

Aus dem Department für Kleiniere und Pferde

Der Veterinärmedizinischen Universität Wien

Institut/Klinik für Anästhesiologie und perioperative Intensivmedizin

(Leiterin: Priv.-Doz. Dr.med.vet. Ulrike Auer)

**Neuropathischer Schmerz bei der Katze - eine Literaturübersicht und
Fallbericht**

Diplomarbeit

Veterinärmedizinische Universität Wien

Vorgelegt von

Daniela Kerschner

Wien, im Februar, 2021

Betreuer:

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

Gutachter:

Priv.-Doz. Dr. habil. Barbara Bockstahler

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Fragestellung	1
2	Schmerzentstehung und -verarbeitung	2
3	Schmerzeinteilung	8
3.1	<i>Einteilung nach Zeitdauer</i>	8
3.2	<i>Einteilung nach Pathogenese</i>	12
4	Material und Methoden	14
4.1	<i>Suchkriterien</i>	14
4.2	<i>Suchbegriffe</i>	15
5	Ergebnis der Literatursuche	16
6	Literaturübersicht und Diskussion zu neuropathischen Schmerzen bei der Katze	20
7	Diagnose neuropathischer Schmerz bei der Katze	30
8	Therapeutische Möglichkeiten zur Behandlung von neuropathischen Schmerzen	37
8.1	<i>Multimodale Schmerztherapie</i>	37
8.2	<i>Prophylaktische Maßnahmen</i>	38
8.3	<i>Medikamentöse Möglichkeiten</i>	38
8.4	<i>Komplementäre Therapieoptionen</i>	47
9	Fallbericht	50
	Dieser Fallbericht ist bereits so geschrieben und formatiert, dass er für die Publikation bei der Wiener tierärztlichen Monatsschrift eingereicht werden kann.	50
10	Zusammenfassung	65
11	Summary	66
12	Literaturverzeichnis	67

13	Abbildungsverzeichnis.....	78
-----------	-----------------------------------	-----------

1 Einleitung und Fragestellung

Laut der internationalen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (IASP) spricht man von neuropathischen Schmerzen, wenn eine Läsion oder Dysfunktion des zentralen oder peripheren Nervensystems, die Ursache des Schmerzes darstellt.

Etwa 7% der Katzenpopulation sind von neuropathischen Schmerzen betroffen, was in etwa der Prävalenz beim Menschen entspricht (Muir et al. 2004). Aus der Humanmedizin ist bekannt, dass neuropathischer Schmerz zu einer deutlich stärkeren Beeinträchtigung der Lebensqualität des Patienten führt, als andere Schmerzarten und es ist anzunehmen, dass dies auch auf Katzen zutrifft.

Aufgrund der vielfältigen Ursachen neuropathischer Schmerzen und den damit verbundenen unterschiedlichen Symptomen, ist diese Art von Schmerz im Allgemeinen schwierig zu diagnostizieren und noch schwieriger effektiv zu behandeln (Mathews 2008).

Diese Diplomarbeit soll einen Überblick über den derzeitigen Wissensstand bezüglich neuropathischer Schmerzen bei der Katze und deren medikamentöser Therapiemöglichkeiten mit Hilfe einer Literaturrecherche vermitteln. Anhand eines Fallberichts soll gezeigt werden, wie sich neuropathische Schmerzen bei der Katze klinisch darstellen können und wie eine erfolgreiche medikamentöse Therapie in der Praxis aussehen kann.

„Trauma“ in elektrische Potentiale (Aktionspotential) um. Dieser Vorgang das Übersetzen einer Gewebsverletzung in ein Aktionspotential wird auch als *Transduktion* bezeichnet (Bell 2018).

Transmission

Primär afferente Neurone, sogenannte Nozizeptoren, leiten diese Aktionspotentiale (Schmerzinformation) weiter ins Rückenmark (Bell 2018). Sie werden nach ihrem Durchmesser und dem Grad der Myelinisierung unterteilt (Bell 2018; Carr und Mann 2002):

- **A δ -Fasern** liegen mit ihrem Faser-Durchmesser zwischen C-Fasern und A β -Fasern und haben nur eine gering ausgeprägte Myelinscheide. Sie leiten schmerzhafte Reize mit ca. 5 – 35 m/s weiter und verursachen daher Schmerzen, die gut lokalisierbar und als „schnell“ oder auch als „erste/frühe Schmerzen“ bezeichnet werden.
- **C-Fasern** sind sehr dünn und leiten Reize weiter, die schlecht lokalisierbar sind und als „langsam“, „dumpf“ oder auch als „zweiter/später Schmerz“ empfunden werden. Diese Fasern leiten Reize am langsamsten (<2,0 m/s) weiter, da sie keine Myelinscheide besitzen. Im Gegensatz zu A δ -Fasern besitzen sie Opioidrezeptoren, weshalb Schmerzen, die von C-Fasern weitergeleitet werden, meist durch Opiode unterdrückt werden können.
- **A β -Fasern** sind die dicksten Fasern, da sie eine gut ausgeprägte Myelinscheide haben. Sie leiten mechanische Reize, wie zum Beispiel Berührungen oder Bewegung von Haaren, mit >35 m/s (und somit am schnellsten) weiter. Daher spielen sie auch eine große Rolle in der „Gate Control Theorie“ (siehe unten).

Modulation

Primäre afferente Neurone haben ihre erste Synapse im Dorsalhorn im Rückenmark, wo Reize zunächst „verarbeitet“ (moduliert) werden, bevor sie ins Gehirn weitergeleitet werden. Diese Bearbeitung hat großen Einfluss auf die Wahrnehmung von Schmerzen. Neben exzitatorischen Synapsen, d.h. Synapsen, die die Schmerzinformation in Richtung Gehirn weiterleiten, befinden sich im Dorsalhorn auch inhibitorische Interneurone, deren Aktivität von eingehenden primären Afferenzen (wie z.B. A β -Fasern) herabgesetzt werden kann – siehe „Gate Control Theorie“ (Bell 2018). Wie oben erwähnt werden die Schmerzreize über exzitatorische Synapsen an Wide-Dynamic-Range (WDR)-Neurone, je nach Literatur auch als spinothalamische Projektionsneurone bezeichnet, weitergegeben, die dann den Reiz weiter in das Gehirn leiten (siehe auch Abb. 2). Die Axone der Projektionsneurone überqueren die Medianlinie innerhalb des Rückenmarks, verlaufen dann in der weißen Substanz und innervieren verschiedene Nuclei im Hirnstamm und Thalamus, wo die Reize dann als Schmerz wahrgenommen

werden. Der Großteil dieser Axone verläuft dann in sogenannten „Bahnen“, bei Menschen und Fleischfressern vor allem im spinothalamischen Trakt (Diaz und Morales 2016).

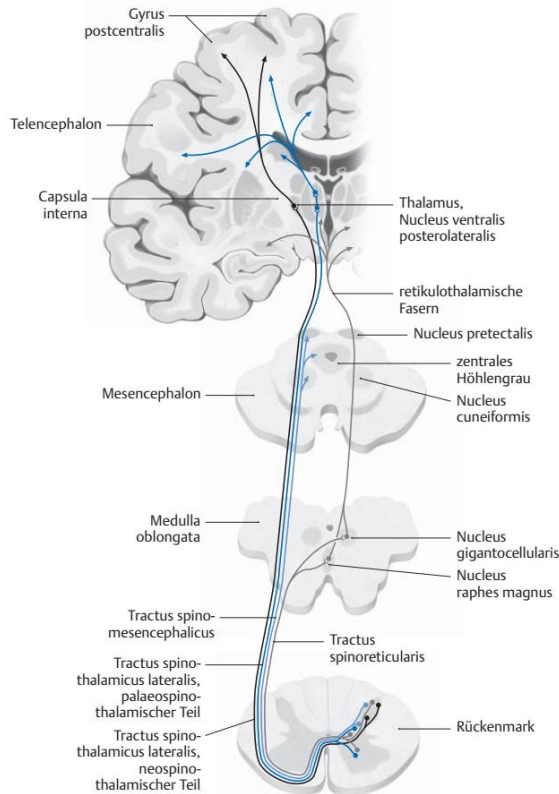


Abbildung 2: Schünke et al. 2006: aufsteigende nozizeptive Bahnen

Perzeption

Schmerzhafte Reize werden von Projektionsneuronen vom Dorsalhorn ins Gehirn geleitet und dort in verschiedenen Regionen verarbeitet (siehe Abb. 3). Erst mit der bewussten Wahrnehmung kann ein schmerzhafter Reiz auch als schmerzhaft empfunden werden. Die Teile des Gehirns, die dabei involviert sind, sind die caudoventrolaterale Medulla, der parabracheale Komplex, das periaquäduktale Grau, der Nucleus des solitären Trakts und der Thalamus (West et al. 2015). Der parabracheale Komplex wird aufgrund seiner Kommunikation mit der Amygdala und dem Hypothalamus mit den affektiven und autonomen Komponenten von Schmerz in Verbindung gebracht; Der Thalamus aufgrund seiner Kommunikation mit primären und sekundären Regionen des somatosensorischen Cortex mit den sensorisch diskriminierenden Komponenten von Schmerz (West et al. 2015).

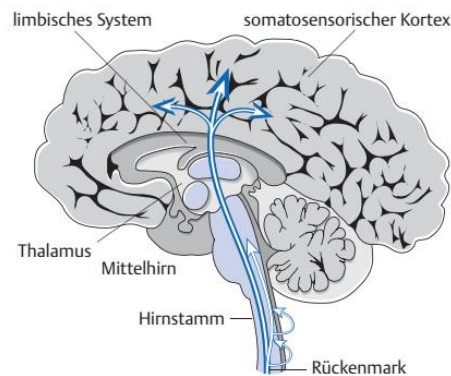


Abbildung 3: Locher et al. 2011: Projektionsneurone leiten schmerzhafte Reize zu verschiedenen Regionen des Gehirns, wo sie weiter verknüpft und verarbeitet werden.

Gate Control Theorie

Die Gate Control Theorie von Melzack und Wall (1965) besagt, dass sowohl C-Fasern als auch A-Fasern verschiedene Synapsen im Rückenmark haben, die sich regulierend auf das Schmerzempfinden auswirken (siehe Abb. 4). Diese Synapsen liegen im Dorsalhorn an inhibitorischen Interneuronen der *Substantia gelatinosa* und an exzitatorischen Transmissionszellen. Die inhibitorischen Interneurone der *Substantia gelatinosa* gleichen einem Tor im Rückenmark, das die Weiterleitung von schmerzhaften Reizen zulässt (das „Tor ist geöffnet“) oder hemmt (das „Tor ist geschlossen“).

Normalerweise geben C-Fasern schmerzhafte Reize an exzitatorische Transmissionszellen ab, die dann den Schmerzreiz weiter in Richtung Gehirn leiten. Gleichzeitig hemmen diese schmerzhaften Reize aber auch die Aktivität inhibitorischer Interneurone der *Substantia gelatinosa*, was die Reizübertragung der Transmissionszellen fördert (somit ist das Tor zur Schmerzwahrnehmung geöffnet). Leiten gleichzeitig A β -Fasern mechanische Reize (wie das Berühren der Haut) auch in Richtung Rückenmark weiter, führt dieser Reiz zu einer Aktivierung der inhibitorischen Interneurone (welche die Aktivität der Transmissionszellen hemmt und das Tor zur Schmerzwahrnehmung somit schließt). Dies ist eine Erklärung dafür, warum das Schmerzempfinden von z.B. einem Knochenbruch verringert werden kann, wenn die Haut darüber berührt wird (Moayedı und Davis 2012). Später konnte in Versuchen an Mäusen gezeigt werden, dass das gezielte Ausschalten dieser inhibitorischen Interneurone zu spontanem Schmerz, Juckreiz und Hyperästhesie führt (Foster et al. 2015).

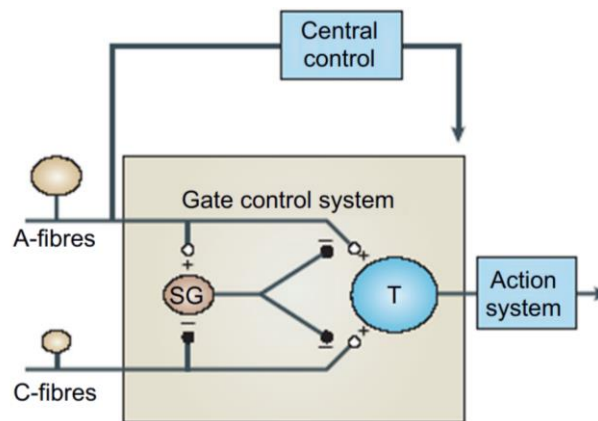


Abbildung 4: Moayedi und Davis 2012: Die Gate Control Theorie erklärt, unter welchen Bedingungen Schmerzsignale zum Gehirn weitergeleitet und unter welchen diese blockiert werden: C-Fasern geben ihre schmerzhaften Reize an exzitatorische Transmissionszellen weiter und hemmen gleichzeitig inhibitorische Interneurone. Auch A β -Fasern geben ihre mechanischen Reize an exzitatorische Transmissionszellen weiter, aber im Gegensatz zu den C-Fasern aktivieren sie zeitgleich inhibitorische Interneurone, die die Weiterleitung schmerzhafter Reize unterbinden (das Tor ist geschlossen) und so das Schmerzempfinden verringern.

Absteigende Schmerz-hemmende Bahnen

Neben den aufsteigenden nozizeptiven Bahnen gibt es vom Mittelhirn und Stammhirn entspringende absteigende Schmerz-hemmende Bahnen (Abb. 5). Sie sind mit dafür verantwortlich, dass die kognitiven, emotionalen oder autonomen Faktoren in die Verarbeitung des Schmerzsignals im Dorsalhorn miteinbezogen werden (Bannister und Dickenson 2017).

Absteigende hemmende Bahnen kommen unter anderem vom Mittelhirn, dem periaquäduktales Grau (PAG) und der Medulla oblongata, dem Nucleus raphe magnus und enden im Dorsalhorn des Rückenmarks. Nozizeptive Signale aus peripherem Gewebe werden an das Dorsalhorn und dann über aufsteigende Bahnen an das PAG, an die rostroventromediale Medulla (RVM) und andere Nuclei im Gehirn geleitet. Durch diese Signale werden absteigende, hemmende Signale aktiviert bzw. verstärkt. Sowohl das PAG, als auch die RVM erhalten weiteren Input aus anderen Regionen des Gehirns, welche Einfluss auf das Ausmaß der Inhibierung haben. Die wichtigsten Neurotransmitter der absteigenden hemmenden Bahnen sind Serotonin und Noradrenalin. In Studien (Apkarian et al. 2009) konnte auch gezeigt werden, dass Elektroakupunktur zu einer Naloxon-reversiblen Analgesie führt, was nahelegt, dass durch Stimulierung des PAG auch endogene Opioid-Peptide (Endomorphin, Dynorphin, Enkephalin und β -Endorphin) freigesetzt werden (Qiuyi et al. 2019; Sneddon 2018). So kann auch

stress-induzierte Analgesie (zum Beispiel, wenn ein schwerverletztes Tier nach einem Unfall scheinbar unverletzt weitergeht) erklärt werden (Sneddon 2018).

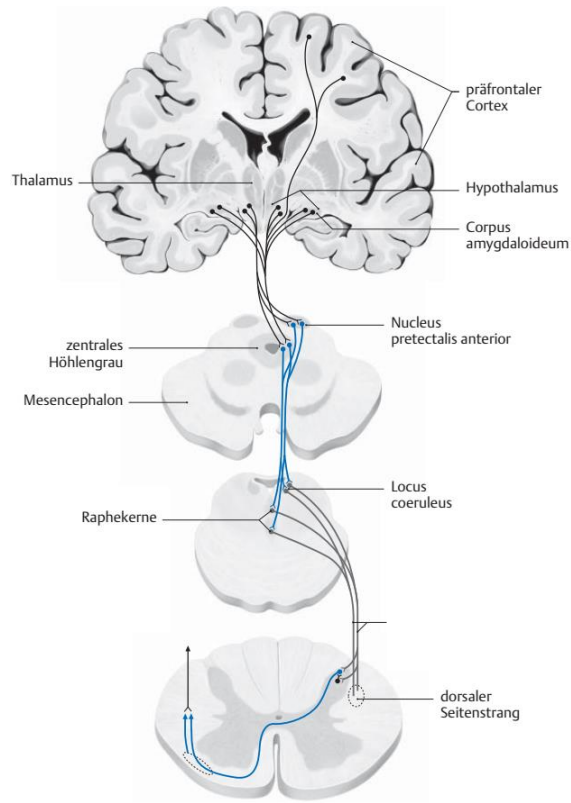


Abbildung 5: Schünke et al. 2006: Absteigende nozizeptive Bahnen

3 Schmerzerteilung

3.1 Einteilung nach Zeitdauer

In der Einteilung nach Zeitdauer unterscheidet man zwischen:

- Akutem Schmerz
- Chronischem Schmerz

In Abbildung 6 sind die wichtigsten Unterscheidungsmerkmale zwischen diesen beiden Schmerzarten dargestellt.

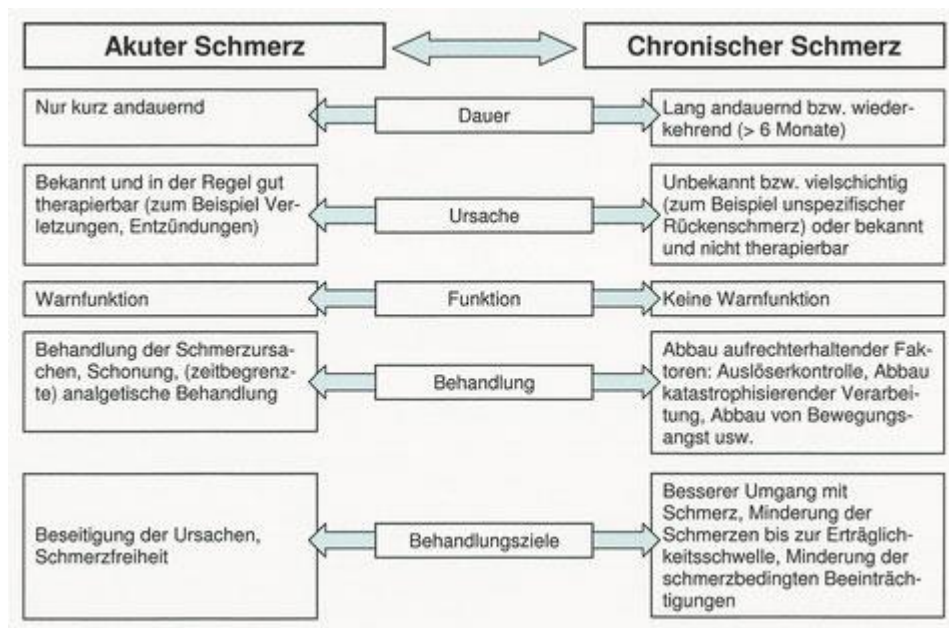


Abbildung 6: Holme et al. 2012: Unterschiede zwischen akutem und chronischem Schmerz

Akuter Schmerz

Akute Schmerzen sind Schmerzen, die nach Verletzung oder Entzündung von Gewebe auftreten und normalerweise nicht länger als drei Wochen andauern (Hansen 2000). Akute Schmerzen haben eine biologische Warnfunktion und sollen den Körper vor weiteren Schäden bewahren. Für das Entstehen akuter Schmerzen ist meistens ein Auslöser, wie ein chemischer, thermischer oder mechanischer Reiz, eine Verletzung, ein Trauma oder operativer Eingriff, etc. vorhanden. Im Laufe des Heilungsprozesses lässt dann der Schmerz nach und verschwindet schließlich ganz (Carr 1999). Auch sind akute Schmerzen in der Regel gut mit analgetischen Medikamenten behandelbar.

Allgemein wird die Wahrnehmung akuter Schmerzen nicht nur von der Art der Noxe selbst, sondern auch durch andere Faktoren wie Persönlichkeit, Glaube und persönliche Einstellungen des Patienten, gegenüber Schmerz, beeinflusst. Zum Beispiel konnte gezeigt werden, dass Soldaten - im Vergleich zu Menschen mit anderen Aufgabengebieten - weniger Analgetika bei vergleichbaren Verletzungen benötigen (Carr 1999). Auch psychologische Aspekte wie Stress, Besorgnis oder Pessimismus beeinflussen die Schmerzwahrnehmung negativ (Carr 1999).

Chronischer Schmerz

In der Humanmedizin werden chronische Schmerzen definiert als jegliche Schmerzen, die länger als 3-6 Monate andauern oder über die normale Heilungsdauer hinaus bestehen und somit auch keine Warnfunktion mehr besitzen (Lascelles et al. 2019; Treede et al. 2015).

Daher gibt es auch keinen definierten Umschaltmechanismus, der akute in chronische Schmerzen verwandelt. Viel eher ist es die Plastizität der Neurone im Rückenmark, die dafür verantwortlich sind, dass es bei dauerhaftem schmerzhaftem Input zu peripherer bzw. zentraler Sensibilisierung kommt (Lascelles et al. 2019; Bell 2018).

Gemäß Treede et al. 2015 können chronische Schmerzen in verschiedene Untergruppen eingeteilt werden:

- *Chronische Tumorschmerzen* sind Schmerzen, die entweder direkt durch den Tumor oder Metastasen verursacht werden oder Schmerzen, die mit einer onkologischen Therapie einhergehen (zum Beispiel Chemotherapie, Strahlentherapie, ...). Beschrieben werden sie entweder als kontinuierlich oder als plötzlich auftretende Schmerzen.
- *Chronisch nozizeptive Schmerzen* sind Schmerzen, die postoperativ nach einem chirurgischen Eingriff und/oder posttraumatisch nach Gewebsverletzung zunächst als akute nozizeptive Schmerzen beginnen, in ihrem Verlauf aber zu chronischen Schmerzen werden.
- *Chronische neuropathische Schmerzen* – siehe Punkt 4.2
- *Chronische viszerale Schmerzen* sind persistierende oder immer wieder auftretende Schmerzen, die von den inneren Organen ausgehen. Sie können entzündliche, vaskuläre (Ischämie, Thrombose) oder obstruktive Ursachen haben oder werden in der Regel durch Dehnung, Zug, Kompression der Organe ausgelöst werden. Die Schmerzintensität steht nicht im Zusammenhang mit dem Ausmaß der Gewebsschädigung.

- *Chronische muskuloskelettale Schmerzen* sind persistierende oder immer wieder auftretende Schmerzen, die durch Veränderungen an Knochen, Gelenken, Muskeln oder anderen damit zusammenhängenden Geweben ausgelöst werden.
- *Chronische Kopf- und Gesichtsschmerzen*
- *Primäre chronische Schmerzen* sind Schmerzen in einer oder mehreren Körperregionen, die keiner anderen Kategorie zugeordnet werden können, darüber hinaus länger als 3 Monate bestehen und deutlich die Lebensqualität des Betroffenen einschränken.

Periphere und zentrale Schmerzsensibilisierung

Durch Entzündungen, Traumata oder auch operativen Eingriffen kann es immer wieder zur Sensibilisierung von Nozizeptoren (= periphere Sensibilisierung) und/oder von nozizeptiven Nervenzellen im zentralen Nervensystem (= zentrale Sensibilisierung) kommen (Sandkühler 2005).

