. G.; YOUNG, P. J.; PRICE,
R. J.; TONELLI, A. P.; LAKE, B. G. (2001)
Identification of Cytochrome P-450 isoforms responsible for cis-Tramadol metabolism
in human liver microsomes
Drug Metab. Dispos. 29, S. 1146–1155

TAO, Q.; STONE J. R.; BORENSTEIN, M. R.; CODD, E. E.; COOGAN, T. P.; DESAI-
KRIEGER, D. (2002)
Differential tramadol and O-desmethyl metabolite levels in brain vs. plasma of mice
and rats administered tramadol hydrochloride orally
J. Clin. Pharm. Ther. 27, S. 99–106

TÖLLE, T. R.; BERTHELE A. (2001)
Das Schmerzgedächtnis
in: M. Zenz, I. Jurna, S. Ahrens (Hrsg.): Lehrbuch der Schmerztherapie. Grundlagen,
Theorie und Praxis für Aus- und Weiterbildung
2. Aufl. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, S. 89–107

TREEDE, R. D. (2001)
Physiologische Grundlagen der Schmerzentstehung und Schmerztherapie
in: M. Zenz, I. Jurna, S. Ahrens (Hrsg.): Lehrbuch der Schmerztherapie. Grundlagen,
Theorie und Praxis für Aus- und Weiterbildung
2. Aufl. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, S. 39–63

VETTORATO, E.; ZONCA, A.; ISOLA, M.; VILLA, R.; GALLO, M.; RAVASIO, G.;
BECCAGLIA, M.; MONTESISSA, C.; CAGNARDI, P. (2010)
Pharmacokinetics and efficacy of intravenous and extradural tramadol in dogs
Vet. J. 183, S. 310-315

VOGEL, W.; BURCHARDI, H.; SIHLER, K.; VALIC, L. (1978)
Über die Wirkung von Tramadol auf Atmung und Kreislauf
Arzneim. Forsch. 28, S. 183–186

WEBB, A. R.; LEONG, S.; MYLES, P. S.; BURN, S. J. (2002)
The Addition of a Tramadol Infusion to Morphine patient-controlled analgesia after abdominal surgery: A double-blinded, placebo-controlled randomized trial
Anesth. Analg. 95, S. 1713–1718

WOOLF, C. J.; KING, A. E. (1987)
Physiology and morphology of multireceptive neurons with C afferent fibre inputs in the deep dorsal horn of the rat lumbar spinal cord
J. Neurophysiol. 58, S. 460-479

WOOLF, C. J. (1989)
Recent Advances in the pathophysiology of acute Pain
Br. J. Anaesth. 63, S. 139–146

WOOLF, C. J. (1995)
Somatic pain-pathogenesis and prevention
Br. J. Anaesth. 75, S. 169–176

YANAGIT, T. (1978)
Drug Dependence Potential of 1-(m-Methoxyphenyl)-2-(dimethylaminomethyl)-cyclohexan-1-ol Hydrochloride (Tramadol) Tested in Monkeys
Arzneim. Forsch. 28, S. 158–163

11. Abkürzungsverzeichnis

C_{\max} : maximale Konzentration

d.h. : das heißt

EEG: Elektroenzephalogramm

EKG: Elektrokardiogramm

g: Gramm

h: Stunde

i.m. : intramuskulär

i.p. : intraperitoneal

i.t. : intrathorakal

i.v. : intravenös

kg : Kilogramm

min : Minute

ml : Milliliter

mm: Millimeter

μm : Mikrometer

N : Newton

ng : Nanogramm

rpm : *rounds per minute*

s: Sekunden

s.c. : subkutan

T_{\max} : Zeit bis zum Erreichen der maximalen Konzentration

V. : Vena

z. B. : zum Beispiel

z. T. : zum Teil

11. Danksagung

Bei der Anfertigung der Dissertation haben viele Menschen einen Beitrag geleistet, denen ich an dieser Stelle danken möchte.

Frau Prof. Dr. Sabine Kästner danke ich für das Überlassen des Dissertationsthemas und die gute wissenschaftliche und freundliche Betreuung in dieser Zeit. Die Arbeit in der Anästhesie hat mir Spaß gemacht und mein Wissen bereichert.

Den Mitarbeitern der Firma Grünenthal GmbH, Aachen, vor allem Herrn Dr. Pusecker, danke ich für die Analyse des Plasmas und die Beschreibung des Analyseverfahrens.

Ein weiterer Dank geht an das Inst. f. Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie. Herrn Prof. Dr. Kietzmann und Frau Dr. Roßbach danke ich dafür, dass sie mir die Beagle und die Räumlichkeiten zu Verfügung gestellt haben. Ich danke auch den Tierpflegern für ihre Hilfe und Unterstützung. Den Pharmakologen danke ich dafür, dass sie mir im Labor hilfreich zur Seite standen.

Julia Tümsmeyer, Judith Cöllen, Julia Stöckel und Jonathan Raue danke ich für die Assistenz bei meinen Versuchen.

Ein ganz großer Dank gilt meinen Freundinnen Annika, Swantje und Silvia für die offene und ehrliche Freundschaft in all den Jahren. Ich danke Euch für die vielen fröhlichen Momente und die Unterstützung und Motivation, wenn es mal schwer war. Swantje, danke dass Du viele Stunden geopfert hast, um bei den Versuchen zu assistieren, und dass Du immer wieder beruhigende Worte gefunden hast, wenn es mal nicht so lief, wie es sollte. Silvia, ich danke Dir, dass du in der schwersten Zeit für mich da warst.

Bärbel, dir danke ich für die liebevollen kleinen und großen Aufmerksamkeiten.

Der größte Dank gilt meinen Eltern, Margret und Ulrich, und meinen Geschwistern Laura und Philipp. Danke, dass Ihr immer für mich da seid und an mich geglaubt habt. Ohne Eure Liebe und Unterstützung hätte ich vieles im Leben nicht erreicht. Ich danke Dir, Papa, für die vielen Gespräche über ein Dir vollständig fremdes Fachgebiet sowie die Hilfe beim Layout und Erstellen des Literaturverzeichnisses. Danke Laura, dass Du die Last des Korrekturlesens auf Dich genommen hast.

Meinen Großeltern und meinem Bruder Johannes danke ich für ihre Liebe und die Geborgenheit, die sie mir gegeben haben. Ihr fehlt mir jeden Tag.

Erklärung nach § 6 Abs. 2 Nr. 7

Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die Dissertation „**Die analgetische Wirkung von Tramadol bei Hunden im akuten nozizeptiven Schmerzmodell**“ selbstständig verfasst habe. Bei der Anfertigung wurden folgende Hilfen Dritter in Anspruch genommen:

Frau Julia Tümsmeyer (Legen der zentralen Venenkatheter)
Herr Dr. Pusecker, Grünenthal GmbH Aachen (Analyse des Plasmas)

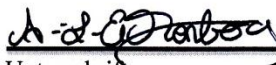
Ich habe keine entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder anderer Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar entgeltliche Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Ich habe die Dissertation an folgenden Institutionen angefertigt:

Klinik für Kleintiere, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover

Die Dissertation wurde bisher nicht für eine Prüfung oder Promotion oder für einen ähnlichen Zweck zur Beurteilung eingereicht.

Ich versichere, dass ich die vorstehenden Angaben nach bestem Wissen vollständig und der Wahrheit entsprechend gemacht habe.



Unterschrift