Die periphere Sensibilisierung beruht in den meisten Fällen darauf, dass durch im geschädigten Gewebe freigesetzte Substanzen Nozizeptoren sensibilisiert bzw. „schlafende“ Nozizeptoren (mechanoinensible Afferenzen) aktiviert werden. Diese freigesetzten Substanzen werden umgangssprachlich auch als „entzündliche Suppe“ bezeichnet und stellen eine breite Palette von Signalmolekülen dar, unter anderem Histamin, Bradykinin, Serotonin und Prostaglandin E2 (Wieseler et al. 2017). Interessanterweise exprimieren Nozizeptoren Oberflächenrezeptoren, die in der Lage sind, jedes dieser entzündungsfördernden Moleküle zu erkennen und darauf zu reagieren (Abb. 7). Dadurch steigt die Erregbarkeit der Nervenfasern (der Schwellenwert, der zur Auslösung eines Aktionspotentials nötig ist, wird herabgesetzt), es erhöht sich die Frequenz der durchschnittlichen Aktionspotentiale und mitunter kann sich auch eine Spontanaktivität der Nozizeptoren entwickeln. Letztendlich führt die periphere Sensibilisierung zu einer vermehrten Schmerzhaftigkeit noxischer Reize (Hyperalgesie) am Ort der Schädigung und wird auch als Areal der primären Hyperalgesie bezeichnet (Watson und Sandroni 2016).

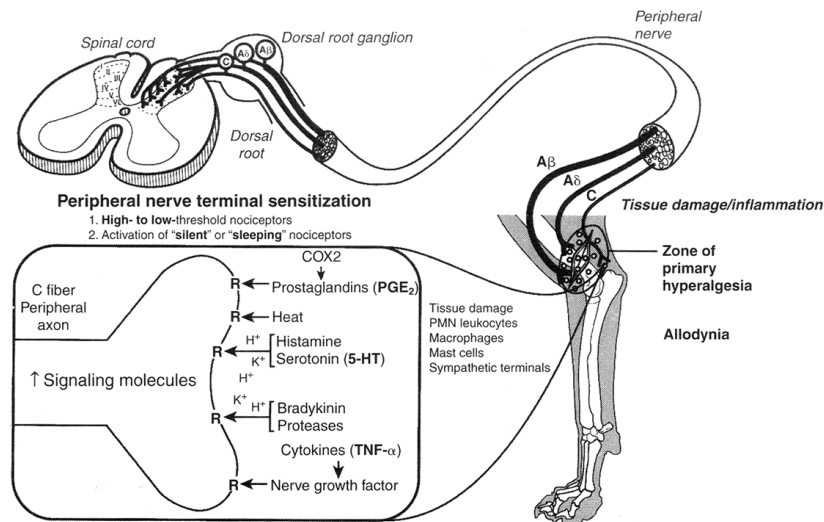


Abbildung 7: Muir und Woolf 2019: Bei der peripheren Sensibilisierung kommt es zu zwei Veränderungen: bedingt durch die entzündliche Suppe steigt die Erregbarkeit von Nozizeptoren und es werden "schlafende" Nozizeptoren aktiviert.

Das Auftreten der peripheren Sensibilisierung ist bei akuten Schmerzen ein physiologischer Prozess, der dazu dient, das geschädigte Gewebe aufgrund der erhöhten Schmerzhaftigkeit zu schonen bzw. zu schützen. Bleibt die Sensibilisierung aber auch nach dem Verheilen/Abheilen der primären Schmerzursache bestehen, wird der dadurch verursachte Schmerz zu einer eigenständigen Erkrankung (Sandkühler 2005).

Aufgrund des kontinuierlichen Einstroms von Schmerzinformationen aus der Peripherie bedingt durch die sensibilisierten oder geschädigten Nozizeptoren kommt es auch zu Veränderungen im zentralen nozizeptiven System. Die Aktivität vor allem der WDR-Neurone wird gesteigert und sie gehen von einem ruhenden in einen sensibilisierten Zustand über - d.h. ihre Schmerzschwelle wird herabgesetzt. Die zentrale Sensibilisierung führt zu einer vermehrten Schmerzhaftigkeit noxischer Reize (Hyperalgesie), aber auch zu Schmerzhaftigkeit bei Berührung (Allodynie). Anders als bei der primären Hyperalgesie entsteht dieses Empfinden aber nicht am Ort der Schädigung, sondern im Gewebe, das die Schädigung umgibt. Dieses Areal wird Entstehungsort der sekundären Hyperalgesie bezeichnet. Neben der Senkung der Reizschwelle der WDR-Neurone kommt es auf Rückenmarksebene auch zu einer vermehrten Ausschüttung von Neurotransmittern, wie zum Beispiel Glutamat oder Substanz P (Ji et al. 2018), was unter anderem zu einer vermehrten Aktivität postsynaptischer Rezeptoren führt. Obwohl in der Literatur eine Vielzahl von Mechanismen mit der zentralen Sensibilisierung in Zusammenhang

gebracht wurden, spielen vor allem die Aktivierung von postsynaptischen Glutamat-NMDA-Rezeptoren und die vermehrte Expression von AMPA-Rezeptoren (Abb. 8) eine wichtige Rolle bei der Entstehung der zentralen Sensibilisierung und den damit einhergehenden chronischen Schmerzen (Woolf und Salter 2000; Latremoliere und Woolf 2009).

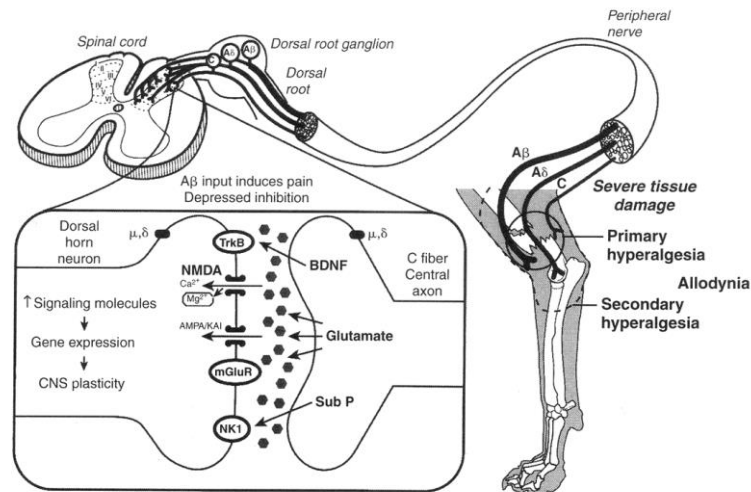


Abbildung 8: Muir und Woolf 2019: Bei der zentralen Sensibilisierung kommt es zu vor allem durch die Aktivierung des postsynaptischen NMDA-Rezeptors und durch eine vermehrte Expression von AMPA-Rezeptoren zu einer erhöhten Empfindlichkeit in der Schmerzreizweiterleitung auf ZNS-Ebene.

3.2 Einteilung nach Pathogenese

Ein weiteres Kriterium zur Systematisierung von Schmerzzuständen ist die Einteilung nach ihrer Pathogenese. Hierbei unterscheidet man:

- Nozizeptiver Schmerz
- Neuropathischer Schmerz

Nozizeptiver Schmerz

Nozizeptive Schmerzen kann man weiter unterteilen in:

- somatische/muskuloskelettale Schmerzen
- viszerale Schmerzen

Somatische oder muskuloskelettale Schmerzen sind Schmerzen, die entweder oberflächlich von der Haut oder tiefer gelegen von den Knochen, Gelenken oder Muskeln ausgehen. Oberflächenschmerz wird

als spitzer, stechender, gut lokalisierbarer Erstschmerz empfunden, während Tiefenschmerz als schlecht lokalisierbarer, dumpfer Zweitschmerz empfunden wird (Hannich 2015).

Viszerale Schmerzen sind Schmerzen, die von den inneren Organen der Brust-, Bauch- und Beckenhöhle ausgehen (Treede et al. 2015). Im Allgemeinen sind innere Organe nur spärlich innerviert und im Unterschied zu kutanen Nozizeptoren (die vor allem auf Schnitte und Verbrennungen reagieren), reagieren viszerale Nozizeptoren vermehrt auf Dehnung, Zugkraft, Ischämie oder die Freisetzung von Entzündungsmediatoren (Bell 2018). Viszerale Schmerzen sind in der Regel schlecht lokalisierbar und werden als dumpf oder krampfartig empfunden (Hannich 2015).

Neuropathischer Schmerz

Siehe Kapitel 6: Literaturübersicht zu neuropathischen Schmerzen bei der Katze

4 Material und Methoden

In diesem Teil der Diplomarbeit wird die methodische Vorgehensweise zur Beantwortung der Fragestellung: Überblick über den derzeitigen Wissensstand bezüglich neuropathischer Schmerzen bei der Katze und deren medikamentöser Therapiemöglichkeiten im Detail erläutert werden. Die Methodik dieser Arbeit folgt dabei dem Ansatz einer systematischen Literaturrecherche, welche im Zeitraum von Mai bis November 2020 mit Hilfe der Suchmaschinen „Pubmed“, „Scopus“ und „Google Scholar“ durchgeführt wurde. Im weiteren Verlauf dieses Kapitels wird näher auf die Ein- und Ausschlusskriterien, die Suchbegriffe, den Ablauf der Recherche, sowie auf die Auswahl und Bewertung der gefundenen Artikel eingegangen.

4.1 Suchkriterien

Um die Fülle an wissenschaftlichen und nichtwissenschaftlichen Texten zum Thema Überblick über den derzeitigen Wissensstand bezüglich neuropathischer Schmerzen bei der Katze und deren medikamentöser Therapiemöglichkeiten zu filtern, wurden die in Tabelle 1 aufgelisteten Ein- und Ausschlusskriterien formuliert.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Veröffentlichungen ausschließlich in deutscher- oder englischer Sprache	Veröffentlichungen in Studien, die in einer anderen Sprache als Deutsch oder Englisch verfasst wurden
Veröffentlicht ab dem Jahr 2005	Veröffentlicht vor dem Jahr 2005
Arbeiten, die in renommierten peer-reviewed wissenschaftlichen Zeitschriften veröffentlicht wurden (z.B. VAA Journal)	Letters to editor (Leserbriefe), Blogbeiträge, Unternehmensbasierte Webseiten o.ä.
Berichte renommierter deutscher und internationaler Institutionen (z.B. IASP u.ä.)	Kongress-/Konferenzberichte (nicht peer-reviewed)
Konferenzen etc., mind. peer-reviewed	Artikel, die in Zeitschriften mit sehr niedrigem Impact-Factor publiziert wurden
Suche zu neuropathischen Schmerzen in der Humanmedizin – nur Review Arbeiten	
Suche zu neuropathischen Schmerzen in der Veterinärmedizin – nur Review Arbeiten	

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien der Literatursuche

Neben diesen Ein- und Ausschlusskriterien wurden auch in den Datenbanken selbst die Limits (=Einschränkungen) genutzt, um die Recherche zu verfeinern. Dabei wurden folgende Limits verwendet:

1. Abstract vorhanden
2. Katzen werden erwähnt (Arbeiten ausschließlich zu speziellen Krankheitsbildern anderer Tierarten wurden nicht berücksichtigt)

4.2 Suchbegriffe

Es wurde jeweils für neuropathische Schmerzen in der Humanmedizin, neuropathische Schmerzen in der Veterinärmedizin und neuropathische Schmerzen bei der Katze unterschiedlich getrennte Suchen durchgeführt.

Die Literatur bezüglich neuropathischer Schmerzen in der Humanmedizin beinhaltet die Suchwörter: „((neuropathische), oder (neuropathischer), oder (neuropathic), oder (Schmerz), oder (Schmerzen), oder (pain), oder (humaner), oder (humane), oder (human))“.

Die Literatur bezüglich neuropathischer Schmerzen in der Veterinärmedizin beinhaltet die Suchwörter: „((neuropathische), oder (neuropathischer), oder (neuropathic), oder (Schmerz), oder (Schmerzen), oder (pain), oder (vet), oder (veterinary), oder (animal), oder (animals), oder (Hund), oder (Hunde), oder (dog), oder (dogs))“.

Die Literatur bezüglich neuropathischer Schmerzen bei der Katze beinhaltet folgende Suchwörter: „(neuropathische), oder (neuropathischer), oder (neuropathic), oder (Schmerz), oder (Schmerzen), oder (pain), oder (Katze), oder (Katzen), oder (cat), oder (cats))“.

Für detailliertere Informationen zu bestimmten Krankheitsbildern, Messverfahren oder Behandlungsmöglichkeiten wurden diese gesondert gesucht.

Beispiel

„neuropathic pain cat“

5 Ergebnis der Literatursuche

Zum Thema neuropathische Schmerzen in der Humanmedizin wurden 11 relevante Reviews gefunden. Zum Thema neuropathischen Schmerzen in der Veterinärmedizin ergab die Suche fünf relevante Reviews. Die Suche nach neuropathischen Schmerzen speziell bei der Katze ergab vier Ergebnisse, ein Review und drei Fallberichte.

Tabelle 2: Übersicht der Suchergebnisse

Spezies	Suchergebnisse	Puplikationsart	Verwendete Publikationen
Human	11	Review (11)	4
Veterinär	5	Review (5)	2
Katze	4	Review (1), Fallbericht (3)	4

In den folgenden Tabellen (Tabelle 3 – 5) werden gefundenen Arbeiten aufgelistet und deren Einschluss in diese Arbeit bzw. den Ausschluss aus dieser Arbeit dargestellt.

Tabelle 3: Übersicht gefundener und verwendeter Artikel aus der Humanmedizin

Summe aller gefundener Artikel aus dem Bereich der Humanmedizin	
BARON R, BINDER A, WASNER G. 2010: Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. <i>Lancet Neurol</i> 9(8): 807-19.	
BOUHASSIRA D. 2019: Neuropathic pain: Definition, assessment and epidemiology. <i>Rev Neurol (Paris)</i> 175(1-2): 16-25.	
COHEN SP, MAO J. 2014: Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications. <i>BMJ</i> 5;348: f7656.	
GIERTHMÜHLEN J, BARON R. 2016: Neuropathic Pain. <i>Semin Neurol</i> 36(5): 462-468.	
GILRON I, BARON R, JENSEN T. 2015: Neuropathic pain: principles of diagnosis and treatment. <i>Mayo Clin Proc.</i> 90(4): 532-45.	
MACONE A, OTIS JAD. 2018: Neuropathic Pain. <i>Semin Neurol</i> 38(6): 644-653.	
MEACHAM K, SHEPHARD A, MOHAPATRA DP, HAROUTOUNIAN S. 2017: Neuropathic Pain: Central vs. Peripheral Mechanisms. <i>Curr Pain Headache Rep:</i> 21(6): 28.	
O'CONNOR AB, DWORKIN RH. 2009: Treatment of neuropathic pain: an overview of recent guidelines. <i>Am. J Med</i> 122(10 Suppl): 22-32.	
SMITH E. 2018: Advances in understanding nociception and neuropathic pain. <i>Journal of Neurology</i> 265(2): 231-238.	
WATSON J, SANDRONI P. 2016: Central Neuropathic Pain Syndromes. <i>Mayo Clin Proc</i> 91(3): 372-385.	
ZILLIOX L. 2017: Neuropathic Pain. <i>Continuum (Minneap Minn)</i> 23(2): 512-532.	
Artikel, die aufgrund der in Tabelle 1 erwähnten Kriterien ausgeschlossen wurden	
BARON R, BINDER A, WASNER G. 2010: Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. <i>Lancet Neurol</i> 9(8): 807-19.	
BOUHASSIRA D. 2019: Neuropathic pain: Definition, assessment and epidemiology. <i>Rev Neurol (Paris)</i> 175(1-2): 16-25.	
COHEN SP, MAO J. 2014: Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications. <i>BMJ</i> 5;348: f7656.	
GIERTHMÜHLEN J, BARON R. 2016: Neuropathic Pain. <i>Semin Neurol</i> 36(5): 462-468.	
GILRON I, BARON R, JENSEN T. 2015: Neuropathic pain: principles of diagnosis and treatment. <i>Mayo Clin Proc.</i> 90(4): 532-45.	
MACONE A, OTIS JAD. 2018: Neuropathic Pain. <i>Semin Neurol</i> 38(6): 644-653.	
ZILLIOX L. 2017: Neuropathic Pain. <i>Continuum (Minneap Minn)</i> 23(2): 512-532.	
Volltext-Artikel, die in die Auswertung aufgenommen wurden	
MEACHAM K, SHEPHARD A, MOHAPATRA DP, HAROUTOUNIAN S. 2017: Neuropathic Pain: Central vs. Peripheral Mechanisms. <i>Curr Pain Headache Rep:</i> 21(6): 28.	
O'CONNOR AB, DWORKIN RH. 2009: Treatment of neuropathic pain: an overview of recent guidelines. <i>Am. J Med</i> 122(10 Suppl): 22-32.	
SMITH E. 2018: Advances in understanding nociception and neuropathic pain. <i>Journal of Neurology</i> 265(2): 231-238.	
WATSON J, SANDRONI P. 2016: Central Neuropathic Pain Syndromes. <i>Mayo Clin Proc</i> 91(3): 372-385.	

Tabelle 4: Übersicht gefundener und verwendeter Artikel aus der Veterinärmedizin

Summe aller gefundener Artikel aus dem Bereich der Veterinärmedizin	
GRUBB T. 2010: Chronic neuropathic pain in veterinary patients. Top Companion Anim Med 25(1): 45-52.	
HECHLER AC, MOORE SA. 2018: Understanding and Treating Chiari-like Malformation and Syringomyelia in Dogs. Topics in Companion An Med 33: 1-11.	
MATHEWS K. 2008: Neuropathic Pain in Dogs and Cats: If Only They Could Tell Us If They Hurt. Vet Clin Small Anim 38(6): 1365-1414.	
MOORE SA. 2016: Managing Neuropathic Pain in Dogs. Front Vet Sci 3: 12.	
RUSBRIDGE C, JEFFERY ND. 2008: Pathophysiology and treatment of neuropathic pain associated with syringomyelia. Vet J 175(2): 164-172.	
Artikel, die aufgrund der in Tabelle 1 erwähnten Kriterien ausgeschlossen wurden	
HECHLER AC, MOORE SA. 2018: Understanding and Treating Chiari-like Malformation and Syringomyelia in Dogs. Topics in Companion An Med 33: 1-11.	
MOORE SA. 2016: Managing Neuropathic Pain in Dogs. Front Vet Sci 3: 12.	
RUSBRIDGE C, JEFFERY ND. 2008: Pathophysiology and treatment of neuropathic pain associated with syringomyelia. Vet J 175(2): 164-172.	
Volltext-Artikel, die in die Auswertung aufgenommen wurden	
GRUBB T. 2010: Chronic neuropathic pain in veterinary patients. Top Companion Anim Med 25(1): 45-52.	
MATHEWS K. 2008: Neuropathic Pain in Dogs and Cats: If Only They Could Tell Us If They Hurt. Vet Clin Small Anim 38(6): 1365-1414.	

Tabelle 5: Übersicht gefundener und verwendeter Artikel zu neuropathischen Schmerzen bei der Katze

Summe aller gefundener Artikel zu neuropathischen Schmerzen bei der Katze	
EPSTEIN M. 2020: Feline Neuropathic Pain. Vet Clin Small Anim 50(4): 789-809.	
GOICH M, BASCUNAN A, FAUNDEZ P, VALDES A. 2019: Multimodal analgesia for treatment of allodynia and hyperalgesia after major trauma in a cat. Journal of Feline Medicine and Surgery Open Reports 5(1): 1-8.	
O'HAGAN BJ. 2006: Neuropathic pain in a cat post-amputation. Aust Vet J 84(3): 83-86.	
RUSBRIDGE C, HEATH S, GUNN-MOORE D, KNOWLER SP, JOHNSTON N, MCFADYEN AK. 2010: Feline orofacial pain syndrome (FOPS): a retrospective study of 113 cases. J feline Med Surg 12(6): 498-508.	
Volltext-Artikel, die in die Auswertung aufgenommen wurden	
EPSTEIN M. 2020: Feline Neuropathic Pain. Vet Clin Small Anim 50(4): 789-809.	
GOICH M, BASCUNAN A, FAUNDEZ P, VALDES A. 2019: Multimodal analgesia for treatment of allodynia and hyperalgesia after major trauma in a cat. Journal of Feline Medicine and Surgery Open Reports 5(1): 1-8.	
O'HAGAN BJ. 2006: Neuropathic pain in a cat post-amputation. Aust Vet J 84(3): 83-86.	
RUSBRIDGE C, HEATH S, GUNN-MOORE D, KNOWLER SP, JOHNSTON N, MCFADYEN AK. 2010: Feline orofacial pain syndrome (FOPS): a retrospective study of 113 cases. J feline Med Surg 12(6): 498-508.	

6 Literaturübersicht und Diskussion zu neuropathischen Schmerzen bei der Katze

Katzen sind in der tierärztlichen Praxis generell für ihr Pokerface bekannt und geben so schnell nichts von sich Preis. Daher bleiben manche Erkrankungen und vor allem Schmerzen für Besitzer, oder auch für den Tierarzt häufig verborgen. Katzen versuchen ihre Schmerzen so lange wie möglich zu verstecken und deutliche Symptome, wie z.B. Lahmheiten, treten erst mit zunehmenden Schweregrad der Erkrankung deutlicher zum Vorschein. Da Schmerzen aber immer – und vor allem, wenn sie chronisch werden – die Lebensqualität der Tiere deutlich einschränkt, ist es für den Tierarzt heutzutage sehr wichtig zu wissen, wie Schmerzen jeglicher Art erkannt werden können. Besonders schwierig wird es, chronische Schmerzen zu diagnostizieren. Viele chronische Schmerzzustände beginnen zunächst langsam, schleichend und werden mitunter dem Alter des Tieres zugerechnet. Veränderungen im Verhalten werden nur langsam immer ausgeprägter und auch Verbesserungen treten nur langsam ein, da die Tiere gelernt haben, gewisse Verhaltensmuster zu vermeiden und den damit verbundenen Schmerzen zu entgehen (Lascelles et al. 2019). Katzen können zudem nicht (wie Hunde) aufgefordert werden, bestimmte Aktivitäten durchzuführen und auch Spezies-spezifische Verhaltensmuster sind nur wenige bekannt (Lascelles et al. 2019). Zusätzlich sind Verhaltensänderungen von schmerzhaften Katzen oft sehr subtil und damit leicht zu übersehen (Steagall und Menteiro 2019). All diese Umstände machen es Tierärztinnen/-en – die die Tiere nur für eine sehr kurze Zeit in ungewohnter Umgebung sehen – sehr schwierig, chronische Schmerzen zu diagnostizieren (Lascelles et al. 2019). Neben chronischen Schmerzen ist das Vorkommen von neuropathischen Schmerzen bei Hunden und Katzen unbestritten und so leiden ca. 7% der Katzenpopulation an dieser Art Schmerzen (Muir et al. 2004).

Neuropathische Schmerzen im Allgemeinen wurden von der IASP 2008 wie folgt definiert: Neuropathische Schmerzen sind Schmerzen, die als direkte Folge einer Schädigung oder Läsion des somatosensorischen Systems auftreten (Finnerup et al. 2016; Treede 2008). Das heißt, anders als bei nozizeptiven Schmerzen werden neuropathische Schmerzen direkt im Nervensystem generiert und können auch bestehen bleiben, wenn keine Gewebsschädigung mehr vorliegt (Hatch 2018; Freynhagen und Baron 2006). Sie sind nicht das Ergebnis eines einzelnen pathophysiologischen Mechanismus, sondern das Resultat einer veränderten peripheren oder zentralen Signalverarbeitung. Daher unterteilt man neuropathische Schmerzen auch in periphere (vom peripheren Nervensystem ausgehend) und zentrale (vom zentralen Nervensystem ausgehend) neuropathische Schmerzen (Hatch 2018). In der Humanmedizin sind in der Regel Läsionen oder Erkrankungen im peripheren Nervensystem, und

seltener Erkrankungen oder Läsionen des Gehirns, des Hirnstammes oder des Rückenmarks, die Ursache für neuropathische Schmerzen (Watson und Sandroni 2016).

Für peripheren neuropathischen Schmerz gibt es vielfältige Ursachen. Es kann durch metabolische Entgleisungen, Toxine, Medikamente, Traumata, Kompressionen, Hypoxie, Entzündungen oder demyelinisierenden Prozessen der peripheren Nervenzellen, zu einer fehlerhaften Reizübertragung entlang eines Axons kommen (Meacham et al. 2017). Diese Veränderungen können durch genetische Prädispositionen zusätzlich verstärkt werden (Meacham et al. 2017).

Liegt die Ursache für den Schmerz hingegen im Zentralnervensystem, spricht man - wie bereits erwähnt - von zentralen neuropathischen Schmerzen (Watson und Sandroni, 2016). Es scheint, als ob vor allem Funktionsstörungen der spinothalamischen Nervenbahnen hauptverantwortlich für zentralen neuropathischen Schmerz sind. Allerdings leiden nicht alle Patienten mit Läsionen der spinothalamischen Nervenbahnen an neuropathischen Schmerzen. Daher werden bestimmte Co-Faktoren vermutet, die zusätzlich vorhanden sein müssen. Verschiedene humanmedizinische Studien deuten immer mehr darauf hin, dass nach einer Läsion verbleibende Axone der spinothalamischen Bahnen aufgrund der Denervation hypersensitiv werden (Andersen et al. 1995). Des Weiteren haben Studien gezeigt, dass es bei manchen zentralen Rückenmarksverletzungen zu inkompletten Läsionen der spinothalamischen Bahnen kommt, aber die thermosensitiven (mechanisch unsensiblen) Bahnen bestehen bleiben (Zeilig et al. 2012). In diesen verbleibenden thermosensitiven Afferenzen gibt es bestimmte Auslöser für Hypersensibilität: entweder direkt (eine Theorie besagt, dass verbliebene Mikroglia direkt die verbleibenden Neurone aktivieren), oder indirekt durch die fehlende neuronale Hemmung aufgrund der Unterbrechung der efferenten Bahnen im Rückenmark (Watson und Sandroni 2016). Speziell bei zentralen neuropathischen Schmerzen kann die Schmerzsymptomatik erst Monate oder Jahre nach der eigentlichen Verletzung des Nervensystems auftreten. Bei Rückenmarksverletzungen kann es zwischen drei Monaten und fünf Jahren dauern, bis schmerzhafte Zustände eintreten (Siddal et al. 2003). Auch muss bei zentralen neuropathischen Schmerzen nicht immer die ganze Region schmerzhaft sein, die von dem betroffenen Nerv innerviert wird.

So vielfältig wie die Ursachen neuropathischer Schmerzen sein können, so unterschiedlich beschreiben Patienten auch die Symptome. Oft werden neuropathisch bedingte Schmerzen als brennend, kribbelnd, stechend, zwickend oder auch mit vermehrtem Kältegefühl, nadelstichartigen, plötzlich einschießenden Schmerzen, oder Juckreiz beschreiben. Die Schmerzsymptomatik kann kontinuierlich oder plötzlich und ohne Warnung auftretend und durch mechanische Reize oder Temperaturveränderungen (oder eine Kombination von beiden) hervorgerufen werden. Je nach Lokalisation der Läsion im Nervensystem

können Schmerzen als tiefe oder oberflächliche Schmerzen empfunden werden, wobei die Schmerzhaftigkeit als mittel bis stark beschrieben wird und oft funktionelle Einschränkungen mit sich bringt. Zusätzlich weiß man aus der Humanmedizin, dass neuropathische Schmerzen – wie auch andere schmerzhaftige Erkrankungen – Stimmung und Schlafqualität negativ beeinflussen (Watson und Sandroni 2016). Sind die Veränderungen an den Nerven zu stark ausgeprägt, können neuropathische Schmerzen chronisch und später auch irreversibel werden (Schoffnegger et al. 2008).

Werden Nerven geschädigt, kann es aufgrund der inkompletten Reizleitung zu Taubheitsgefühl oder Unempfindlichkeit kommen. Übererregbarkeit und Spontanentladungen von Neuronen - ektopische Aktivität -, aber auch typische Symptome wie Allodynie (siehe Abb. 9) oder Hyperästhesie sind meist bedingt durch die Ausfälle schmerzhemmender Bahnen (Watson und Sandroni 2016; Schoffnegger et al. 2008).

All diese Symptome sind teilweise eher unspezifisch und können auch bei anderen muskuloskelettalen Schmerzsyndromen vorkommen (Watson und Sandroni 2016), daher müssen neuropathische Schmerzen von diesen diagnostisch differenziert werden. Auch müssen neuropathische Schmerzen – trotz teils ähnlicher Symptomatik - klar von einer zentralen Sensibilisierung bei chronischen Schmerzen abgegrenzt werden (Watson und Sandroni 2016).

Viele Studien zu neuropathischen Schmerzen basieren auf chirurgischen Modellen, in welchen Ratten der *Nervus ischiadicus* durchtrennt wird. Dies entspricht einer direkten Nervenverletzung und kann deshalb nicht für alle Krankheitsbilder des neuropathischen Schmerzes herangezogen werden. Zusätzlich gibt es Modelle, die einer menschlichen Symptomatik ähnlicher sind, wie zum Beispiel Neuropathien bedingt durch Diabetes mellitus oder nach einer Chemotherapie (Smith 2018). Trotzdem kann es schwierig sein, aus tierischen Modellen geeignete Rückschlüsse zu ziehen, da sich teilweise bei humanen Patienten keine klinische Besserung einstellt (wie z.B. bei Neurokinin-1-Rezeptor Antagonisten) oder auch starke Nebenwirkungen (wie z.B. Hyperthermie bei Vanilloid-Rezeptor-1-Antagonisten) auftreten (Mao 2012). Des Weiteren werden in den meisten tierischen Schmerzstudien Verhaltensweisen der Tiere beobachtet, um auf deren Schmerzen rückschließen zu können. Da Patienten mit neuropathischen Schmerzen aber oft über spontane Schmerzzustände klagen, kann dies auch ein Grund sein, warum neue Therapieansätze klinisch nur bedingt oder auch nicht funktionieren (Smith 2018).

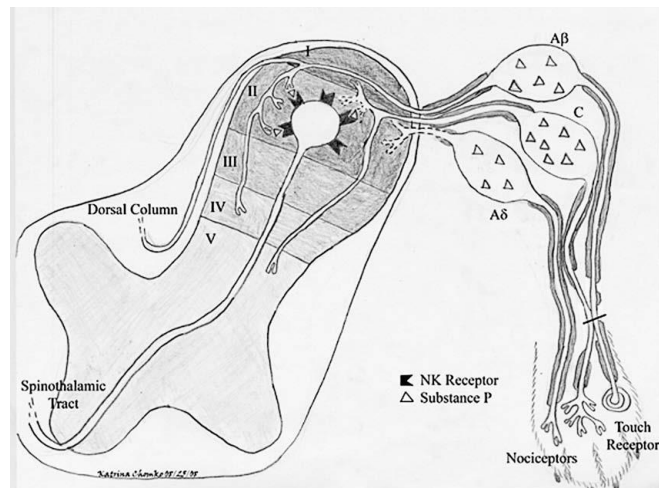


Abbildung 9: Mathews 2008: Beispiel einer Nervenverletzungsbedingten strukturellen und neurochemischen Reorganisation. Nach einer Nervenverletzung, kann selbst die Übertragung eines normalen harmlosen „Berührungsreizes“, als schmerzhaft (Allodynie) interpretiert werden. Normalerweise werden durch eine Berührung Aβ-Fasern aktiviert, die ihr Signal direkt in das Rückenmark weiterleiten, durch eine Nervenverletzung kann es zu einer Kopplung der Aβ-Fasern an C-Fasern kommen, so dass nicht nur der Berührungsreiz, sondern auch ein Schmerzsignal an das Rückenmark weitergeleitet.

Obwohl die Unterscheidung zwischen nozizeptiven und neuropathischen Schmerzen auf dem Blatt Papier sehr eindeutig ist, sind klinisch die Überschneidungen zwischen den Schmerzen beider Kategorien recht häufig und treten dann als „mixed pain“ in Erscheinung (Zieglängsberger et al. 2011). Daher wurde in der Humanmedizin ein Flussdiagramm erstellt, um das Erkennen und Diagnostizieren von neuropathischen Schmerzen zu erleichtern (siehe Abb. 10).

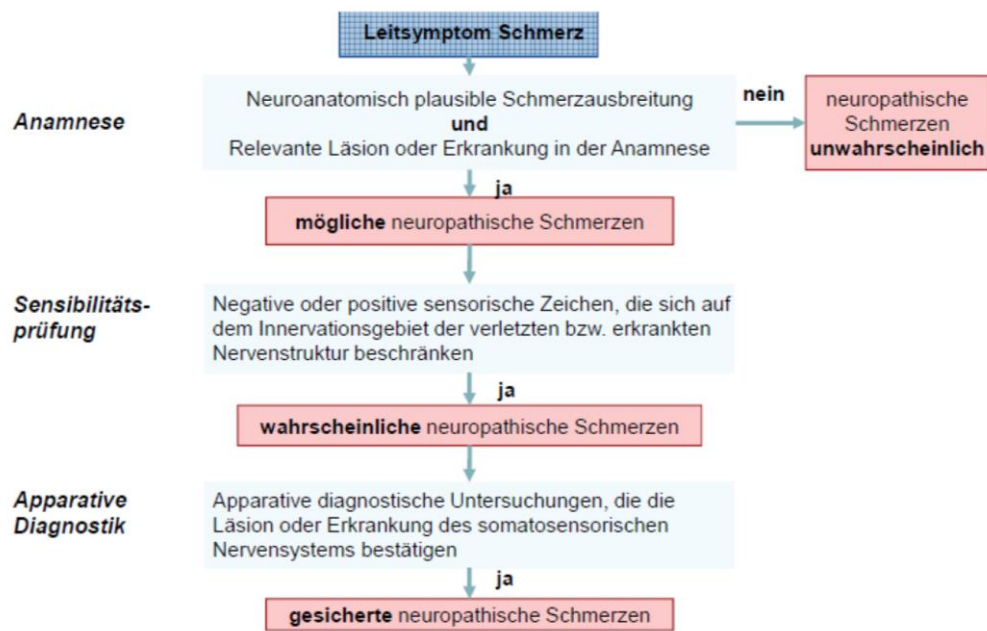


Abbildung 10: Finnerup et al. 2016: Flussdiagramm zur Abklärung neuropathischer Schmerzen

Laut Hayes et al. 2002 sind neuropathische Schmerzen bei humanen Patienten auch dann wahrscheinlich, wenn 5 der nachfolgenden 8 aufgelisteten Symptome zutreffend sind:

1. Nervenverletzung ist Teil der Krankheitsgeschichte
2. Schmerzen in einem Areal mit fehlender Sensorik (auch zusätzlich um diese Region herum möglich)
3. Schmerzen mit fehlendem Gewebsdefekt
4. Brennende, pulsierende, einschießende oder stechende Schmerz
5. Anfallsartiger oder spontaner Schmerz
6. Sensibilitätsstörung, die zu einer Missempfindung (Überempfindlichkeit) normaler Reize führt
7. Allodynie, sekundäre Hyperästhesie
8. Autonome Eigenschaften

Diese Punkte können zum Teil auch auf unsere vierbeinigen Patienten umgelegt werden. Zusätzlich dazu sind Defizite in Bewegung und Sensorik (Lähmungserscheinungen, eingeschränkte Beweglichkeit), wie auch ein unerwartet hohes Ausmaß bzw. unerwartet langes Vorhandensein von Schmerzen nach einer Operation oder einem Trauma gute Hinweise auf neuropathische Schmerzen in tierischen Patienten (Mathews 2008). Des Weiteren wird beschrieben, dass Tiere, die an neuropathischen Schmerzen leiden, oft abgeschlagen sind und matt erscheinen (Mathews 2008).

Bei Katzen können laut Epstein 2020 die nachfolgend aufgelisteten Symptome Hinweise auf das Vorhandensein von neuropathischen Schmerzen bei der Katze geben:

- Verminderte Putzaktivität
- Intensives Putzen/Lecken/Nagen bis hin zur Automutilation an bestimmten Körperregionen aufgrund von Hyperalgesie oder Allodynie
- Abweisendes, zurückgezogenes Verhalten
- Weniger Interaktionen mit dem Besitzer
- Streicheln, Aufheben, Fixieren wird weniger/nicht mehr toleriert
- Anorexie bei neuropathischen Schmerzen in der Maulhöhle
- Zucken der Haut am Rücken
- Aufspringen/Erschrecken ohne erkennbaren Auslöser

Zu den häufigsten Ursachen neuropathischer Schmerzen bei der Katze zählen laut Mathews 2008 und Epstein 2020:

- Korrektur von Inguinalhernien
- Beckenbrüche
- Einklemmung von Nervengewebe
- Amputationen
- Lumbosakrale Läsionen (Cauda Equina)
- Rückenmarksverletzungen
- Diabetische Neuropathie
- Fibroartilaginöse Embolie
- Feline interstitielle Zystitis
- Maligne periphere Nervenscheidentumore
- Felines orofaziales Schmerzsyndrom
- Felines Hyperästhesie-Syndrom
- Felines Herpesvirus1
- Persistierende Schmerzen nach operativen Eingriffen
- Andere Ursachen

Korrektur von Inguinalhernien

In der Veterinärmedizin kommt es immer wieder vor, dass Inguinalhernien operativ korrigiert werden müssen (Mathews, 2008). In einem Fallbericht wird von einer Katze berichtet, die nach der missglückten Korrektur einer Inguinalhernie deutlich schmerzhafter, als zu erwarten, war. Sie wurde erneut operiert und nach der Operation multimodal analgetisch abgedeckt, worauf sich die Schmerzen deutlich verringerten. Die Autoren vermuten, dass die Gründe für die extreme Schmerzhaftigkeit der Katze periphere Nervenverletzungen, das massive Trauma, die schlechte analgetische Abdeckung nach der ersten Operation, der chirurgische Eingriff per se oder auch Stress sein könnten (Goich et al. 2019).

Beckenbrüche

Da in der Humanmedizin viele Patienten über chronische Schmerzen nach der chirurgischen Versorgung eines Beckenbruchs klagen, kann man davon ausgehen, dass auch unsere tierischen Patienten nach solchen Eingriffen davon betroffen sind (Meyhoff et al. 2006). Hat ein Tier nach einem solchen Eingriff Probleme mit der Motorik, können semiobjektive sensorische Tests oder Elektrodiagnostik eingesetzt werden, um eine neuropathische Schmerzkomponente identifizieren zu können. Bei Beckenbrüchen können sowohl der *Nervus femoralis* als auch die *Cauda equina* verletzt werden (Mathews, 2008).

Einklemmung von Nervengewebe:

Durch Operationen, wie die Korrektur einer Perinealhernie, oder durch Traumata im Becken-, oder Sakralbereich kann eine Einklemmung des *Nervus Pudendus* verursacht werden. An den Gliedmaßen wird Nervengewebe meist als Komplikation durch die chirurgische Versorgung von Frakturen eingeklemmt. Wie schon bei der Korrektur von Inguinalhernien erwähnt, kann es während der Operation zu Verletzungen oder postoperativ (OP) durch das Übergreifen von Narbengewebe auf das Nervengewebe zu Einengungen und Läsionen kommen (Mathews, 2008). Bei tierischen Patienten wird eine Einklemmung des *Nervus Pudendus* vermutet, wenn Patienten schmerzhaft bei rektaler oder vaginaler Untersuchung reagieren, das Anheben des Schwanzes schmerzhaft ist oder, wenn einfaches Sitzen Schmerzen verursacht (Poponey et al. 2007).

Amputation

Phantomschmerzen können beim Menschen wie auch bei tierischen Patienten vorkommen; wobei sie nur selten bei Tieren beschrieben sind (O'Hagan, 2006). Phantomschmerzen zu therapieren, scheint schwierig zu sein, da Substanzen, die bei anderen Ursachen für neuropathische Schmerzen erfolgreich angewendet werden, bei Phantomschmerzen teilweise nicht zuverlässig wirken (Nikolajsen und Jensen 2000). Zusätzlich zu den Symptomen, die bei einer Einklemmung von Nervengewebe zu beobachten

sind, zeigen Patienten mit Phantomschmerzen oft Hyperästhesie, vermehrtes Schlecken bis hin zu Automutilation am Amputationsstumpf. Zeitweise wird dies begleitet von plötzlichen, durch nichts provozierte Lautäußerungen oder plötzliches Aufspringen. Hier liegt die Vermutung nahe, dass es sich dabei um plötzlich einschießende, stechende Schmerzen handelt, wie sie typisch für neuropathische Schmerzen sind (Mathews, 2008; Gaynor, 2005). Auch bei Katzen, denen die Krallen entfernt wurden (*Onychektomie*), und die Monate oder Jahre später noch Lahmheiten zeigen, werden neuropathische Schmerzen vermutet (Gaynor, 2005). In einem Fallbericht zeichneten sich Phantomschmerzen bei einer Katze dadurch aus, dass sie immer wieder ihren Amputationsstumpf schüttelte, bis sie kaum noch gehen konnte. Begonnen hat dieses Verhalten 38 Tage nach der Amputation und wurde immer ausgeprägter. Zum Therapieerfolg führte schließlich eine Dauertropfinfusion mit Morphin, Lidocain und Ketamin über 36 Stunden und danach Buprenorphin (für 4 Tage) und Amitriptylin (für insgesamt 22 Tage) (O'Hagan, 2006).

Lumbosakrale Läsionen (Cauda Equina)

Die häufigste Ursache von lumbosakralen Läsionen ist das Cauda-Equina-Syndrom, das einer degenerativen, lumbosakralen Stenose entspricht (Mathews, 2008). Katzen mit lumbosakralen Stenosen zeigen typische Symptome wie: Hyperästhesie beim Anheben des Schwanzes oder Palpation der Lumbosakralregion, Paresen der Hinterhand, Bewegungsunlust, Harninkontinenz oder Verstopfung (Obstipation), aber auch Verlust der Stubenreinheit (Harris und Dupha, 2008).

Rückenmarksverletzungen

Rückenmarksverletzungen können durch Traumata, Ischämien, Blutungen oder Kompressionen (z.B. Bandscheibenvorfall) verursacht werden (Mathews, 2008). Bandscheibenvorfälle kommen bei Katzen nur selten vor, wobei zervikale und thorakolumbare Bandscheibenvorfälle beschrieben sind und bei Letzteren eine Rasse-Prädisposition bei Perserkatzen und British-Kurzhaar-Katzen möglich erscheint (De Decker et al. 2017). Bei der neurologischen Untersuchung sind Bandscheibenvorfälle bei Hunden und Katzen fast immer schmerzhaft und somit ist es wichtig, eine Therapieform zu wählen, die akuten Schmerz lindert und chronische Schmerzen vermeidet. Therapiert werden können Bandscheibenvorfälle entweder konservativ mit Kortikosteroiden, Muskelrelaxantien und Käfigruhe oder chirurgisch (Mathews, 2008; Choi, 2009). Sind die Tiere nach chirurgischer Entfernung des vorgefallenen Bandscheibenmaterials immer noch schmerzhaft, kann dies an einem weiteren Bandscheibenvorfall, Narbenbildung an der Operationsstelle, Hyperästhesie aufgrund der Manipulation während der Operation, Einblutungen oder nicht vollständig entferntem Bandscheibenmaterial liegen (Mathews, 2008).

Diabetische Neuropathie

Humane Diabetes-Patienten beschreiben diabetische Schmerzen, als würden sie auf Glasscherben oder Stacheldraht gehen, oder als spontanes Kitzeln oder Jucken ohne vorhergegangenen Reiz. Ähnliche Empfindungen können auch an den Händen bemerkt werden (Epstein 2020). Bei Katzen war eine plantigrade Fußung der Hintergliedmaßen bisher ein klassisches Symptom für eine Diabetes-Neuropathie (Epstein, 2020). Neuere Studien beschreiben aber, dass Diabetes mellitus bei der Katze auch Veränderungen an sensorischen Nerven auslöst (Mizisin 2002; Mizisin 2007; Estrella 2008). Dies könnte eine mögliche Erklärung sein, warum sich „zuckerkrank“ Katzen oft nicht mehr so gerne streicheln lassen, an den Pfoten berührt werden wollen, oder sich mehr und mehr gegen ihre Insulininjektionen wehren (Mathews 2008; Epstein 2020). Generell werden Schmerzen, die durch eine Diabetes-Neuropathie entstehen, häufiger bei Katzen als bei Hunden beobachtet (Mathews 2008).

Fibrokartilaginöse Embolie

Bei der fibrokartilaginösen Embolie handelt es sich um einen akuten Infarkt des Rückenmarks, der von einem Embolus in den Blutgefäßen, die das Rückenmark versorgen, ausgelöst wird. Das Material des Embolus entspricht dem des *Nucleus pulposus* der Bandscheibe (Cauzinille 2000). Diese Erkrankung tritt meist während einer Aktivität oder Bewegung auf, ist akut schmerzhaft, wobei der Schmerz in den meisten Fällen bald wieder nachlässt. Zusätzlich zeigen Patienten - abhängig von Lokalisation und Größe des Embolus - neurologische Ausfälle (Mathews 2008). Meist betrifft diese Erkrankung große Hunderassen, sie wird aber auch in kleineren Hunderassen und bei Katzen beschrieben (De Risio 2015).

Feline interstitielle Zystitis

Studien über Katzen mit interstitieller Zystitis haben Veränderungen in der Blase, den sensorischen Neuronen, dem zentralen Nervensystem und efferenten Neuronen gezeigt (Buffington et al. 1999). Betroffene Katzen zeigen eine verringerte Glycosaminoglycan Exkretion, was zu einem verminderten Schutz des Blasenepithels führt. Dadurch werden Nervenenden in der Blasenwand vermehrt gereizt und neurogene Entzündungen begünstigt (Mathews 2008).

Maligne periphere Nervenscheidentumore

Diese Art von Tumoren wurde früher als Schwannom, oder auch als Neurofibrom bezeichnet. Auch diese Tumore können ursächlich für chronische, neurogen bedingte Lahmheiten sein (Mathews 2008).

Felines Orofaziales Schmerzsyndrom

Betroffene Katzen zeigen vermehrtes Schlecken, putzen des Mauls mit einer Pfote, Pfauchen/Brummen während des Fressens, Trinkens oder Putzens, aber auch Anorexie (Rusbridge et al. 2010). Ursachen können durchstoßende Zähne oder auch pathologische Veränderungen wie Feline odontoklastische resorptive Läsionen (FORL), parodontale Erkrankungen, lymphoplasmazelluläre Gingivitis/Stomatitis oder auch Schmerzen nach Zahnextraktionen sein (Muir et al. 2004).

Felines Hyperästhesie-Syndrom

Das Feline Hyperästhesie-Syndrom ist durch Zucken der Haut im Bereich der Lendenwirbelsäule gekennzeichnet. Oft lecken sich betroffene Katzen in diesen Bereichen oder reagieren vermehrt auf Berührung oder Manipulation dieser Körperbereiche (Ciribassi 2009). Als Ursachen werden idiopathische fokale Epilepsie, primäre neuropathische Schmerzen oder auch infektiöse Ursachen, wie zum Beispiel Toxoplasmose beschrieben (Amengual et al. 2019).

Felines Herpesvirus 1

Postherpetische Neuralgie ist beim Menschen weit verbreitet. Herpesviren befallen und zerstören periphere Nervenenden. Durch Virusaktivierung entstehen schmerzhafte Läsionen in der Haut, die meist im Gesicht, Hals-, Nacken-, oder Rückenbereich auftreten. Auch Katzen werden von Herpesviren (Felines Herpesvirus 1) befallen und diese Hautläsionen können leicht mit miliarer Dermatitis, Eosinophilen Granulom-Komplex, Dermatophytose oder Plattenepithelkarzinomen verwechselt werden (Epstein 2020).

Persistierende Schmerzen nach Operativen Eingriffen

Persistierender Schmerz nach Operationen ist ein weit verbreitetes Problem in der Humanmedizin (Richebé et al. 2018). Veterinärmedizinische Daten sind nicht vorhanden, allerdings könnte dies ein signifikantes, bisher nicht wahrgenommenes, klinisches Problem darstellen (Epstein 2020).

Andere Ursachen

Auch andere Ursachen wie Vaskulitiden im Bereich der Meningen und des Rückenmarks, oder Infektionen oder Neoplasien des Zentralnervensystems können neuropathischen Schmerz verursachen (Mathews 2008; Epstein 2020).

7 Diagnose neuropathischer Schmerz bei der Katze

Die Diagnosefindung gestaltet sich bei neuropathischen Schmerzen bei der Katze schwierig. Nachfolgend werden verschiedene Testverfahren beschrieben, die neben einer ausführlichen Anamnese und klinischen Untersuchung hilfreich bei der Diagnosefindung sein können.

Skalen zur Schmerzevaluierung

Schmerzskalen sollten im Allgemeinen nur dann angewendet werden, wenn sie ausreichend validiert wurden. Durch die Validierung soll sichergestellt werden, dass die Schmerzskala das misst (Schmerzen), wofür sie eingesetzt wird, die Ergebnisse reproduzierbar sind, und außerdem Veränderungen (Schmerzen nehmen ab/zu) aufzeigen können. Erst dann kann eine Schmerzskala sinnvoll eingesetzt werden (Steagall und Menteiro, 2019). Generell sollten Schmerzskalen praktisch, anwenderfreundlich, einfach durchzuführen und unabhängig davon sein, wer sie anwendet (Pfleger, Tierarzt, Student, ect.) (Steagall und Menteiro, 2019). Die meisten Schmerzskalen sind gut geeignet, um Schmerzen über längere Zeit zu monitoren und die unzureichende Anwendung von Analgetika aufzuzeigen (Steagall und Menteiro, 2019).

Visuelle Analogskala (VAS) und Numerische Rating-Skala (NRS)

Die visuelle Analogskala (VAS) ist eine einfach eindimensionale Schmerzskala, die analgetische Effekte verschiedener Therapien und Änderungen in der Schmerzintensität eines Patienten evaluieren soll (Reed und Van Nostran 2014). Laut verschiedenen Studien (Collins et al. 1997; Hjermstad et al. 2011) ist die 100mm VAS die am meiste verwendete Schmerzskala in der Humanmedizin. Bei dieser Skala beschreibt der Patient selbst seine Schmerzintensität. Obwohl die Anwendung dieser Skala simpel ist, haben Studien (Williamson und Hoggart 2005) gezeigt, dass die Auswertung keinesfalls einfach ist: Der Kontext der jeweiligen Situation verlangt nach unterschiedlichen Maßnahmen. Starke Schmerzen nach traumatischen Verletzungen werden anders beurteilt, als starke chronische Schmerzen. Zusätzlich werden gleiche Schmerz-Scorings unterschiedlich bewertet, je nach Spezialisierung der auswertenden Person oder auch des Patienten selbst (Hodgins 2002). Die numerische Rating-Skala (NRS) ist der VAS sehr ähnlich, auch hier muss der Patient seine Schmerzintensität einer Zahl (meist von 0 – 10) zuordnen (Williamson und Hoggart 2005). Aufgrund der Ähnlichkeit zur VAS entstehen auch hier ähnliche Vorteile und Nachteile für ihre Anwendung zur Schmerzevaluierung bei Katzen.

Anders als die VAS und NRS sind moderne Schmerzskalen aus verschiedenen physiologischen und ethologischen Parametern zusammengesetzt. Derzeit gibt es zwei validierte multidimensionale Schmerzskalen zur Evaluierung akuter Schmerzen bei der Katze:

- UNESP-Botucatu multidimensionale zusammengesetzte Schmerzskala
- Zusammengesetzte Glasgow Schmerzskala für die Katze

UNESP-Botucatu multidimensionale zusammengesetzte Schmerzskala

Diese Schmerzskala wurde in englischer Sprache validiert und ist ein verlässlicher Fragebogen, um akute Schmerzen in Katzen nach Ovariohysterektomie zu beurteilen. In einer Studie von Brondani et al. 2013 wurde die Schmerzevaluierung anhand der Skala sowohl von Anästhesisten/Anästhesistinnen, als auch Tierärzthelfern/Tierärzthelferinnen durchgeführt. Die Fragen dieser Schmerzskala beziehen sich auf das Verhalten der Katze, Reaktionen auf Berührungen mit der untersuchenden Person, Körperhaltung, Aktivität, arterieller Blutdruck und Appetit der Katze. Bei jeder Frage gibt es mehrere Antwortmöglichkeiten, für die unterschiedlich viele Punkte vergeben werden. Insgesamt können 30 Punkte erreicht werden, wobei der Cut-off für analgetische Intervention bei 8 Punkten liegt. Das heißt, es wird empfohlen, bei einem Ergebnis von 8 – 30 Punkten weitere Analgetika einzusetzen (Brondani et al. 2013).

Zusammengesetzte Glasgow Schmerzskala für die Katze

Bei der zusammengesetzten Glasgow Schmerzskala für die Katze werden spontanes und provoziertes Verhalten des Tieres, Mensch-Tier Interaktionen, und auch klinische Beobachtungen beurteilt. Zusätzlich wird mit einfachen Abbildungen das Gesicht der Katze näher betrachtet. Dabei wird die Stellung der Ohren (angelegte Ohren können ein Zeichen für Schmerzen sein) und die Form der Schnauze (angespannte Schnauze spricht für Schmerzen) beurteilt. Wie auch bei der UNESP-Botucatu Schmerzskala werden für jede Antwort verschieden viele Punkte verteilt und zum Schluss addiert. Erhält man mehr als 5, wird empfohlen, zu intervenieren und zusätzliche Analgetika zu verabreichen. Diese Schmerzskala wurde für verschiedene Ursachen von Schmerzen validiert und kann von Beobachtern unterschiedlichen Erfahrungslevels durchgeführt werden (Reid 2017).

Zur Beurteilung von chronischen Schmerzen, vor allem in Hinblick auf Osteoarthritis, stehen bei der Katze derzeit zwei Schmerzfragebögen zur Verfügung (Feline muskuloskelettaler Schmerzindex

(FMPI), Montreal-Instrument zum Testen auf Osteoarthrose bei Katzen für Veterinärmediziner (MI-CAT(V)).

Feline muskuloskelettaler Schmerzindex (FMPI)

Der feline muskuloskelettale Schmerzindex ist ein weiterer Fragebogen, der sich speziell mit Schmerzen, die durch degenerative Gelenkserkrankungen ausgelöst werden, beschäftigt. Er besteht aus 21 Fragen, die Aktivität, Schmerzintensität und allgemeine Lebensqualität abfragen (Benito et al. 2013). In einer randomisierten, doppelt verblindeten, Placebo-kontrollierten Studie konnte der FMPI keinen Unterschied zwischen der Behandlung mit Meloxicam und einem Placebo-Präparat aufzeigen (Benito et al. 2013).

Montreal Instrument for Cat Arthritis Testing for use by veterinarian (MI-CAT (V))

Beim Montreal-Instrument zum Testen auf Osteoarthrose bei Katzen für Veterinärmediziner werden zwei Phasen unterschieden: Bei Phase eins wird die Katze aus etwas Entfernung beobachtet und vor allem auf Interaktives Verhalten mit dem Beobachter, Erkundungsverhalten im Untersuchungsraum, Körperhaltung und Gangbild geachtet. In Phase zwei wird die Katze klinisch untersucht, wobei der Body-Condition-Score und der Zustand von Fell und Krallen beurteilt und Gelenkspalpationen durchgeführt werden. Dabei wird auf Bewegungsumfang, Krepitus oder verdickte Gelenke geachtet. Zusätzlich werden Muskelatrophie und die Reaktion der Katze auf Palpation der einzelnen Gelenke berücksichtigt (Klinck et al. 2015). In einer Studie (Klinck et al. 2018) konnte gezeigt werden, dass das Montreal Instrument zwar Osteoarthritis-bedingte Schmerzen bei Katzen erkennen kann, jedoch konnten keine Veränderungen im Verhalten der Katzen nach dem Start einer analgetischen Therapie aufgezeigt werden. Für die Zukunft kommentierten die Autoren, dass weitere Versuche notwendig sind, um die Durchführbarkeit in der Praxis zu verbessern und auch um den Therapieerfolg einer analgetischen Therapie feststellen zu können.

Da neuropathische Schmerzen häufig mit chronischen Schmerzen gemeinsam auftreten, ist es laut Epstein 2015 zumindest beim Hund möglich, mittels chronischer Schmerzskaalen (auch wenn diese nicht zur Anwendung bei neuropathischen Schmerzen validiert sind) gemeinsam mit dem Besitzer/der Besitzerin, die Schmerzen, Verhaltensänderungen und den Therapieerfolg zu evaluieren und gegebenenfalls bedarfsmäßig anzupassen. Allerdings ist es fraglich, ob dies chronischen Schmerzskaalen

für die Katze, wenn sie noch nicht einmal den Therapieerfolg der Schmerzmedikation aufzeigen können, tatsächlich auch bei zur Evaluierung chronischer oder neuropathischer Schmerzen hilfreich sind.

In der Humanmedizin werden zusätzlich semiobjektive sensorische Tests herangezogen, um vor allem Areale neuropathischer Schmerzen ausfindig zu machen und so die Diagnosefindung zu erleichtern (Epstein 2020; Mathews 2008):

Tests auf Allodynie:

- Leichter manueller Druck auf die Hautoberfläche (verursacht stumpfen, brennenden Schmerz in der betroffenen Region; in nicht betroffenen Regionen ist der Druck nicht schmerzhaft)
- Leichter Stich mit angespitztem Holzstab oder versteifter Haarpinsel (scharfer, oberflächlicher Schmerz in betroffenen Arealen; ist in nicht betroffenen Regionen nicht schmerzhaft)
- Mit einem Pinsel, Gaze oder Wattestäbchen über die Haut streichen (scharfer, brennender Schmerz in der betroffenen Region; ist in nicht betroffenen Regionen nicht schmerzhaft)
- Leichter manueller Druck auf Gelenke (tiefer Schmerz in den Gelenken betroffener Regionen, ist in nicht betroffenen Regionen nicht schmerzhaft)
- Kälte (Hautkontakt mit Objekten mit 20°C verursacht Schmerzen oder brennende Schmerzen in betroffenen Arealen; ist in nicht betroffenen Regionen nicht schmerzhaft)
- Wärme (Hautkontakt mit Objekten mit 40°C verursacht in betroffenen Arealen Schmerzen oder brennende Schmerzen; ist in nicht betroffenen Regionen nicht schmerzhaft)

Tests zur Messung von Hyperästhesie:

- Stich an der Hautoberfläche mit einer Sicherheitsnadel (scharfer, oberflächlicher Schmerz in betroffenen Arealen, im Vergleich zu nicht betroffenen Arealen deutlich stärker ausgeprägte Schmerzreaktion)
- Kälte (erhöhte Schmerzreaktion bei Hautkontakt zu kalten Objekten, wie Aceton oder kaltem Metall, betroffener Areale im Vergleich zu nicht betroffenen Arealen)
- Hitze (Hautkontakt mit Objekten mit 46°C verursacht in betroffenen Arealen brennende Schmerzen)

Eine weitere Möglichkeit in der Humanmedizin neuropathische Schmerzen zu diagnostizieren, ist neben dem Ausfüllen eines validierten Selbsteinschätzungsfragebogens, die Durchführung einer quantitativen sensorischen Testung (Epstein 2020).

Quantitative sensorische Testung

Bei der quantitativen sensorischen Testung (QST) werden Testgeräte, die mechanische Reize, wie Druck, Berührung oder Vibrieren und Temperaturreize wie „warm“ oder „kalt“ nachahmen, verwendet, um die individuelle „Schmerzschwelle“ eines Patienten zu ermitteln. Außerdem wird auch die Zeit gemessen, die es nach Zufügen eines schmerzhaften Reizes an einer peripheren Stelle braucht, bis eine Reaktion ausgelöst wird (Lascelles et al. 2019). Es ist bekannt, dass es bei einer zentralen Sensibilisierung durch chronischen Schmerz in der Regel zur erhöhten oder erleichterten Schmerzleitung kommt. Dadurch werden Reaktionen bereits nach einer verkürzten Zeit (im Vergleich zu nicht-sensitivierten Nervengewebe) oder bei einer niedrigeren Reizschwelle ausgelöst (Lascelles et al. 2019). Entsprechend der Methodik des Deutschen Forschungsbundes Neuropathischer Schmerzen (DFNS) verschiedene thermische, mechanische, sensorische und nozizeptive Parameter kombiniert angewendet, um ein umfassendes Bild der somatosensorischen Funktion des Nervensystems in verschiedenen Körperarealen zu erhalten (Rolke et al. 2006), z.B. werden durch die Applikation thermischer Reize die Funktion der dünn myelinisierten A δ -Fasern, der nicht myelinisierten C-Fasern und deren zentrale Bahnen (Tractus spinothalamicus) getestet. Die Funktion der dick myelinisierten A β -Fasern und der Hinterstränge können hingegen mittels punktförmiger oder streichender Berührungen oder auch durch Vibration evaluiert werden. In der Humanmedizin gilt die QST als objektives Messverfahren, da der Endpunkt eines QST-Tests in der Veterinärmedizin aber eine subjektive Beurteilung der Reaktion durch den Ermittler ist, sollte sie nur als semi-objektiv erachtet werden. Auch misst man mittels der QST keine Schmerzen, sondern die somatosensorische Funktion des Nervensystems und komplexe Veränderungen des sensorischen Systems, die durch schmerzhafte Zustände verursacht werden (Lascelles et al. 2019). Allerdings ist die QST vor allem auch für die Detektion der für neuropathische Schmerzen typischen Überempfindlichkeitsreaktionen wie Allodynie oder Hitze- und Kältehyperästhesie geeignet, wobei die Sensitivität deutlich variieren kann; so ist sie bei Nadelreizen in der Regel hoch, bei der Kältereizen eher niedriger (Mücke et al. 2014).

Die QST kann in der Humanmedizin auch anhand der Messresultate ein Ansprechen des Patienten auf Analgetika aufzeigen; bei Hunden scheint dies leider nicht der Fall zu sein (Hunt et al. 2019). Zudem gibt es in der Veterinärmedizin derzeit auch keine einheitliche Messmethodik, jede bis dato durchgeführte Studie variiert unter anderem in den untersuchten Körperstellen, Testreihenfolge, und angewendeten Testinstrumenten (Coleman et al. 2014; Harris et al. 2015; Knazovicky et al. 2017; Sanchis-Mora et al. 2017). Dadurch sind diese Studien nicht vergleichbar und es ist auch fraglich wie vertrauenswürdig diese Studienergebnisse dann sind.

Nachfolgend sind noch weitere Möglichkeiten der Schmerzevaluierung bei der Katze aufgelistet. Keine dieser Methoden ist bis dato für den Einsatz bei neuropathischen Schmerzen validiert, könnten aber in Zukunft möglicherweise ihren Einsatz finden.

„Katzenschmerzgesicht“ - Feline Grimace Scale (FGS)

Wie auch bei anderen Tierarten können akute Schmerzen am Gesicht der Katze erkannt werden. Beim „Katzenschmerzgesicht“ werden die Ohrposition, Augenöffnung, Anspannung der Schnauze, Haltung der Schnurrhaare und Kopfhaltung im Vergleich zum Körper beurteilt. Für jeden dieser fünf Bereiche werden 0 (Anzeichen für Schmerz nicht vorhanden) bis 2 (Anzeichen für Schmerz deutlich vorhanden) Punkte vergeben. Die Punkte werden addiert und deren Summe durch Zehn dividiert. Somit erhält man Ergebnisse zwischen Null und Eins. Als Cut-Off für analgetische Intervention wurden Ergebnisse $> 0,39$ festgelegt (Evangelista et al. 2019). Mithilfe des „Katzenschmerzgesichtes“ können akute Schmerzen bei Katzen detektiert und ein Erfolg nach Start einer analgetischen Therapie aufgezeigt werden (Evangelista et al. 2019). Aus der Humanmedizin ist bekannt, dass die Beziehung zwischen Gesichtsausdruck und chronischen Schmerzen schwächer ausgeprägt ist als bei akuten Schmerzen (Labus et al. 2003). Ob dies auch auf für Katzen zutrifft, wurde bis dato in keiner wissenschaftlichen Studie erarbeitet.

Nozizeptiver Rückzugsreflex

Nozizeptive Rückzugsreflexe werden gemessen, indem man die elektromyographische Antwort auf elektrische Stimulation eines peripheren Nervs bestimmt. In der Humanmedizin gibt es bereits einen Zusammenhang zwischen dem Reizpotential, das benötigt wird, um einen nozizeptiven Rückzugsreflex auszulösen und dem subjektiven Schmerzempfinden der Patienten. Da bei chronischen Schmerzzuständen die Reizschwelle herabgesetzt ist, kann dieser Test Schmerzen messen, die ohne offensichtliche Gewebsverletzungen vorhanden sind (Banic et al. 2004). Dies macht den Nozizeptiven Rückzugsreflex zu einer interessanten Messmethode für Schmerzmessungen in der Zukunft. In der Veterinärmedizin muss die optimale Messmethode erst definiert werden, erste Studien bei Hunden (Hunt et al. 2016; Hunt et al. 2018) erscheinen aber vielversprechend (Lascelles et al. 2019).

Anwendung von Aktivitätsmonitoren

Das objektive Messen von Aktivität scheint eine gute Option zu sein, um Veränderungen sowohl positiver als auch negativer Art, nach Therapiebeginn feststellen zu können. Trotz dessen, dass einige Anbieter am Markt sind, sind nur wenige (in sehr unterschiedlichem Ausmaß, und meist nur für Hunde)

validiert (Lascelles et al. 2019). Gerade bei Katzen ist es allerdings schwierig, chronische Schmerzen mit Aktivitätsmonitoren zu erfassen. Osteoarthrose-bedingte Schmerzen zeigen sich bei Katzen meist nicht durch Lahmheiten, sondern durch weniger Springen bzw. weniger hohe Sprünge (Clarke und Bennett, 2006). Dies mit einem Aktivitätsmonitor zu erfassen, ist allerdings schwierig. Sprünge sind nur sehr kurz andauernde Bewegungen, daher müssten die Daten sehr hochfrequent gesammelt werden oder Sprünge als spezielles Bewegungsmuster vom Aktivitätsmonitor erkannt werden (Lascelles et al. 2019). Eine neue Studie von Yamazaki et al beschreibt die Verwendung eines Aktivitätsmonitors (Plus Cycle®), der speziell für Katzen mit chronischen Schmerzen (bedingt durch Osteoarthrose) entwickelt wurde. Dieser Monitor setzt sich aus einem Beschleunigungssensor und einem Luftdrucksensor (der über Luftdruckveränderungen Sprünge erkennen soll) zusammen und kann objektiv Aktivität und Schlafqualität von Katzen erfassen. Da neuropathische Schmerzen oft mit chronischen Schmerzen vergesellschaftet sind, könnten solche Schmerzepisoden durchaus mit einem Aktivitätsmonitor erkannt werden. Je nach Sensibilität des Monitors könnte so z.B. plötzliches, durch nichts provoziertes Aufspringen (was als spontan einschließende, stechende neuropathische Schmerzen gedeutet werden kann (Mathews 2008; Gaynor 2005)), aufgezeichnet und zur Diagnosefindung herangezogen werden.

8 Therapeutische Möglichkeiten zur Behandlung von neuropathischen Schmerzen

Da die Ursachen und Symptome akuter und chronischer neuropathischer Schmerzen sehr vielfältig sind, ist es nicht verwunderlich, dass sich die Therapie dieser Art Schmerzen grundlegend von jener nozizeptiver Schmerzen unterscheidet und eine Herausforderung für jeden Tierarzt/jede Tierärztin ist. Laut der Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie sind die nachfolgend aufgelisteten Punkte realistische Therapieziele, die bei der Behandlung neuropathischer Schmerzen erzielt werden können:

- Schmerzreduktion um $\geq 30\%$
- Verbesserung der Schlaf- und Lebensqualität
- Erhaltung der sozialen Aktivität
- Verbesserung der Funktionalität

Diese Ziele können auch auf Katzen mit neuropathischen Schmerzen umgelegt werden. Wie auch in der Humanmedizin ist anzunehmen, dass eine medikamentöse Therapie oft keine Schmerzfreiheit erreicht, das Ansprechen des Patienten auf verschiedene Medikamente nur unzureichend ist, oder nicht tolerierbare Nebenwirkungen hervorgerufen werden (Schlereth et al. 2019). Daher ist es sehr wichtig im Gespräch mit dem Patientenbesitzer die Schwierigkeit bei der Behandlung neuropathischer Schmerzen zu erörtern und die Therapieziele realistisch zu diskutieren. Ohne die Compliance des Besitzers ist eine solche Therapie, die teilweise zeit- und kostenintensiv ist, und trotz aller Bemühungen trotzdem frustrierend sein kann, da eine Verbesserung der Schmerzsymptome meist verzögert eintritt, nicht durchführbar. Zusätzlich ist bei der Therapie neuropathischer Schmerzen zu beachten, dass viele der unten besprochenen Medikamente nicht zur Behandlung von Katzen zugelassen sind, sodass die meisten Medikamente nur als „off-label“-Anwendung eingesetzt werden können.

8.1 Multimodale Schmerztherapie

Im Zuge der chronischen Schmerztherapie hat sich gezeigt, dass ein multimodaler Therapieansatz, d.h. die Kombination verschiedener Analgetika, die an unterschiedlichen Stellen der Schmerzskade ansetzen, sinnvoller und auch effektiver ist, als eine Monopräparat-Therapie. Durch die Kombination mehrerer Medikamente miteinander tritt ein synergistisch schmerzhemmender Effekt auf, sodass die Einzeldosen der unterschiedlichen Wirkstoffe niedriger gehalten werden können und somit auch

weniger Nebenwirkungen zu erwarten sind (White 2008). Auch die medikamentöse Therapie von neuropathischen Schmerzen sollte sich immer aus mehreren analgetischen Wirkstoffen zusammensetzen (Mathews 2008). Einen Goldstandard zur Therapie neuropathischer Schmerzen gibt es aber in der Tiermedizin derzeit nicht. In der Regel sind Calcium-Kanal-Blocker wie Gabapentin oder Pregabalin, sowie trizyklische Antidepressiva die Medikamente erster Wahl. Speziell bei akuten neuropathischen Schmerzen können zusätzlich Opioide wie z.B. Tramadol eingesetzt werden (Grubb 2010). Um den Therapieerfolg auch überwachen zu können, sollten Besitzer sehr gut eingeschult werden, regelmäßige Schmerzevaluierungen ihrer Katze durchzuführen, um diese Ergebnisse in die weitere Therapiewahl miteinbeziehen zu können (Grubb 2010).

8.2 Prophylaktische Maßnahmen

Ist eine Operation geplant, die starke Manipulation oder Durchtrennung von Nervengewebe vorsieht, können verschiedene prophylaktische Maßnahmen die Entstehung neuropathischer Schmerzen mitunter verhindern. So kann ein Lokalanästhetikum oder aber auch eine Mischung aus Lidocain und Bupivacain (Lidocain wirkt schneller, Bupivacain dafür länger) mindestens 5 Minuten vor Beginn der Manipulation lokal am Nervengewebe angewendet werden (Rodkey und Sharp 2003). Generell empfiehlt sich vorsichtiges Handling des Gewebes, um Entzündungsreaktionen so gering wie möglich zu halten. Auch schon vor bzw. während Operationen kann man durch die Kombination verschiedener Analgetika (multimodale Analgesie) versuchen, der Entstehung neuropathischer Schmerzen vorzubeugen (Mathews 2008). In einem Fallbericht wird vermutet, dass die unzureichende Analgesie während und nach einer Inguinalhernien-Operation dazu beigetragen hat, bei einer Katze postoperativ neuropathische Schmerzen auszulösen (Goich et al. 2019).

8.3 Medikamentöse Möglichkeiten

Calcium-Kanal-Blocker

Gabapentin

Gabapentin zählt zu den Antiepileptika. Es bindet an alpha-2-delta-Untereinheiten von spannungsabhängigen Calciumkanälen der Präsynapse und verhindert so die Ausschüttung von exzitatorischen Neurotransmittern. Gabapentin wird beim Menschen fast unverändert über die Niere ausgeschieden, was bei Niereninsuffizienz dazu führen kann, dass die Wirkung verlängert wird (Grubb 2010). Liegt bei einer Katze eine Niereninsuffizienz vor, wird daher empfohlen die Dosis zu reduzieren

und/oder das Applikationsintervall zu verlängern (Trepanier 2013; Epstein 2020). Zu Beginn wird Gabapentin meist in Kombination mit einem nichtsteroidalen Entzündungshemmer (NSAID) und einem Opioid gegeben. Unter Umständen können diese aber mit der Zeit ausgeschlichen werden, und die weitere Analgesie kann nur noch mit Gabapentin fortgesetzt werden (Mathews 2008). Bei chronischen Schmerzen wird empfohlen, mit zwei oder drei Mal täglich 3 – 5 mg/kg per oral zu beginnen (Grubb 2010; Mathews 2008; Epstein 2020). Ist eine zweimalige Gabe pro Tag nicht ausreichend, kann auf drei Mal täglich 5 mg/kg erhöht werden. Danach kann man jeweils um 2-3 mg/kg/Dosis erhöhen, bis die analgetische Wirkung ausreichend ist, oder die Maximaldosis 50 mg/kg erreicht ist (ohne ausreichende analgetische Wirkung), oder ein zu stark sedierender Effekt eintritt (O'Connor und Dworkin 2009). Wurde Gabapentin drei Mal täglich gegeben und die passende Dosierung gefunden, kann diese Dosis auf zwei Gaben täglich aufgeteilt werden (Mathews 2008). Danach sollte die Therapie für mindestens 2 Wochen auf der passenden Dosierung fortgesetzt werden (O'Connor und Dworkin 2009). Zur einfacheren Veranschaulichung zeigt Abb. 11 die Behandlungsrichtlinien zur Anpassung der Dosierung und des Applikationsintervalls von Gabapentin. Da es aufgrund großer individueller Unterschiede bei einzelnen Patienten recht schwierig sein kann, die optimale Dosierung und ein passendes Dosisintervall zu finden, sollte genügend Zeit zur Einstellung eingerechnet werden (O'Connor und Dworkin 2009, Grubb 2010). Als Nebenwirkung ist hauptsächlich ein sedierender Effekt beschrieben. Vorsicht ist allerdings geboten, wenn die Dosis zu schnell reduziert oder das Gabapentin plötzlich abgesetzt wird, da es zu starken Rebound-Schmerzen kommen kann. Daher wird empfohlen, Gabapentin über mehrere Tage bis Wochen zu reduzieren oder auszuschleichen (Mathews 2008; Grubb 2010.) Gabapentin hat sowohl oral, als auch intravenös bei Katzen eine gute Bioverfügbarkeit, transdermale Pflaster hingegen scheinen nicht zu funktionieren (Siao 2010; Adrian 2018). In der Veterinärmedizin gibt es keine klinischen Studien über den Einsatz von Gabapentin bei akuten oder chronischen neuropathischen Schmerzen. Allerdings lassen verschiedene Fallberichte darauf schließen, dass Gabapentin einen guten analgetischen Effekt bei dieser Art schmerzen bei Hunden und Katzen erzielt (Grubb 2010; Epstein 2020).

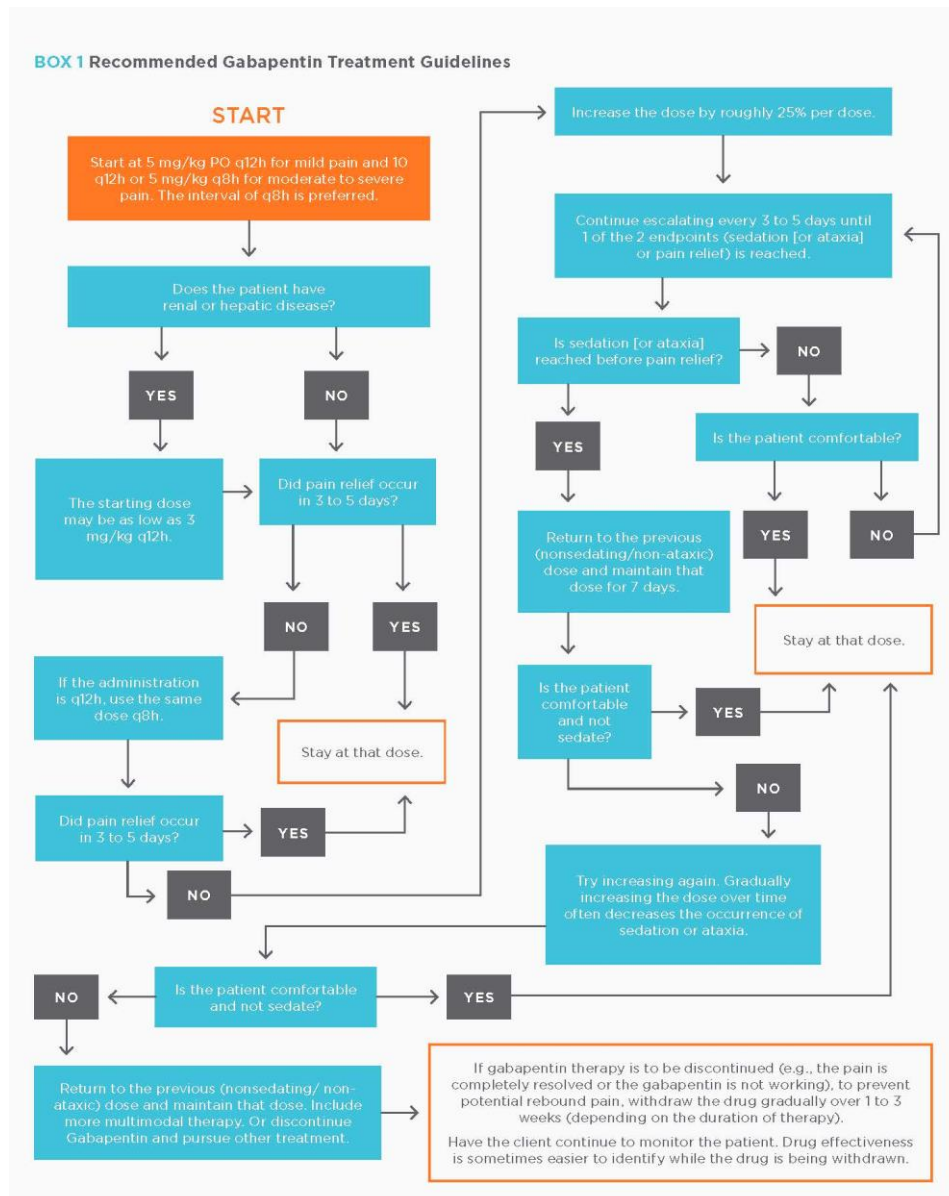


Abbildung 11: Grubb 2018: Behandlungsrichtlinie zur Dosisfindung von Gabapentin

Pregabalin

Pregabalin ist dem Gabapentin ähnlich, scheint aber weniger sedierende Effekte und Verwirrtheit hervorzurufen (Tanabe 2008; Field 2006). Zusätzlich erscheint es einfacher, die passende Dosierung zu finden und die analgetischen Effekte treten schneller ein (O'Connor und Dworkin 2009).

Als Startdosis werden 1 - 2 mg/kg zwei Mal täglich per oral empfohlen, wobei es noch kaum Fallberichte zur Verwendung von Pregabalin in der Veterinärmedizin gibt (Epstein 2020; Grubb 2010). Eine Studie zur Pharmakokinetik von Pregabalin bei Katzen zeigte, dass die Anwendung von 4 mg/kg (einmalige

orale Verabreichung) bei sechs gesunden Katzen zu einer moderaten Sedierung, aber keinen anderen Nebenwirkungen führte (Esteban 2018). In einem Fallbericht wurde Pregabalin (3 mg/kg per oral zwei Mal täglich) angewendet und reduzierte das Ergebnis des Schmerz-Scorings. Allerdings wurde zeitgleich eine Dauertropfinfusion mit Ketamin gestartet, weshalb sich die Autoren nicht sicher sind, in wie weit das Pregabalin zur Schmerzlinderung beigetragen hat (Goich et al. 2019).

Trizyklische Antidepressiva

Amitriptylin und Imipramin

Trizyklische Antidepressiva blockieren die Wiederaufnahme von Katecholaminen (Serotonin und Norepinephrin) und erhöhen dadurch die adrenerge Transmission (Sawynok et al. 2001; Mathews 2008). In der Veterinärmedizin werden Imipramin und Amitriptylin empfohlen, wobei Amitriptylin zusätzlich ein NMDA-Rezeptor-Antagonist ist (Chew et al. 1998). Beide Substanzen weisen eine geringe Akzeptanz auf, können aber ein gutes Additiv sein, wenn andere Analgetika keine ausreichende Wirkung zeigen (Mathews 2008). Die Dosierungsempfehlung liegt bei der Katze bei 0,5 – 2 mg/kg (Epstein 2020) bis hin zu 2,5 – 12,5 mg/Katze (Mathews 2008) einmal täglich per oral. Die Therapie sollte mit 2,5 mg/Katze begonnen werden und über einen längeren Zeitraum (4 - 6 Wochen) erhöht werden, bis eine ausreichende analgetische Wirkung erzielt oder die maximale Dosierungsempfehlung ohne ausreichende analgetische Wirkung erreicht wird, oder Nebenwirkungen auftreten (O'Connor und Dworkin 2009). In humanmedizinischen Studien wurde berichtet, dass es bis zu 4 Wochen dauern kann, bis das maximale Wirkungspotential ausgeschöpft ist (Wallace 2001). Nebenwirkungen beim Menschen sind anticholinerge Reaktionen wie ein trockener Mund, Verstopfung, und Harnverhalten und/oder ein Orthostase-Syndrom. In der Veterinärmedizin scheinen anticholinerge Effekte weniger ausgeprägt zu sein, allerdings wurde von Sedierung/Benommenheit, Aufregung oder Missstimmung, Anorexie, Erbrechen und Durchfall berichtet (Grubb 2010). Andere beobachtete Nebenwirkungen sind: geringe Akzeptanz aufgrund des bitteren Geschmacks, Gewichtszunahme, Sedierung, verminderte Fellpflege (Chew 1998). Amitriptylin sollte nicht in Kombination mit anderen serotonergen oder noradrenergen Substanzen gegeben werden, da ansonsten die Gefahr eines Serotonin-Syndroms besteht (Epstein 2020). In einem anderen Fallbericht einer Katze mit Phantomschmerzen nach Gliedmaßenamputation wurde Amitriptylin erfolgreich in Kombination mit Buprenorphin zur Therapie der neuropathischen Schmerzen eingesetzt (O'Hagan 2006). Allerdings gibt es nicht nur Fallberichte, die eine positive Wirkung zeigen. So konnte Amitriptylin zur Therapie bei einer Katze mit idiopathischer Zystitis keinen Effekt erzielen (Kraijer et al. 2003).

N-methyl-D-Aspartat-Rezeptor-Antagonisten

NMDA-Rezeptoren sind postsynaptische Rezeptoren, die durch verschiedene Neurotransmitter, wie zum Beispiel Glutamat, Magnesium, Glycin oder auch Polyamin aktiviert werden. Bei Nervenverletzungen wird Glutamat frei, was über eine Kaskade zur zentralen Sensibilisierung führt. Zu den NMDA-Rezeptor-Antagonisten gehören zum Beispiel Ketamin oder Amantadin (Mathews 2008).

Ketamin

Ketamin ist der am häufigsten verwendete NMDA-Rezeptor-Antagonist in der Veterinärmedizin. Es wirkt stark analgetisch und kann mitunter bestimmte Prozesse im Zuge der zentralen Sensibilisierung verhindern (Mathews 2008). Eine Studie an Katzen vermutet, dass Low-Dose-Ketamin-Infusionen analgetische, anti-hyperästhetische und anti-allodynische Effekte erzielen (Ambros und Duke 2013). Außerdem konnte gezeigt werden, dass Opioid-Dosierungen in Kombination mit Low-Dose-Ketamin-Infusionen (prä-, intra- und postoperativ angewendet), wesentlich geringer sind (Pascoe 2007; Slingsby 2000). Ketamin scheint auch vielversprechend zur Behandlung von neuropathischen Schmerzen bei der Katze (Epstein 2020). In einem Fallbeispiel wurden bei einer Katze eine Low-Dose-Ketamin-Infusion (0,6 mg/kg/h) in Kombination mit Opioiden (Methadon, Fentanyl) erfolgreich zur Behandlung von neuropathischen Schmerzzuständen während und nach einer Operation zur Korrektur einer Inguinalhernie eingesetzt (Goich et al. 2019).

Amantadin

Amantadin ist ein oraler NMDA-Rezeptor Antagonist und in seiner Aktivität dem Ketamin ähnlich (siehe Abb. 12). Es gibt kaum Literatur bezüglich der Anwendung von Amantadin in der Veterinärmedizin (Mathews 2008; Epstein 2020). Eine Studie zur Verwendung von Amantadin bei osteoarthritischen Schmerzen in Kombination mit Meloxicam zeigte einen deutlich positiven Effekt (Lascelles, 2008). Die Dosierung für Hunde und Katzen beträgt 3 bis 5 mg/kg ein bis zwei Mal täglich per oral, wobei nach kürzlich durchgeführten pharmakokinetischen Studien sowohl bei Hunden als auch bei Katzen die 2 x malige Anwendung zu bevorzugen ist, da sich diese als wahrscheinlich wirksamer erwiesen hat (Bleidner et al. 1965; Siao et al. 2011). Um die zentrale Sensibilisierungskomponente chronischer Schmerzen zu verringern, muss die Behandlungsdauer ausreichend lang sein. Daher beträgt die derzeit empfohlene Mindestdauer 21 Tage (Lascelles 2008). Es kann aber auch erforderlich sein, die Therapie über längere Zeiträume fortzusetzen, manche Patienten benötigen möglicherweise lebenslang Amantadin. Es existiert eine Studie zur Anwendung von Amantadin bei osteoarthritischen Schmerzen beim Hund, hierbei erzielte das Amantadin in Kombination mit Meloxicam einen deutlich positiveren Effekt als die alleinige Anwendung von Meloxicam (Lascelles 2008). Hingegen kam eine andere Studie

zu hitzeinduzierten Schmerzen bei Katzen, die Oxymorphon erhielten, zu dem Schluss, dass „Amantadin die antinozizeptive (analgetische) Dosis von Oxymorphon bei einigen, aber nicht allen Katzen verringern könnte.“ (Siao et al. 2012). Diese Ergebnisse sind nicht überraschend, da der Wirkmechanismus von Amantadin wahrscheinlich stärker wirksam bei Tieren mit zentraler Sensibilisierung ist, was in diesem Forschungsmodell aber verursacht wurde. Bis dato existieren keine Daten zu Nebenwirkungen oder negativen Arzneimittelwechselwirkungen bei Hunden oder Katzen, die Amantadin erhalten (Kukanich 2013).

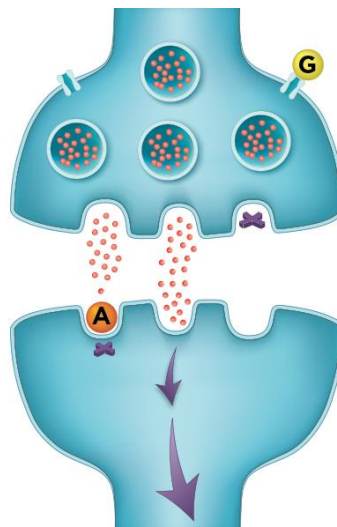


Abbildung 12: Grubb 2018: Wirkorte von Gabapentin und Amantadin im neuronalen synaptischen Spalt. Während der Depolarisation tritt Calcium in die präsynaptische Membran ein, um die Freisetzung von exzitatorischen Transmittern zu bewirken. Gabapentin (G) blockiert den Einfluss von Calcium – die Freisetzung von Neurotransmittern wird gehemmt. Amantadin (A) antagonisiert den N-Methyl-D-Aspartat (NMDA) - Rezeptor auf der postsynaptischen Seite des synaptischen Spaltes und blockiert dadurch die Übertragung von Schmerzsignalen auf diesen Rezeptoren. Beide Medikamente verringern so die Anzahl der Schmerzimpulse, die vom Rückenmark auf das Gehirn übertragen werden.

Nicht-steroidale-Entzündungshemmer (NSAIDs)

NSAIDs werden sowohl in der Humanmedizin als auch in der Veterinärmedizin sehr verbreitet eingesetzt. Sie binden an COX-1 und/oder COX-2 Rezeptoren, welche eine Rolle bei der Übertragung von zentralen und peripheren Schmerzen spielen und vor allem bei entzündlichen Prozessen Prostaglandine freisetzen. Daher werden sie oft bei Osteoarthritis eingesetzt. Im Rückenmark blockieren sie die Aktivierung von Glutamat- und Substanz-P-Rezeptoren, was zu Hyperästhesie führen kann (Mathews 2008). Da die eigentliche Ursache für neuropathische Schmerzen meist keine entzündliche

ist, wirken NSAIDs nur unzureichend (Epstein 2020). Bei einigen neuropathischen Schmerz-Syndromen sind jedoch entzündliche Komponenten beteiligt, weshalb NSAIDs trotzdem oft erfolgreich als Teil der multimodalen Schmerztherapie eingesetzt werden (Grubb 2010). Eine Studie zeigte eine deutliche Besserung der Schmerz-Scorings bei der kombinierten Gabe von NSAIDs und Opioiden im Vergleich zu reiner Opioidmedikation (Mathews 2011, unveröffentlichte Daten). Ein weiteres Beispiel dazu wäre ein Fallbericht einer Katze, die 12 Stunden nach einer Operation zur Korrektur einer Inguinal-Hernie als Bestandteil einer multimodalen Schmerztherapie Meloxicam verabreicht bekam, was zu einer deutlichen Reduktion des Schmerz-Scorings führte. Die Autoren führen dies auf die zentralen und entzündungshemmenden Eigenschaften der NSAIDs durch die Blockade der Prostaglandinproduktion zurück (Goich et al. 2019).

Opioide

Die Wirkung und Anwendung von Opioiden bei neuropathischen Schmerzen sind umstritten (Mathews 2008; Epstein 2020). Es scheint, dass bei chronischen Schmerzpatienten Opioid-Rezeptoren vermindert ausgeprägt sind und Opioide deshalb nicht gut wirken (Grubb 2010). Tendenziell wirken sie bei neuropathischen Schmerzen, deren Ursache im peripheren Nervensystem liegen, besser als bei Schmerzen, deren Ursache im zentralen Nervensystem liegt (Mathews 2008). Für Menschen wird empfohlen, bei Ausbleiben der analgetischen Wirkung die Dosis so lange zu erhöhen, bis Nebenwirkungen auftreten (Mathews 2008). Bei höheren Dosierungen kann es außerdem zu einer Opioid-induzierten Hyperästhesie kommen. An dieses Phänomen muss gedacht werden, wenn es scheint, als ob Schmerzen nach längerer Opioidgabe eher zunehmen, als besser werden (Mathews 2008). Da Methadon zusätzlich noch ein N-methyl-D-Aspartat-Rezeptor-Antagonist und ein Serotonin-Wiederaufnahme-inhibitor ist, wird es gerne für neuropathische Schmerzen verwendet (Malchow und Black 2008).

Tramadol

Tramadol ist ein schwaches, synthetisches Codein-Analog und ein schwacher μ -Rezeptor Agonist, das in der Humanmedizin für moderate Schmerzen unterschiedlichen Ursprungs verwendet wird (Mathews 2008; Grubb 2010; Epstein 2020). Zudem ist es das einzige zugelassene Opioid in der Veterinärmedizin, das bei Hunden und Katzen oral angewendet werden kann. Zur Anwendung bei Katzen gibt es noch keine Studien, allerdings schmeckt Tramadol bitter, was die Akzeptanz verringern kann (Epstein 2020). Die Dosierungsempfehlung für Katzen liegt bei 1 - 4mg/kg bzw. 1 - 3mg/kg per oral zwei Mal täglich (Grubb 2010; Epstein 2020). Die Dosierung sollte zu Anfang der Therapie an der Untergrenze der

Therapieempfehlung gewählt werden. Danach kann die Frequenz der Gaben erhöht werden, ist auch dies nicht ausreichend, kann um 1 - 2mg die Dosis erhöht werden, so lange bis die analgetische Wirkung ausreichend ist, oder Nebenwirkungen auftreten (Grubb 2010). Da Opioide beim Menschen abhängig machen, sollte auch die Dosierung bei veterinärmedizinischen Patienten nach längerer Gabe langsam reduziert werden und die Anwendung ausgeschlichen werden (Grubb 2010). Nebenwirkungen bei der Anwendung von Tramadol sind Sedierung, Ataxie, vermehrtes Speicheln, Übelkeit, Anorexie, Erbrechen, Verstopfung und speziell bei Katzen häufig Dysphorie (Mathews 2008; Grubb 2010; Epstein 2020). Zusätzlich kann Tramadol die Reizschwelle für epileptische Anfälle herabsetzen (Grubb 2010).

Lokalanästhetika

Lokalanästhetika hemmen die Reizleitung, indem sie Natrium-Kanäle reversibel blockieren und somit die Entstehung und Weiterleitung von Aktionspotentialen verhindern (Löscher und Richter 2016; Yagiela 1991). Ihre Hauptanwendung in der Veterinärmedizin finden sie in der Schmerzausschaltung bei chirurgischen Eingriffen, in der Lahmheitsdiagnostik oder bei topischer Anwendung zur Linderung von Juckreiz und Schmerzen.

Bei richtiger Anwendung sind Lokalanästhetika gut verträglich, allerdings kann es zu systemischen Nebenwirkungen kommen, wenn sie entweder zu schnell resorbiert werden oder zu große Mengen angewendet werden. Lokalanästhetika überqueren die Blut-Hirn-Schranke und können so auch Neurone des zentralen Nervensystems hemmen. Da zuerst inhibitorische Neurone gehemmt werden, kommt es zunächst zu zentralen Erregungserscheinungen (Ruhelosigkeit, Erbrechen, Nystagmus, Tremor bis hin zu Krämpfen). Mit steigender Dosis stellt sich eine zentrale Depression (Koma, Atemlähmung) ein. Wird zu schnell zu viel Lokalanästhetikum appliziert, kann die Erregungsphase auch übersprungen werden (Löscher und Richter 2016). Zusätzlich können Lokalanästhetika bei zu schneller Resorption auch die Erregungsbildung und -weiterleitung am Herzen hemmen (negativ chronotrope, inotrope, dromotrope und bathmotrope Wirkung, bis hin zu AV-Blöcken und Blutdruckabfall) (Löscher und Richter 2016).

Lidocain

In der Veterinärmedizin wird häufig Lidocain verwendet, da es eine relativ geringe systemische Toxizität, eine gute Gewebeverträglichkeit, einen raschen Wirkungseintritt (1 - 5 Minuten) und eine längere Wirkungsdauer (bis zu 2 Stunden, mit Sperrkörper bis zu 4 Stunden) hat (Löscher und Richter 2016). Systemisch verabreicht blockiert es NMDA-Rezeptoren im Dorsalhorn und verhindert somit die

afferenten Reizleitungen. Seit einigen Jahren wird Lidocain auch bei neuropathischen Schmerzen systemisch oder lokal angewendet. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten, nachdem sie Lidocain intravenös verabreicht bekommen haben, Allodynie und Hyperästhesie weniger stark ausgeprägt zeigten (Finnerup et al. 2005; Attal et al. 2004). Es scheint, als könnte die Aktivierung von spannungsabhängigen Natrium-Kanälen eine Rolle bei der Entstehung und Aufrecht-Erhaltung von neuropathischen Schmerzen spielen (Kosharsky et al. 2013). Lidocain Pflaster scheinen in der Humanmedizin bei Patienten mit leichten peripheren Neuropathien wie Läsionen aufgrund einer Herpesneuralgie und bei Patienten mit postoperativen oder posttraumatischen Narben mit Verdacht auf Nerveneinklemmung sehr wirksam zu sein (O'Connor und Dworkin, 2009). In einer Studie von Ko et al. 2008 konnte zwar gezeigt werden, dass Katzen nach Applikation eines 5%igen Lidocain-Pflasters nur geringe Mengen an Lidocain resorbieren, keine systemischen Nebenwirkungen zeigen, aber deren Wirksamkeit fraglich ist. Auch konnte bis dato die Wirksamkeit der topischen oder systemischen Anwendung von Lidocain bei neuropathischen Schmerzen in der Veterinärmedizin noch in keiner Studie bestätigt werden.

Monoklonale Antikörper

Nerven-Wachstumsfaktoren werden von verschiedenen Zelltypen gebildet. Sie sind reichlich in Neugeborenen oder Säuglingen vorhanden und nehmen dann mit zunehmendem Lebensalter ab (Aloe et al. 2015). Bei chronischen Entzündungen nehmen sie jedoch wieder deutlich zu. Dabei haben sie verschiedene Effekte, wie zum Beispiel die Erleichterung der Nozizeptoren-Erregbarkeit, Degranulation von Mastzellen, die Ausschüttung von Entzündungs- und Schmerzmediatoren und das Entstehen von neuen Nervenenden (Epstein 2020). Präparate mit Antikörpern gegen Nerven-Wachstumsfaktoren sollen diese Effekte und deren Beitrag zu Hyperästhesie und Allodynie verhindern. Im Gegensatz zu bisherigen Therapien von chronischen Schmerzen, zielen Monoklonale Antikörper auf die Verhinderung von peripherer Sensibilisierung und nicht auf eine Hemmung der Entzündungen ab (Epstein, 2020). Die Anwendung von monoklonalen Antikörpern wurde bis dato bei Hunden und Katzen nur mit Osteoarthrose-bedingten Schmerzen getestet (Gearing et al. 2016). In der Humanmedizin wurde deren Anwendung auch bei neuropathischen Schmerzzuständen, wie einer peripheren diabetischer Neuropathie evaluiert und sorgten hier für eine wirksame Schmerzreduktion (Wang et al. 2017; Bramson et al. 2015). Für Katzen gibt es ein Präparat, das in einer Studie zur Anwendung bei Osteo-Arthritis nach einer einmaligen subkutanen Injektion in den folgenden drei Wochen bessere analgetische Effekte erzielte, als die tägliche Anwendung von Meloxicam (Gruen et al. 2016). Derzeit wird eine Injektion

von monoklonalen Antikörpern für die Anwendung bei Katzen mit Osteoarthritis von der US-Food and Drug Administration geprüft (Epstein 2020).

8.4 Komplementäre Therapieoptionen

Neben der medikamentösen Therapie stehen für die Therapie neuropathischer Schmerzen auch nicht medikamentöse Therapieansätze zur Verfügung, wie z.B. Physiotherapie, Thermotherapie (Wärme- oder Kälteanwendungen), Akupunktur/Elektroakupunktur oder die transkutanen elektrischen Nervenstimulation (TENS).

Physiotherapie

Physiotherapie zielt darauf ab, die Beweglichkeit der Patienten zu erhalten bzw. zu erhöhen. Sind Patienten aufgrund von Schmerzen in ihrer Aktivität und Beweglichkeit eingeschränkt, wirkt sich das auf verschiedene Arten auf die Lebensqualität aus: Durch die fehlende Aktivität erhöht sich das Risiko Diabetes oder auch kardiovaskulären Erkrankung zu entwickeln. Durch die fehlende Bewegung kommt es zu Muskelabbau und aufgrund der daraus resultierenden Schwäche zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität (DeVries et al. 2012). Es wird zwar vermutet, dass Physiotherapie in Zukunft eine größere Rolle in der Behandlung neuropathischer Schmerzen spielen wird, zu diesem Zeitpunkt ist es aber noch zu früh, die vollen Auswirkungen nennen zu können (Akyuz und Kenis 2014).

Thermotherapie

Bei der Thermotherapie wird dem Körper durch physikalische Methoden entweder Wärme zugeführt (Wärmetherapie) oder entzogen (Kältetherapie, Kryotherapie). Durch die Anwendung von Wärme kommt es über die Anregung von Thermo- und Propriozeptoren zu einer Aktivierung des Gate-Control-Systems, das die Übertragung von Schmerzreizen aus der Peripherie zum Gehirn hemmt. Dadurch wird die Muskelspannung vermindert und die periphere Durchblutung verbessert (Bockstahler et al. 2019). Die Wirkung der Kryotherapie beruht auf einer Reduktion der Nervenleitgeschwindigkeit und der damit verbundenen Signalübertragung der Schmerzfasern. Dadurch wird die Aktivität von peripheren Nervenenden (u.a. Nozizeptoren) vermindert und auch die Produktion von Schmerzmediatoren herabgesetzt (Bockstahler et al. 2019). Durch die Aktivierung von Kälterezeptoren kommt es auch hier zur Aktivierung des Gate-Control-Systems und zu einer Verminderung der Muskelspannung. Laut Grubb et al. 2010 kann die Thermotherapie bei manchen neuropathischen Schmerzen durchaus nützlich sein, kann aber auch zu Allodynie oder Hyperalgesie führen und sollte daher individuell auf den Patienten abgestimmt werden.

Akupunktur und Elektroakupunktur

Akupunktur wird schon seit Jahrhunderten erfolgreich zur Behandlung von akutem und chronischem Schmerz angewendet und zeigt sich sehr effizient bei der Behandlung der meisten Formen von neuropathischen Schmerzen sowohl bei Menschen als auch beim Tier (Mathews 2008; Grubb 2010). Lange Zeit konnte man sich nicht erklären, wie Akupunktur Schmerzen lindern kann. Mittlerweile geht man aber davon aus, dass Meridiane ähnlich den neuronalen Schaltkreisen verlaufen und durch Stimulation der Akupunkturpunkte über die schmerzhemmenden Bahnen endogene Opioid-Peptide freigesetzt werden und so Schmerzen lindern (Qiuyi et al. 2019; Zhang et al. 2014). Dies ist vor allem bei neuropathischen Schmerzen interessant, wenn schmerzhemmende Bahnen nicht mehr physiologisch reagieren. Bei der Elektroakupunktur werden elektrische Signale an den Akupunkturpunkten gesetzt, um so einen ähnlichen Effekt zu erzielen. Es hat sich gezeigt, dass sich verschiedene Frequenzen unterschiedlich auf die Dauer und das Ausmaß der Schmerzlinderung auswirken (Zhang et al. 2014). In einem Fallbericht einer Katze wurde Elektroakupunktur erfolgreich angewendet. Die Katze war nach einer Operation zur Korrektur einer Inguinal-Hernie stark schmerzhaft. Eine 20-minütige Einheit mit gemischten Frequenzen (hoch und niedrig) an den Akupunkturpunkten ST36 (Meisterpunkt des Gastro-Intestinal-Trakts und des Abdomens) und SP6 (Meisterpunkt des caudalen Abdomens und Urogenitalsystems) wurde gut toleriert und führte eine Stunde nach Ende der Elektroakupunktur zu einer deutlichen Reduktion des Schmerz-Scorings (Goich et al. 2019).

TENS

Bei der transkutanen elektrischen Nervenstimulation werden elektrische Impulse erzeugt und durch die Haut auf das Nervensystem übertragen. Dadurch ist die Wirkweise des TENS sehr vielfältig und wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Grundsätzlich ist die Wirkung von der Frequenz der verwendeten elektrischen Impulse abhängig. Niedrige Frequenzen (1-10 Hz) erregen vor allem C- und A-delta-Fasern, höhere Frequenzen (80–150Hz) stimulieren vor allem A-beta-Fasern. Dies führt offensichtlich zu einer Modulation der spinalen nozizeptiven Transmission und ist vor allem auf die Gate-Control-Theorie zurückzuführen (Bockstahler et al. 2019). Zusätzlich kommt es aber auch immer zu einer Freisetzung körpereigener Opioiden (Endomorphin, Enkephalin und Endorphin (bei niedrigen Frequenzen) und Dynorphin (bei höherfrequenter Stimulation)). Neben diesen spinalen Effekten werden vermutlich auch absteigende Schmerz-hemmende Bahnen durch TENS aktiviert (insbesondere durch niederfrequente Stimulationen). Dieser Aspekt ist von besonderer Bedeutung, da bei neuropathischen Schmerzen vor allem diese hemmenden Bahnen häufig ihre Funktionalität verloren haben.

Überraschenderweise konnte in einer aktuellen Studie zur Wirksamkeit von TENS bei neuropathischen Schmerzen nur eine geringe Wirksamkeit festgestellt werden und es konnte auch keine sichere Aussage getroffen werden, ob eine TENS Behandlung im Vergleich zu einer Scheinanwendung tatsächlich eine Schmerzlinderung bei Erwachsenen mit neuropathischen Schmerzen bewirkt (Gibson et al. 2017).

9 Fallbericht

Dieser Fallbericht ist bereits so geschrieben und formatiert, dass er für die Publikation bei der Wiener tierärztlichen Monatsschrift eingereicht werden kann.

Zusammenfassung

Fallbericht: Amantadin, ein NMDA-Antagonist, zur Behandlung von neuropathischen Schmerzen bei einer Katze

Eine Fundkatze wurde nach einem Autounfall mit einer Beckenfraktur in der Notambulanz der Veterinärmedizinischen Universität Wien vorgestellt. Bereits kurz nach der chirurgischen Versorgung der Fraktur entwickelte die Katze Symptome wie Hyperalgesie und Allodynie, vom Wundbereich ausgehend bis hin zur seitlichen thorakolumbalen Wirbelsäule reichend. Zusätzlich gab es Anzeichen einer Schädigung des N. ischiadicus, was sich in einer verminderten Propriozeption und paroxysmal auftretenden Schmerzen der betroffenen Gliedmaße äußerte. Auch zweieinhalb Monate nach der Operation, trotz eines multimodalen medikamentösen Schmerzmanagements mit Tramadol, Meloxicam und Gabapentin, zeigte die Katze neben den oben beschriebenen Symptomen, zusätzlich ein übermäßiges Lecken im seitlichen thorakolumbalen Bereich. Da die bis dato durchgeführte medikamentöse Therapie keinen Erfolg zeigte, wurde ein neuer Ansatz gewählt: der Katze wurde einmal täglich per oral Amantadin 10 mg (3 mg/kg) gemeinsam mit Meloxicam (0,025 mg/kg) verabreicht. Achtundzwanzig Tage nach Start dieser Therapie hatte sich die Katze klinisch deutlich verbessert und zeigte kaum mehr Symptome, die mit neuropathischen Schmerzen vereinbar waren und auch das Gangbild verbesserte sich deutlich. Daraufhin wurde das Meloxicam abgesetzt und die Amantadintherapie für weitere 28 Tage fortgesetzt. Zwei Monate nach Absetzen des Amantadins trat aber erneut eine Hyperalgesie im thorakolumbalen Bereich mit übermäßigem Lecken auf. Innerhalb von sieben Tagen nach Wiederaufnahme der täglichen Amantadindgabe verschwanden diese Symptome wieder vollständig und traten auch nach dem erneuten Absetzen des Amantadins nicht wieder auf.

Es ist bekannt, dass neuropathische Schmerzen schwierig zu diagnostizieren und zu behandeln sind. Daher soll dieser Fallbericht einen kurzen Überblick über neuropathische Schmerzen bei der Katze und deren medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten, insbesondere mit dem NMDA- Rezeptor-Antagonisten Amantadin geben.

*Summary***Case Report: Amantadine, an NMDA-antagonist, for treatment of neuropathic pain in a cat**

A cat was found after a road traffic accident and was presented in the emergency ambulance at the veterinary university Vienna. The cat sustained a left oblique fracture of the ilium and a right sacroiliac joint subluxation. Shortly after surgery, the cat exhibits a severe wound infection at the surgical site with additional allodynia and hyperalgesia in the wound area up to the thoracolumbar region. Additionally, the cat showed signs of deterioration in nerve function in the left hind limb, with reduced proprioception and paroxysmal pain episodes.

Although the cat had been on a multimodal analgesic therapy, including oral tramadol 1 mg/kg twice daily, meloxicam 0.1 mg/kg daily and gabapentin 10 mg/kg twice daily, only mild improvement of the pain symptoms was achieved.

Two and a half months after surgery the cat was admitted to the pain ambulance at the veterinary university Vienna. On gait observation, the cat still showed poor weight bearing of the left pelvic limb with dragging of the same paw. Additionally, muscle atrophy was present throughout the left pelvic limb and the cat still showed symptoms of neuropathic pain, including allodynia and hyperalgesia in the thoracolumbar area and the cat started excessively licking in that area. Because it is known that neuropathic pain treatment can be challenging, it was decided to attempt to improve pain control by changing the analgesic regime. Oral amantadine 10 mg daily (3 mg/kg) was administered for 14 days in addition to a daily oral meloxicam (0.025 mg/kg). Twenty-eight days after starting amantadine, the cat was considered markedly improved and no longer displayed clinical signs consistent with neuropathic pain. The meloxicam was stopped, and the amantadine therapy was continued for another 28 days. Two months after the amantadine was discontinued, hyperalgesia in the thoracolumbar area with excessive licking, reoccurred. Within seven days of resuming daily amantadine, the signs resolved completely.

The aims of this case report are to describe the presentation of neuropathic pain, to highlight the recognition of clinical signs such as allodynia and hyperalgesia in cats; and to describe treatment with amantadine as part of an analgesic protocol for neuropathic pain relief in cats.

Einleitung

Nach der IASP werden neuropathische Schmerzen als eine Läsion, Verletzung oder Fehlfunktion des Nervengewebes, die die Ursache der Schmerzen sind, definiert. Das heißt, sie werden direkt im Nervensystem generiert und können auch bestehen bleiben, auch wenn keine Gewebsschädigung mehr vorliegt (Hatch 2018; Freynhagen und Baron 2006).

Aufgrund der vielfältigen Ursachen für neuropathische Schmerzen (von Verletzungen, über nicht ausreichende Analgesie während Operationen bis hin zu chronisch-degenerativen Erkrankungen) ist es oftmals schwierig, eine Diagnose zu stellen (Mathews 2008). Trotzdem geht man davon aus, dass in etwa 7% der Katzenpopulation von neuropathischen Schmerzen betroffen sind und es ist anzunehmen, dass diese Art der Schmerzen auch bei der Katze zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität führt (Muir et al. 2004). Genauso unterschiedlich, wie die Ursachen sind, können auch die Symptome sein (Watson und Sandroni 2016). In der Humanmedizin berichten Patienten meist über Schmerzen in einem Areal mit fehlender Sensorik, brennende, pulsierende, einschießende oder stechende Schmerzen, anfallsartigem Schmerz oder Hyperalgesie bzw. Allodynie. Da die Symptome für neuropathische Schmerzen teilweise sehr Symptome unspezifisch sind, und Katzen im Allgemeinen schmerzhaft Zustände lange verbergen können, ist es noch schwieriger, neuropathische Schmerzen bei der Katze zu diagnostizieren. Oftmals kann auch nur eine Verdachtsdiagnose geäußert werden.

Aber auch die Therapie neuropathischer Schmerzen gestaltet sich oft schwierig. Wie aus der Humanmedizin bereits bekannt, erreicht eine medikamentöse Therapie oft keine Schmerzfreiheit, das Ansprechen des Patienten auf verschiedene Medikamente ist teilweise nur unzureichend, oder es treten nicht tolerierbare Nebenwirkungen auf (Schlereth et al. 2019). In der Humanmedizin werden neben Gabapentin / Pregabalin, Amitriptylin auch N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptorantagonisten zur medikamentösen Therapie bei neuropathischen Schmerzen eingesetzt. Amantadin ist ein oraler NMDA-Rezeptor Antagonist und in seiner Aktivität dem Ketamin ähnlich. Derzeit gibt es kaum Literatur bezüglich der Anwendung von Amantadin in der Veterinärmedizin (Mathews 2008; Epstein 2020). Es existiert nur eine Studie zur Verwendung von Amantadin bei chronischen osteoarthritischen Schmerzen in Kombination mit Meloxicam beim Hund. Hier zeigte die Anwendung von Amantadin aber einen deutlich positiven Effekt (Lascelles 2008).

Dieser Fallbericht beschreibt die Anwendung von Amantadin bei einer Katze mit neuropathischen Schmerzen, die auch auf eine multimodale medikamentöse Therapie mit Gabapentin, Meloxicam und Tramadol nur unzureichend angesprochen hat.

Fallbeschreibung

Eine weibliche ca. drei Jahre alte europäisch Kurzhaarkatze (EKH) mit einem Körpergewicht von 3,3 kg wurde nach einem Autounfall an der Notambulanz der Veterinärmedizinischen Universität in Wien vorgestellt. Bei der klinischen Untersuchung befinden sich die Vitalparameter der Katze bis auf eine Hypothermie mit 34 °C in der Norm. Bei einer weiterführenden orthopädischen Untersuchung zeigte die Katze allerdings eine hochgradige Schmerzhaftigkeit bei der Extension des rechten Kniegelenks und beider Hüften. Zusätzlich konnte Krepitation im Bereich des linken proximalen Femurs und der Schwanzbasis diagnostiziert werden und der Flexor-Reflex beider Hintergliedmaßen war mittelgradig vermindert. Röntgenologisch konnte eine Schrägfraktur der linken Darmbeinschaukel und eine Subluxation des rechten Kreuzbein-Darmbein-Gelenks als Ursache der hochgradigen Schmerzen erkannt werden. Die Katze wurde auf der Kleintierchirurgie stationär aufgenommen und bis zur Frakturversorgung auf eine multimodale Analgesie mit Methadon (0.1 mg/kg intravenös (IV) alle 4 Stunden), Meloxicam (0,05 mg/kg, PO einmal täglich (SID)) und einer Ketamin-Dauertropfinfusion (DTI) (2 µg/kg/Stunde) gesetzt.

Die Fraktur der Katze wurde 2 Tage nach dem Unfall operativ durch eine Platte versorgt und die Katze erhielt intraoperativ zur Schmerzlinderung eine Epidural-Analgesie mit Ropivacain (0.5 mg/kg) und wurde postoperativ auch weiterhin auf eine multimodale medikamentöse Analgesie gesetzt mit Methadon (0.1 mg/kg IV alle 4 Stunden), Gabapentin (6 mg/kg PO dreimal täglich (TID)) und Meloxicam (0,05 mg/kg PO SID). Zwei Tage nach der Operation wurde die Katze auf eine rein per orale Medikamentenapplikation umgestellt und das Methadon wurde durch Tramadol (1,5 mg/kg PO BID) ersetzt. Auch entwickelte die Katze im Verlauf der nächsten 1-2 Tage post Frakturversorgung Symptome einer Hyperalgesie und Allodynie, vom Wundbereich ausgehend bis hin zur thorakolumbalen Wirbelsäule reichend. Die Katze ließ sich in diesem Bereich kaum mehr berühren. Zusätzlich gab es Anzeichen einer Schädigung des N. ischiadicus, was sich an der linken Hinterextremität durch einen verzögerten Flexor-Reflex, verminderte Propriozeption und paroxysmal auftretende Schmerzen (plötzliches Aufschreien der Katze ohne Ursache) äußerte.

Eine Woche nach der Operation zeigte die Katze im Bereich der OP-Wunde Wundheilungsstörungen, die kranialen Wundränder wurden nekrotisch, die Wunde selber produzierte ein purulentes Sekret. In einer weiteren Anästhesie wurde die Wunde mit 2 Drainagen versorgt. Die Wundheilung wurde weiter verkompliziert durch einen multiresistenten *Staphylococcus pseudointermedius* (MRSP)-Keim. Auch nach der Wundversorgung zeigte die Katze weiterhin paroxysmal auftretende Schmerzen und nach wie

vor deutliche neurologische Ausfälle und eine schlechte Belastung der linken Hintergliedmaße. Auch die Hyperalgesie und Allodynie im und um den Wundbereich herum besserten sich kaum.

Etwa drei Wochen nach der Wundversorgung produzierten die Wunden kein purulentes Sekret mehr und begannen abzuheilen. Zu diesem Zeitpunkt begann die Katze auch wieder die linke Hinterextremität zu verwenden und auch die Hyperalgesie und Allodynie im und um den Wundbereich herum verbesserten sich und die Katze war deutlich weniger palpationsdolent in diesem Bereich. Daraufhin wurden das Tramadol und das Meloxicam im Abstand von 1 Woche abgesetzt und die Analgesie nur noch mit Gabapentin (5,5 mg/kg PO TID) fortgesetzt, aber neurologisch besserte sich der Zustand der Katze kaum: Es war weiterhin ein mittelgradiges Propriozeptionsdefizit und ein hochgradig reduzierter bis abwesender Flexor-Reflex vorhanden. Beim Laufen zeigte sie weiterhin spontanes Überköten und Überkreuzen der Hinterbeine.

Zwei Monate nach der Wundversorgung zeigten sich neurologisch dann erste Besserungen, die Katze zeigte neben intermittierendem Überköten, auch eine korrekte Fußung, trotz bestehendem Propriozeptionsdefizit. Zu diesem Zeitpunkt traten auch die zuvor regelmäßigen paroxysmalen Schmerzepisoden nur noch sporadisch auf. Allerdings fiel bei der Katze nun ein übermäßiges Lecken im seitlichen thorakolumbalen Bereich auf und es hatte sich dort bereits eine haarlose, verkrustete Stelle gebildet, die auch deutlich dolent bei Palpation (Hyperalgesie) erscheint. Die Katze bekam einen Trichter um das Lecken an dieser Stelle zu verhindern und aufgrund des geringen Erfolges der bis dato durchgeführten medikamentösen Therapie, wurde ein neuer Ansatz gewählt: die Katze wurde auf einmal täglich Amantadin (3 mg/kg PO SID) gemeinsam mit Meloxicam (0,025 mg/kg PO SID) umgestellt und zusätzlich ein physiotherapeutisches Propriozeptionstraining begonnen.

Drei Wochen nach Umstellung der Analgesie nahm die Hyperalgesie im ehemaligen Wundbereich deutlich ab. Bis zu diesem Zeitpunkt trug die Katze einen Trichter, der nun zeitweise abgenommen wurde, ohne, dass vermehrtes Lecken beobachtet wurde. Eine weitere Woche später verbesserte sich auch das Gangbild deutlich und das Überköten der linken Hintergliedmaße war nahezu verschwunden. Meloxicam wurde daraufhin abgesetzt und das Amantadin drei Wochen später ausgeschlichen (die bisherige Dosis wurde fünf Tage lang nur noch jeden zweiten Tag verabreicht). Vier Wochen nach dem Absetzen des Amantadins begann die Katze allerdings wieder im ehemaligen Wundbereich zu lecken, woraufhin Amantadin für weitere vier Wochen (3 mg/kg, PO SID) verabreicht wurde. Bereits zwei Tage nach Beginn der erneuten Therapie mit Amantadin war kein Lecken mehr zu beobachten und nach dem erneuten Absetzen ist es bis dato zu keinem Rückfall mehr gekommen (siehe auch zusammenfassend in Abb. 1).

Diskussion

Die Diagnose neuropathischer Schmerzen bei Katzen stellt aufgrund des Fehlens verbaler Kommunikation immer einer Herausforderung für den Tierarzt dar, zudem gibt es auch nur wenig Fachliteratur, die bei der Diagnosefindung hilfreich wäre. Berichte über neuropathische Schmerzen bei Hunden beschreiben Allodynie, Hyperalgesie und Parästhesie als recht klassische Symptome, die sich klinisch mitunter als Selbstverstümmelung (Tarvin und Prata, 1980) und/oder paroxysmalen Schmerzepisoden (Cashmore et al. 2009) äußern können. Bei Katzen werden teilweise deutlich subtilere Veränderungen beschrieben: Sie putzen sich generell weniger oder aber intensiver in bestimmten Regionen, was bis zur Automutilation führen kann. Einige Katzen ziehen sich aufgrund der Schmerzen zurück, interagieren weniger mit ihren Besitzern und wehren sich vermehrt gegen das Streicheln, aufgehoben werden, Blutabnehmen oder Krallen schneiden. Bei neuropathischen Schmerzen im Maul ist auch vermehrtes Putzen im Maulbereich oder Zungen-Schlagen bis hin zur Anorexie beschrieben. Manche Katzen zeigen auch ein Zucken der Haut am Rücken oder springen scheinbar ohne Auslöser auf und laufen panisch davon (Epstein, 2020, Mathews, 2008).

Allgemein werden neuropathische Schmerzen definiert als Schmerzen, die als direkte Folge einer Schädigung oder Läsion des somatosensorischen Systems auftreten (Finnerup et al. 2016; Treede 2008). Im vorliegenden Fall wurde aufgrund der Verletzungen und der neurologischen Ausfälle der linken Hinterextremität von einer Nervenschädigung des *N. ischiadicus* ausgegangen, was bereits die erste Voraussetzung für neuropathische Schmerzen erfüllt. Im weiteren Verlauf zeigte die Katze Hyperalgesie/Allodynie und Automutilation durch vermehrtes Lecken im Bereich der ehemaligen Hautnekrosen. Es wird vermutet, dass diese Symptome einerseits durch die Schädigung der schmerzhemmenden absteigenden Bahnen vom Gehirn, und andererseits von Mikroglia (welche verbleibende Neurone aktivieren), hervorgerufen werden (Watson und Sandroni 2016). Weiters waren die Chronizität der klinischen Symptome und das mangelnde Ansprechen auf bestimmte Analgetika weitere Hinweise auf das Vorhandensein neuropathischer Schmerzen. Aufgrund der beschriebenen Symptome wurde die Katze perioperativ bereits auf eine multimodale Analgesie gesetzt. Es hat sich gezeigt, dass bei neuropathischen Schmerzpatienten ein multimodaler Therapieansatz, d.h. die Kombination verschiedener Analgetika, die an unterschiedlichen Stellen der Schmerzkaskade ansetzen, sinnvoller und auch effektiver ist, als eine Monopräparat-Therapie (White 2008). Durch die Kombination mehrerer Medikamente miteinander tritt meist ein synergistisch schmerzhemmender Effekt auf, sodass die Einzeldosen der unterschiedlichen Wirkstoffe niedriger gehalten werden können und somit auch weniger Nebenwirkungen zu erwarten sind (White 2008). Da es keinen Goldstandard in

der Therapie neuropathischer Schmerzen gibt, wurde die Katze auf zunächst auf einer multimodalen Schmerztherapie mit Meloxicam, Methadon/Tramadol und Gabapentin gesetzt.

Meloxicam, ein NSAID wird in der Veterinärmedizin sehr verbreitet eingesetzt. Meloxicam bindet vor an COX-1 und COX-2 Rezeptoren. Somit hat es zentrale und entzündungshemmende Eigenschaften der durch die Blockade der Prostaglandinproduktion (Goich et al. 2019). Zusätzlich blockieren sie im Rückenmark die Aktivierung von Glutamat- und Substanz-P-Rezeptoren, was zu einer Verminderung von Hyperästhesie/Hyperalgesie führen kann (Mathews 2008). Da die eigentliche Ursache für neuropathische Schmerzen meist keine rein entzündliche ist, wirken NSAIDs teilweise nur unzureichend (Epstein 2020). Da aber bei einigen neuropathischen Schmerz-Syndromen entzündliche Komponenten am Schmerzgeschehen beteiligt sind („mixed pain“), werden NSAIDs trotzdem oft erfolgreich als Teil einer multimodalen Schmerztherapie bei neuropathischen Schmerzen eingesetzt werden (Grubb 2010).

Methadon und Tramadol gehören zur Gruppe der Opioidanalgetika und bewirken über die Aktivierung von Opioidrezeptoren eine starke Analgesie (Löscher und Richter, 2016.) Die Wirkung und Anwendung von Opioiden bei neuropathischen Schmerzen sind umstritten (Mathews 2008; Epstein 2020), tendenziell wirken sie aber bei neuropathischen Schmerzen, deren Ursache im peripheren Nervensystem liegen, besser als bei Schmerzen, deren Ursache im zentralen Nervensystem liegt (Mathews 2008). Methadon ist zusätzlich auch ein N-methyl-D-Aspartat-Rezeptor-Antagonist und ein Serotonin-Wiederaufnahme-inhibitor, weswegen es in der Humanmedizin häufig bei neuropathischen Schmerzen eingesetzt wird (Malchow und Black 2008). Tramadol hingegen ist ein nur schwaches, synthetisches Codein-Analogon und ein schwacher μ -Rezeptor Agonist, der in der Humanmedizin für moderate Schmerzen unterschiedlichen Ursprungs verwendet wird (Mathews 2008; Grubb 2010; Epstein 2020). Zwei Tage post OP wurde die Katze von Methadon auf Tramadol umgestellt, da es das einzige Opioid ist, das zur oralen Anwendung bei Hund und Katze zugelassen ist und somit eine längerfristige intravenöse Medikamentengabe vermieden werden konnte.

Gabapentin ist per se kein Analgetikum, sondern zählt zu den Antiepileptika. Es bindet an alpha-2-delta-Untereinheiten von spannungsabhängigen Calciumkanälen und verhindert die Ausschüttung von exzitatorischen Neurotransmittern. Es hat bei Katzen sowohl oral, als auch intravenös eine gute Bioverfügbarkeit und obwohl es noch keine klinischen Studien über den Einsatz von Gabapentin bei akuten oder chronischen neuropathischen Schmerzen bei Katzen gibt, lassen verschiedene Fallberichte darauf schließen, dass es einen guten analgetischen Effekt bei dieser Art von Schmerzen erzielen kann (Grubb 2010; Epstein 2020).

Im vorliegenden Fall brachte dieses multimodale medikamentöse Schmerzmanagement mit einem Opioid (Methadon oder Tramadol), Meloxicam und Gabapentin auch zweieinhalb Monate nach der Operation leider nur wenig Fortschritt und die Klinik der Katze verbesserte sich nur minimal. Die unzureichende analgetische Wirkung von Gabapentin im vorliegenden Fall könnte darauf zurückzuführen sein, dass für diese Katze keine optimale Dosierung gefunden wurde. Womöglich hätte die Dosierung für höher, oder aber auch das Intervall kürzer gewählt werden müssen. In der Literatur ist bekannt, dass es sich mitunter schwierig gestalten kann, die richtige Dosierung und das passende Dosisintervall für Gabapentin zu finden. Es wird empfohlen, bei Katzen mit 3 – 5 mg/kg Gabapentin per oral zwei bis drei Mal täglich zu beginnen (Grubb 2010; Mathews 2008; Epstein 2020). Sollte die analgetische Wirkung auch bei 5 mg/kg drei Mal täglich nicht ausreichend sein, so kann die Dosierung schrittweise auf bis zu 50 mg/kg erhöht werden (O'Connor und Dworkin 2009). Da es aber eben individuell sehr große Unterschiede zwischen den einzelnen Patienten gibt, sollte reichlich Zeit zum Finden der passenden Dosierung eingeplant werden. Wurde diese gefunden, sollte die Therapie für mindestens zwei Wochen fortgesetzt werden und Gabapentin anschließend ausgeschlichen werden (O'Connor und Dworkin 2009, Grubb 2010).

Aufgrund der unzureichenden analgetischen Wirkung der oben genannten multimodalen Schmerztherapie wurde vor allem zur Therapie der neuropathischen Schmerzkomponente ein neuer Ansatz gewählt und die Katze auf einmal täglich per oral Amantadin gesetzt. Amantadin wirkt als NMDA-Rezeptor Antagonist vor allem dann, wenn eine Chronifizierung, d.h. zentrale Sensibilisierung stattgefunden hat. Der Übergang von akuten in chronische neuropathische Schmerzen ist in der Regel fließend. Zur zentralen Sensibilisierung kommt es, wenn dauerhaft vermehrt schmerzhafte Reize aus der Peripherie im Rückenmark ankommen und vermehrt Neurotransmitter wie Glutamat oder Substanz P freigesetzt werden (Ji et al. 2018; Sandkühler 2005). Da diese Neurotransmitter an postsynaptische NMDA-Rezeptoren binden, kommt es in weiterer Folge zu einer erhöhten Aktivität dieser Rezeptoren, was (neben Ausfällen der schmerzhemmenden Bahnen) als einer der Hauptgründe für die Entstehung zentraler Sensibilisierung und den damit einhergehenden chronischen Schmerzen beschrieben wird (Woolf und Salter 2000; Latremoliere und Woolf 2009). Dieses Phänomen wird auch als synaptische Langzeitpotenzierung bezeichnet und mit dem sogenannten „Schmerzgedächtnis“ in Verbindung gebracht. Neuere Studien in der Humanmedizin haben gezeigt, dass NMDA-Rezeptor-Antagonisten bei chronischen Schmerzen gute analgetische Effekte aufweisen (Willis 2002; Robinson und Zhuo 2002; Lagraize et al. 2010). Im vorliegenden Fall muss davon ausgegangen werden, dass es bedingt durch die Wundinfektion und die Schädigung des N. ischiadicus zu einer zentraleren Sensibilisierung gekommen ist, und die Katze deshalb auch nach dem Verheilen der Wunden weiterhin typische Symptome für

neuropathische Schmerzen, wie die Hyperalgesie im ehemaligen Wundbereich, und vermehrtes Leckbedürfnis, verspürte. Durch das massive Trauma und den anhaltenden Wundheilungsstörungen ist es im Rückenmark zu einer vermehrten und lang andauernden Ausschüttung von Neurotransmittern gekommen, was die Reizleitung auf Dauer erleichtert hat und eine Überempfindlichkeit zur Folge hat. Als NMDA-Rezeptor Antagonist verhindert Amantadin das Binden der Neurotransmitter an den postsynaptischen NMDA-Rezeptoren und kann somit Schmerzen, die durch zentrale Sensibilisierung bedingt sind, lindern. Amantadin wurde dieser Katze im ersten Zyklus für insgesamt sieben Wochen gegeben, wobei sie bereits nach vier Wochen symptomlos war. Trotzdem kam es ca. vier Wochen nach dem Absetzen erneut zum vermehrten Lecken an der Stelle, an der die Katze auch zuvor schon Hyperalgesie/Allodynie gezeigt hat. Dies kann damit zusammenhängen, dass das Schmerzgedächtnis noch nicht vollständig gelöscht wurde. Dafür spricht auch, dass nach dem erneuten Beginn der Amantadin-Therapie sich die klinische Symptomatik bereits zwei Tage später deutlich verbesserte, und auch danach nicht mehr auftrat.

Ein limitierender Faktor dieses Fallberichts muss mit Sicherheit das Nicht-durchführen eines Schmerz-Scoring betrachtet werden. Wären von Anfang an Schmerz-Scorings in regelmäßigen Abständen durchgeführt worden, wäre womöglich früher aufgefallen, dass das zu Beginn gewählte multimodale Schmerzmanagement bei dieser Katze nicht ausreichend wirkte und Anpassungen notwendig gewesen wären. Somit hätte die Dauer des schmerzhaften Inputs an das Rückenmark vermindert und/oder verkürzt werden können und zentrale Sensibilisierung hätte in diesem Ausmaß eventuell nicht stattgefunden.

Fazit für die Praxis

Neuropathische Schmerzen sind vor allem bei der Katze schwierig zu diagnostizieren und zu behandeln. Die Anwendung von Amantadin als NMDA-Rezeptor-Antagonist zur Behandlung neuropathischer Schmerzen ist bei der Katze noch kaum beschrieben, in diesem Fallbericht konnte es aber die Symptomatik und die Lebensqualität der Katze deutlich verbessern.

Literaturverzeichnis

- CASHMORE RG, HARCOURT-BROWN TR, FREEMAN PM, JEFFERY ND, GRANGER N. 2009: Clinical diagnosis and treatment of suspected neuropathic pain in three dogs. *Aust Vet J* 87(1):45-50.
- EPSTEIN M. 2020: Feline Neuropathic Pain. *Vet Clin Small Anim* 50(4):789-809.
- FINNERUP NB, HAROUTOUNIAN S, KAMERMAN P, BARON R, BENNETT DLH, BOUHASSIRA D, CRUCCU G, FREEMAN R, HANSSON P, NURMIKKO T, RAJA SN, RICE ASC, SERRA J, SMITH BH, TREEDE RD, JENSEN TS. 2016: Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. *Pain* 157(8):1599-606.
- FREYNHAGEN R, BARON R. 2006: *Kompodium Neuropathischer Schmerz*. Zweite Aufl. Linkenheim-Hochstetten: Aesopus Verlag.
- GOICH M, BASCUNAN A, FAUNDEZ P, VALDES A. 2019: Multimodal analgesia for treatment of allodynia and hyperalgesia after major trauma in a cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery Open Reports* 5(1): 1-8.
- GRUBB T. 2010: Chronic neuropathic pain in veterinary patients. *Top Companion Anim Med* 25(1):45-52.
- HATCH MN, CUSHING TR, CARLSON GD, CHANG EY. 2018: Neuropathic pain and SCI: Identification and treatment strategies in the 21st century. *Journal of the Neurological Sciences* 384: 75-83.
- JI R, NACKLEY A, HUH Y, TRRANDO N, MAIXNER W. 2018: Neuroinflammation and central sensitization in chronic and widespread pain. *Anesthesiology* 129(2): 343-366.
- LAGRAIZE SC, GUO W, YANG K, WIE F, REN K, DUBNER R. 2010: Spinal cord mechanisms mediating behavioral hyperalgesia induced by neurokinin-1 tachykinin receptor activation in the rostral ventromedial medulla. *Neuroscience* 171(4): 1341-56.
- LASCELLES BDX, BROWN DC, CONZEMIUS MG, GILL M, OSHINSKY ML, SHARKEY M. 2008: Evaluation of amantadine in a multimodal analgesic regimen for the alleviation of refractory canine osteoarthritis pain. *J Vet Intern Med* 22(1): 53-9.
- LATREMOLIERE A, WOOLF CJ. 2009: Central Sensitization: A Generator of Pain Hypersensitivity by Central Neural Plasticity. *J Pain* 10(9): 895-926.

- LÖSCHER W, RICHTER A, Hrsg. 2016: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Tiermedizin. Vierte Auflage. Stuttgart: Enke-Verlag.
- MALCHOW RJ, BLACK IH. 2008: The evolution of pain management in the critically ill trauma patient: emerging concepts from global war on terrorism. *Crit Care Med* 36(7): 346-57.
- MATHEWS K. 2008: Neuropathic Pain in Dogs and Cats: If Only They Could Tell Us If They Hurt. *Vet Clin Small Anim* 38(6): 1365-1414.
- MUIR WW III. 2004: Prevalence and characteristics of pain in dogs and cats examined as outpatients at a veterinary teaching hospital. *J Am Vet Med Assoc* 224(9): 1459-63.
- O'CONNOR AB, DWORKIN RH. 2009: Treatment of neuropathic pain: an overview of recent guidelines. *Am. J Med* 122(10): 22-32.
- ROBINSON DA, ZHUO M. 2002: Glutamatergic synapses serve as potential targets for controlling persistent pain. *Curr Anaesth Crit Care* 13: 321-327.
- SANDKÜHLER J. 2005: Neurobiologische Grundlagen des Schmerzgedächtnisses. *Psychoneuro* 31(2): 77-80.
- SCHLERETH T, et al. 2019: Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen. S2k-Leitlinie. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 29.11.2020).
- TARVIN G, PRATA RG. 1980: Lumbosacral stenosis in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 177(2): 154-9.
- TREDE RD, JENSEN TS, CAMPBELL JN, CRUCCU G, DOSTROVSKY JO, GRIFFIN JW, HANSSON P, HUGHES R, NURMIKKO T, SERRA J. 2008: Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 70(18): 1630-5.
- WATSON J, SANDRONI P. 2016: Central Neuropathic Pain Syndromes. *Mayo Clin Proc* 91(3): 372-85.
- WHITE PF. 2008: Multimodal analgesia: its role in preventing postoperative pain. *Curr Opin Investig Drug* 9(1): 76-82.
- WILLIS WD. 2002: Long-term potentiation in spinothalamic neurons. *Brain Res Rev* 40(1-3): 202-14.
- WOOLF CH, SALTER MW. 2000: Neuronal Plasticity: Increasing the Gain in Pain. *Science* 288(5472): 1765-9.

ZIEGLGÄNSBERGER W, LOCHER H. Grundlagen und klinische Bedeutung. aus: LOCHER H, CASSER H-R, STROHMAIER M, GRIFKTA J. 2011. Stuttgart: Thieme Verlag. Spezielle Schmerztherapie der Halte- und Bewegungsorgane. S.31-39

Bezugsquellennachweis:

Amantadinsulfat-10 mg-Kapseln; magistrale Zubereitung der Anstaltsapotheke der Vetmeduni Wien, Austria

Gabapentin: Gabapentin-20 mg-Kapseln; magistrale Zubereitung der Anstaltsapotheke der Vetmeduni Wien, Wien, Austria

Ketamin: Narketan®, Vetoquinol Austria GmbH, Austria

Meloxicam: Metacam®, Boehringer Ingelheim-Vetmedica GmbH, Ingelheim, Deutschland

Methadon: Methadon 10 mg, Streuli Pharma AG, Uznach, Schweiz

Ropivacain: Ropinaest® 7.5 mg/ml; Gebro Pharma GmbH, Austria

Tramadol: Tramadol-HCL-5 mg-Kapseln; magistrale Zubereitung der Anstaltsapotheke der Vetmeduni Wien, Austria

10 Zusammenfassung

Neuropathische Schmerzen sind Schmerzen, die direkt durch Läsionen oder Erkrankungen des Nervensystems entstehen. Sie sind den chronischen Schmerzen zuzuordnen und können erhebliche Auswirkungen auf die Lebensqualität betroffener Patienten haben.

Als Ursachen kommen sämtliche Verletzungen oder Erkrankungen sowohl des peripheren, als auch des zentralen Nervensystems infrage – wobei vor allem bei zentralen neuropathischen Schmerzen Symptome erst Monate oder Jahre nach der tatsächlichen Verletzung oder Erkrankung auftreten können.

Auch die Symptome können sehr unspezifisch sein. Meist werden intensives Putzen bis hin zur Automutilation in bestimmten Körperregionen oder ein zurückgezogenes, abweisendes Verhalten, oder auch plötzliches Aufspringen ohne ersichtlichen Grund beschrieben.

Objektive Tests oder Messungen, die im Praxisalltag einfach anwendbar sind, gibt es nicht. Zur Diagnosestellung sollte die Anamnese (Nervenverletzung, -erkrankung in der Vorgeschichte) berücksichtigt werden und auf Hyperalgesie oder Allodynie oder auch auf neurologische Ausfälle geachtet werden.

Aufgrund der vielfältigen Ursachen, der unspezifischen Symptome, und den nicht vorhandenen eindeutigen Tests, gestaltet sich die Diagnose und auch weitere Behandlung schwierig. Meist wird für die Behandlung neuropathischer Schmerzen Gabapentin mit einem Opioid und einem NSAID kombiniert und je nach Behandlungserfolg langsam eins nach dem anderen reduziert.

Ein neuerer Therapieansatz ist die Anwendung von NMDA-Rezeptor-Antagonisten. Der bekannteste Vertreter dieser Gruppe ist Ketamin, was in Dauertropfinfusionen gute Wirkung zeigt. Für die orale Applikation gibt es vielversprechende Ansätze mit Amantadin, wobei es noch kaum Publikationen für die Anwendung bei der Katze gibt.

11 Summary

Neuropathic pain is pain that is caused by lesions or diseases of the nervous system. It is part of chronic pain and can have a significant impact on life quality of the patient.

There are many reasons that cause neuropathic pain, ranging from peripheral to central nerve damage or disease and especially in central neuropathic pain it can take up to several years for the patient to develop symptoms.

The symptoms can be quite unspecific: most often owners notice that the cat grooms itself less than usual, or in case of hyperalgesia or allodynia licks a certain area a lot more than usual. Owners might also notice that their cat avoids interacting with them or dislike being stroked or picked up. Furthermore, the cat might just jump up for no obvious reason.

There are no objective tests available for everyday practice – most important for diagnosing neuropathic pain are anamnesis (history of nerve damage/disease) and checking for hyperalgesia/allodynia or neurological deficits.

Because of the various reasons, the unspecific symptoms and the non-existing objective tests, it is rather difficult to diagnose and later treat neuropathic pain. Usually treatment consists of gabapentin, opioids and NSAIDs, which are tapered off, one after another.

A new approach for treating neuropathic pain is the use of NMDA-receptor antagonists like ketamine. Ketamine is used successfully in continuous rate infusions, whereas for oral application there are promising attempts with Amantadine (though there is no published data for the usage in cats).

12 Literaturverzeichnis

- ADRIAN D, PAPICH MG, BAYNES R, STAFFORD E, LASCELLES B. 2018. The pharmacokinetics of gabapentin in cats. *J Vet Intern Med* 32(6): 1996-2002.
- AKYUZ G, KENIS O. 2014: Physical Therapy Modalities and Rehabilitation Techniques in the Management of Neuropathic Pain. *Am J Phys Med Rehabil* 93(3): 253-9.
- ALOE L, ROCCO ML, BALZAMINO BO, MICERA A. 2015: Nerve growth factor: a focus on neuroscience and therapy. *Cur Neuropharmacol* 13(3): 294-303.
- AMBROS B, DUKE T. 2013: Effect of low dose rate ketamine infusions of thermal and mechanical thresholds in conscious cats. *Vet Anaesth Analg* 40(6): e76-82.
- AMENGUAL BATLE P, RUSBRIDGE C, NUTTAL T, HEATH S, MARIONI-HENRY K. 2019: Feline hyperaesthesia syndrome with self-trauma to the tail: retrospective study of seven cases and proposal for an integrated multidisciplinary diagnostic approach. *J Feline Med Surg* 21(2): 78-185.
- ANDERSEN G, VESTERGAARD K, INGEMAN-NIELSEN M, JENSEN TS. 1995: Incidence of central post-stroke pain. *Pain* 61(2): 187-93.
- APKARIAN AV, BALIKI MN, GEHA PY. 2009: Towards a theory of chronic pain. *Prog Neurobiol* 87(2): 81-97.
- ATTAL N, BRASSEUR JR, CHAUVIN M, BOUHASSIRA D. 2004: Systemic lidocaine in pain due to peripheral nerve injury and predictors of response. *Neurology* 62(2): 218-25.
- BANIC B, PETERSEN-FELIX S, ANDERSEN OK, RADANOV BP, VILLIGER PM, ARENDT-NIELSEN L, CURATOLO M. 2004: Evidence for spinal cord hypersensitivity in chronic pain after whiplash injury and in fibromyalgia. *Pain* 107(1-2): 7-15.
- BANNISTER K, DICKENSON AH. 2017: The plasticity of descending controls in pain: translational probing. *J Physiol* 595(13): 4159-4166.
- BELL A. 2018: The neurobiology of acute pain. *The Veterinary Journal* 237: 55-62.
- BENITO J, DEPUY V, HARDIE E, ZAMPROGNO H, THOMSON A, SIMPSON W, ROE S, HANSEN B, LASCELLES BDX. 2013: Reliability and discriminatory testing of a client-based metrology instrument, feline musculoskeletal pain index (FMPI) for the evaluation of degenerative joint disease-associated pain in cats. *Vet J* 196(3): 368-73.

- BENITO J, HANSEN B, DEPUY V, DAVIDSON GS, THOMSON A, SIMPSON W, ROE S, HARDIE E, LASCELLES BDX. 2013: Feline musculoskeletal pain index: responsiveness and testing of criterion validity. *J Vet Intern Med* 27(3): 474-82.
- BLEIDNER WE, HARMON JB, HEWES WE. 1965: Absorption, distribution and excretion of amantadine hydrochloride. *J Pharmacol Exp Ther* 150: 484-90.
- BOCKSTAHLER B, WITTEK K, LEVINE D, MAIERL J, MILLIS D. 2019. *Physikalische Medizin, Rehabilitation und Sportmedizin auf den Punkt gebracht. Ein Leitfaden für die Kleintierpraxis. Zweite Aufl. Babenhausen: VBS Verlag.*
- BRAMSON C, HERMMANN DN, CAREY W, KELLER D, BROWN MT, WEST CR, VERBURG KM, DYCK PJ. 2015: Exploring the role of tanezumab as a novel treatment for the relief of neuropathic pain. *Pain Med* 16(6): 1163-76.
- BRONDANI JT, MAMA KR, LUNA SP, WRIGHT BD, NIYOM S, AMBROSIO J, VOGEL PR, RADOVANI CR. 2013: Validation of the English version of the UNESP-Botucatu multidimensional composite pain scale for assessing postoperative pain in cats. *BMC Veterinary Research* 9: 143.
- BUFFINGTON CA, CHEW DJ, WOODWORTH BE. 1999: Feline interstitial cystitis. *J Am Vet Med Assoc* 215(5): 682-7.
- CARR D, GOUDAS C. 1999: Acute pain. *The Lancet* 353: 2051-2058.
- CARR EC, MANN EM. 2002: *Schmerz und Schmerzmanagement. Bern: Hans Huber Verlag, 23-31.*
- CAUZINILLE L. 2000: *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice.*
Fibrocartilagenous Embolism in Dogs 30(1): 155-167.
- CHEW DJ, BUFFINGTON CA, KENDALL MS, DIBARTOLA SP, WOODWORTH BE. 1998: Amitriptyline treatment for severe recurrent idiopathic cystitis in cats. *J Am Vet Med Assoc* 213(9): 1282-6.
- CHOI KH, Hill SA. 2009: Acupuncture treatment for feline multifocal intervertebral disc disease. Case Report. *J Feline Med Surg* 11(8): 706-10.
- CIRIBASSI J. 2009: Understanding behaviour: feline hyperesthesia syndrome. *Compend Contin Educ Vet* 31(3): E10.
- CLARKE SP, BENNETT D. 2006: Feline osteoarthritis: a prospective study of 28 cases. *J Small Anim Pract* 47(8): 439-45.

- COLEMAN KD, SCHMIEDT CW, KIRKBY KR, COLEMAN AE, ROBERTSON SA, HASH J, LASCELLES BDX. 2014: Learning confounds algometric assessment of mechanical thresholds in normal dogs. *Vet Surg* 43(3): 361-7.
- COLLINS SL, MOORE RA, MCQUAY HJ. 1997: The visual analogue pain intensity scale: what is moderate pain in millimetres? *Pain* 72(1-2): 95-7.
- DE DECKER S, WARNER AS, VOLK HA. 2017: Prevalence and breed predisposition for thoracolumbar intervertebral disc disease in cats. *J Feline Med Surg* 19(4): 419-23.
- DE RISIO L. 2015: A review of fibrocartilaginous embolic myelopathy and different types of peracute non-compressive intervertebral disk extrusions in dogs and cats. *Front Vet Sci* 2: 24.
- DEVRIES NM, VAN RAVENSBERG CD, HOBBELEN JSM, OLDE RIKKERT MGM, STAAL JB, NIJHUIS-VAN DER SANDEN MWG. 2012: Effects of physical exercise therapy on mobility, physical functioning, physical activity and quality of life in community-dwelling older adults with impaired mobility, physical disability and/or multi-morbidity: a meta-analysis. *Ageing Res Rev* 11(1): 136-49.
- DIAZ E, MORALES H. 2016: Spinal Cord Anatomy and Clinical Syndromes. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI* 37(5): 360-371.
- EPSTEIN M. 2020: Feline Neuropathic Pain. *Vet Clin Small Anim* 50(4): 789-809.
- EPSTEIN ME, RODANM I, GRIFFENHAGEN G, KADRLIK J, PETTY MC, ROBERTSON SA, SIMPSON SA, SIMPSON W. 2015: AAHA/AAFP pain management guidelines for dogs and cats. *J Feline Med Surg* 17(3): 251-72.
- ESTEBAN MA, DEWEY CW, SCHWARK WS, RISHNIW M, BOOTHE DM. 2018: Pharmacokinetics of Single-Dose Oral Pregabalin Administration in Normal Cats. *Front Vet Sci* 5: 136.
- ESTRELLA JS, NELSON RN, STURGES BK, VERNAU KM, WILLIAMS DC, LECOUTEUR RA, SHELTON GD, MIZISIN AP. 2008: Endoneurial microvascular pathology in feline diabetic neuropathy. *Microvasc Res* 75(3): 403-10.
- EVANGELISTA MC, BENITO J, MONTEIRO BP, WATANABE R, DOODNAUGHT GM, PANG DS, STEGALL PV. 2020: Clinical applicability of the Feline Grimace Scale: real-time versus image scoring and the influence of sedation and surgery. *PeerJ* 8: e8967.

- EVANGELISTA MC, WATANABE R, LEUNG VSY, MONTEIRO BP, O'TOOLE E, PANG DSJ, STEGALL PV. 2019: Facial expressions of pain in cats: the development and validation of a Feline Grimace Scale. *Sci Rep* 9(1): 19128.
- FIELD MJ, COX PJ, STOTT E, MELROSE H, OFFORD J, SU T, BRAMWELL S, CORRADINI L, ENGLAND S, WINKS J, KINLOCH RA, HENDRICH J, DOLPHIN AC, WEBB T, WILLIAMS D. 2006: Identification of the alpha2-delta-1 subunit of voltage dependent calcium channels as a molecular target for pain mediating in the analgesic actions of pregabalin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103(46): 17537-42.
- FINNERUP NB, BIERING-SÖRENSEN F, JOHANNESSEN IL, TERKELSEN AJ, JUHL GI, KRISTENSEN AD, SINDRUP SH, BACH FW, JENSEN TS. 2005: Intravenous lidocaine relieves spinal cord injury pain: a randomized controlled trial. *Anesthesiology* 105(5): 1023-30.
- FINNERUP NB, HAROUTOUNIAN S, KAMERMAN P, BARON R, BENNETT DLH, BOUHASSIRA D, CRUCCU G, FREEMAN R, HANSSON P, NURMIKKO T, RAJA SN, RICE ASC, SERRA J, SMITH BH, TREEDE RD, JENSEN TS. 2016: Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. *Pain* 157(8): 1599-606.
- FOSTER E, WILDNER H, TUDEAU L, HAUETER S, RALVENIUS WT, JEGEN M, JOHANNSEN H, HÖSLI L, HAENRAETS K, GHANEM A, CONZELMANN KK, BÖDL M, ZEILHOFER HU. 2015: Targeted Ablation, Silencing, and Activation Establish Glycinergic Dorsal Horn Neurons as Key Components of a Spinal Gate for Pain and Itch. *Neuron* 85(6): 1289-1304.
- FREYNHAGEN R, BARON R. 2006: *Kompandium Neuropathischer Schmerz. Zweite Auflage.* Linkenheim-Hochstetten: Aesopus.
- GAYNOR JS. 2005: Chronic pain syndrome of feline onychectomy. *NAVCClinician's Brief* 63: 11-3.
- GEARING DP, HUEBNER M, VIRTUE ER, KNIGHT K, HANSEN P, LASCELLES BDX, GEARING RP, DREW AC. 2016: In Vitro and In Vivo Characterization of a Fully Felinized Therapeutic Anti-Nerve Growth Factor Monoclonal Antibody for the Treatment of Pain in Cats. *J Vet Intern Med* 30(4): 1129-1137.
- GIBSON W, WAND BM, O'CONNELL NE. 2017: Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 14(9): CD011976.

- GOICH M, BASCUNAN A, FAUNDEZ P, VALDES A. 2019: Multimodal analgesia for treatment of allodynia and hyperalgesia after major trauma in a cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery Open Reports* 5(1): 1-8.
- GRUBB T. 2010: Chronic neuropathic pain in veterinary patients. *Top Companion Anim Med* 25(1): 45-52.
- GRUEN ME, THOMSON AE, GRIFFITH EH, PARADISE H, GEARING DP, LASCELLES BDX. 2016: A feline-specific anti-nerve growth factor antibody improves mobility in cats with degenerative joint disease-associated pain: a pilot proof of concept study. *J Vet Intern Med* 30(4): 1138-48.
- HANNICH A. 2015: Pflegeansätze in der Behandlung von Schmerzen. Bachelorarbeit der medizinischen Universität Graz im Fach Physiologie.
- HANSEN B. 2000: Acute Pain Management. *Veterinary clinics of north America: small animal practice* 30(4): 899-916.
- HARRIS JE, DHUPA S. 2008: Lumbosacral intervertebral disc disease in six cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 44(3): 109-15.
- HARRIS LK, MURRELL JC, VAN KLINK EGM, WHAY HR. 2015: Influence of experimental protocol on response rate and repeatability of mechanical threshold testing in dogs. *Vet J* 204(1): 82-7.
- HATCH MN, CUSHING TR, CARLSON GD, CHANG EY. 2018: Neuropathic pain and SCI: Identification and treatment strategies in the 21st century. *Journal of the Neurological Sciences* 384: 75-83.
- HAYES C, BROWNE S, LANTRY G. 2002: Neuropathic pain in the acute pain service: a prospective survey. *Acute Pain* 4: 45-8.
- HJERMSTAD MJ, FAYERS PM, HAUGEN DF, CARACENI A, HANKS GW, LOGE JH, FAINSINGER R, AASS N, KAASA S. 2011: Studies Comparing Numerical Rating Scales, Verbal Rating Scales, and Visual Analogue Scales for Assessment of Pain Intensity in Adults: A Systematic Literature Review. *Journal of Pain and Symptom Management* 41(6): 1073-93.
- HODGINS MJ. 2002: Interpreting the meaning of pain severity scores. *Pain Res Manag* 7(4): 192-8.
- HUNT JR, GOFF M, JENKINS H, HARRIS J, KNOWLES TG, LASCELLES BDX, ENOMOTO M, MENDL M, WHAY B, MURRELL JC. 2018: Electrophysiological characterisation of central sensitisation in canine spontaneous osteoarthritis. *Pain* 159(11): 2318–2330.

- HUNT J, KNAZOVICKY D, LASCELLES BDX, MURRELL J. 2019: Quantitative sensory testing in dogs with painful disease: A window to pain mechanisms? *Vet J* 243: 33-41.
- HUNT J, MURRELL J, KNAZOVICKY D, HARRIS J, KELLY S, KNOWLES TG, LASCELLES BDX. 2016: Alfaxalone Anaesthesia Facilitates Electrophysiological Recordings of Nociceptive Withdrawal Reflexes in Dogs (*Canis familiaris*). *PLoS ONE* 11(7): e0158990.
- JI R, NACKLEY A, HUH Y, TRRANDO N, MAIXNER W. 2018: Neuroinflammation and central sensitization in chronic and widespread pain. *Anesthesiology* 129(2): 343-366.
- KLINCK MP, MONTEIRO BP, LUSSIER B, GUILLOT M, MOREAU M, OTIS C, STEAGALL PV, FRANK D, MARTEL-PELLETIER J, PELLETIER JP, RE DEL CASTILLO J, TRONCY E. 2018: Refinement of the Montreal Instrument for Cat Arthritis Testing, for Use by Veterinarians: detection of naturally occurring osteoarthritis in laboratory cats. *J Feline Med Surg* 20(8): 728-740.
- KLINCK MP, RALLAND P, GUILLOT M, MOREAU M, FRANK D, TRONCY E. 2015: Preliminary validation and Reliability Testing of the Montreal Instrument for Cat Arthritis Testing, for Use by Veterinarians, in a Colony of Laboratory Cats. *Animals (Basel)* 5(4): 1252-1267.
- KNAZOVICKY D, HELGESON ES, CASE B, THOMSON A, GRUEN ME, MAIXNER W, LASCELLES BDX. 2017: Replicate effects and test-retest reliability of quantitative sensory threshold in dogs with and without chronic pain. *Vet Anaesth Analg* 44(3): 615-624.
- KO JCH, MAXWELL LK, ABBO LA, WEIL AB. 2008: Pharmacokinetics of lidocaine following the application of 5% lidocaine patches to cats. *J vet Pharmacol. Therap* 31(4): 359-367.
- KOSHARSKYY B, ALMONTE W, SHAPARIN N, PAPPAGALLO M, SMITH H. 2013: Intravenous infusions in chronic pain management. *Pain Physician* 16(3): 231-49.
- KRAIJER M, FINK-GREMMELS J, NICKEL RF. 2003: The short-term clinical efficacy of amitriptyline in the management of idiopathic feline lower urinary tract disease: a controlled clinical study. *J Feline Med Surg* 5(3): 191-6.
- KUKANICH B. 2013: Outpatient oral analgesics in dogs and cats beyond nonsteroidal antiinflammatory drugs: an evidence-based approach. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 43(5): 1109-1125.
- LABUS JS, KEEFE FJ, JENSEN MP. 2003: Self-reports of pain intensity and direct observations of pain behaviour: when are they correlated? *Pain* 102(1-2): 109-24.

- LASCELLES BDX, BROWN DC, CONZEMIUS MG, GILL M, OSHINSKY ML, SHARKEY M. 2008: Evaluation of amantadine in a multimodal analgesic regimen for the alleviation of refractory canine osteoarthritis pain. *J Vet Intern Med* 22(1): 53-9.
- LASCELLES BDX, BROWN DC, CONZEMIUS MG, GILL M, OSHINSKY ML, SHARKEY M. 2019: Measurement of chronic pain in companion animals: Discussions from the Pain in Animals Workshop (PAW) 2017. *The Veterinary Journal* 250: 71-87.
- LATREMOLIERE A, WOOLF CJ. 2009: Central Sensitization: A Generator of Pain Hypersensitivity by Central Neural Plasticity. *J Pain* 10(9): 895-926.
- LOCHER H, CASSER H-R, STROHMAIER M, GRIFKTA J. 2011: Spezielle Schmerztherapie der Halte- und Bewegungsorgane. Stuttgart: Thieme Verlag, 31-39.
- LÖSCHER W, RICHTER A, Hrsg. 2016: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Tiermedizin. Vierte Auflage. Stuttgart: Enke-Verlag.
- MALCHOW RJ, BLACK IH. 2008: The evolution of pain management in the critically ill trauma patient: emerging concepts from global war on terrorism. *Crit Care Med* 36(7): 346-57.
- MAO J. 2012: Current challenges in translational pain research. *Trends Pharmacol Sci* 33(11): 568-73.
- MATHEWS K. 2008: Neuropathic Pain in Dogs and Cats: If Only They Could Tell Us If They Hurt. *Vet Clin Small Anim* 38(6): 1365-1414.
- MEACHAM K, SHEPHARD A, MOHAPATRA DP, HAROUTOUNIAN S. 2017: Neuropathic Pain: Central vs. Peripheral Mechanisms. *Curr Pain Headache Rep*: 21(6): 28.
- MELZACK R, WALL PD. 1965: Pain mechanisms: a new theory. *Science* 150(3699): 971-9.
- MEYHOFF CS, THOMSEN CH, RASMUSSEN LS, NIELSEN PR. 2006: High incidence of chronic pain following surgery for pelvic fracture. *Clin J Pain* 22(2): 167-72.
- MIZISIN AP, NELSON RQ, STURGES BK, VERNAU KM, LECOUTEUR RA, WILLIAMS DC, BURGERS ML, SHELTON GD. 2007: Comparable myelinated nerve pathology in feline and human diabetes mellitus. *Acta Neuropathol* 113(4): 431-42.
- MIZISIN AP, SHELTON GD, BURGERS ML, POWELL HC, CUDDON PA. 2002: Neurological complications associated with spontaneously occurring feline diabetes mellitus. *J Neuropathol Exp Neurol* 61(10): 872-4.

- MOAYEDI M, DAVIS K. 2012: Theories of pain: from specificity to gate control. *J Neurophysiol* 109(1): 5-12.
- MÜCKE M, CUHLS H, RADBRUCH L, BARON R, MAIER C, TÖLLE T, TREEDE RD, ROLKE R. 2014: Quantitative sensory testing. *Schmerz* 28(6): 635-46.
- MUIR WW III. 2004: Prevalence and characteristics of pain in dogs and cats examined as outpatients at a veterinary teaching hospital. *J am Vet Med Assoc* 224(9): 1459-1463.
- NIKOLAJSEN L, JENSEN TS. 2000: Phantom limb pain. *Curr Rev Pain* 4(2): 166-70.
- O'CONNOR AB, DWORKIN RH. 2009: Treatment of neuropathic pain: an overview of recent guidelines. *Am. J Med* 122(10 Suppl): 22-32.
- O'HAGAN BJ. 2006: Neuropathic pain in a cat post-amputation. *Aust Vet J* 84(3): 83-86.
- PASCOE PJ, ILKIW JE, CRAIG C, KOLLIAS-BAKER C. 2007: The effects of ketamine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in cats. *Vet Anaesth Analg* 34(1): 31-9.
- POPONEY C, ANSELL V, RENNEY K. 2007: Pudendal Entrapment as an Etiology of Chronic Perineal Pain: Diagnosis and Treatment. *Neurourology and Urodynamics* 26(6): 820-827.
- QIU YI, L., FENG ZHI, W., XIULUN, G., XUEQIN, Y., LING, Z., JIE, C., YINJIA, H., RONG, Z., BIXIU, Z., LANYING, L. 2019: The Involvement on Descending Pain Inhibitory System in Electroacupuncture-Induced Analgesia. *Front Integr Neurosci* 21; 13-38.
- REED MD, VAN NOSTRAN W. 2014: Assessing Pain Intensity With the Visual Analog Scale: A Plea for Uniformity. *J Clin Pharmacol* 54(3): 241-4.
- REID J, SCOTT EM, CALVO G, NOLAN AM. 2017: Definitive Glasgow acute pain scale for cats: validation and intervention level. *Veterinary Record* 180(18): 449.
- RICHEBE P, CAPDEVILA X, RIVAT C. 2018: Persistent postsurgical pain: pathophysiology and preventative pharmacologic considerations. *Anesthesiology* 129(3): 590-607.
- RODKEY WG, SHARP NJH. 2003: Surgery of the peripheral nervous system. Slatter DH (Hrsg.) *Textbook of small animal surgery*. Dritte Aufl. Philadelphia: Saunders Verlag. S. 1218-26.
- ROLKE R, BARON R, MAIER C, TÖLLE TR, TREEDE RD, BEYER A, BINDER A, BIRBAUMER N, BIRKLEIN F, BÖTEFÜR IC, BRAUNE S, FLOR H, HUGE V, KLUG R, LANDWEHMEYER GB, MAGERL W, MAIHÖFNER C, ROLKO C, SCHAUB C, SCHERENS A,

- SPRENGER T, VALET M, WASSERKA B. 2006: Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain* 123(3): 231-43.
- RUSBRIDGE C, HEATH S, GUNN-MOORE D, KNOWLER SP, JOHNSTON N, MCFADYEN AK. 2010: Feline orofacial pain syndrome (FOPS): a retrospective study of 113 cases. *J feline Med Surg* 12(6): 498-508.
- SANCHIS-MORA S, CHANG YM, ABEYESINGHE S, FISHER A, VOLK HA, PELLIGAND L. 2017: Development and initial validation of a sensory threshold examination protocol (STEP) for phenotyping canine pain syndromes. *Vet Anaesth Analg* 44(3): 600-14.
- SANDKÜHLER J. 2005: Neurobiologische Grundlagen des Schmerzgedächtnisses. *Psychoneuro* 31(2): 77-80.
- SAWYNOK J, ESSER MJ, REID AR. 2001: Antidepressants as analgesics: an overview of central and peripheral mechanisms of action. *J Psychiatry Neurosci* 26(1): 21-29.
- SCHLERETH T, et al. 2019: Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen. S2k-Leitlinie. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 29.11.2020).
- SCHOFFNEGGER D, RUSCHEWEYH R, SANDKÜHLER J. 2008: Spread of excitation across modality borders in spinal dorsal horn of neuropathic rats. *Pain* 135(3): 300-10.
- SIAO KT, PYPENDOP BH, ESCOBAR A, STANLEY SD, ILKIW JE. 2012: Effect of amantadine on oxymorphone-induced thermal antinociception in cats. *J Vet Pharmacol Ther* 35(2): 169-74.
- SIAO KT, PYPENDOP BH, ILKIW JE. 2010: Pharmacokinetics of gabapentin in cats. *Am J Vet Res* 71(7): 817-21.
- SIAO KT, PYPENDOP BH, STANLEY SD. 2011: Pharmacokinetics of amantadine in cats. *J Vet Pharmacol Ter* 34(6): 599-604.
- SIDDAL PJ, MCCLELLAND JM, RUTKOWSKI SB, COUSINS MJ. 2003: A longitudinal study of the prevalence and characteristics of pain in the first 5 years following spinal cord injury. *Pain* 103(3): 249-57.

- SLINGSBY LS, WATERMAN-PEARSON AE. 2000: The post-operative analgesic effects of ketamine after canine ovariohysterectomy - a comparison between pre- or post-operative administration. *Res Vet Sci* 69(2): 147-52.
- SMITH E. 2018: Advances in understanding nociception and neuropathic pain. *Journal of Neurology* 265(2): 231-238.
- SNEDDON LU. 2018: Comparative Physiology of Nociception and Pain. *Physiology* 33(1): 63-73.
- STEAGALL PV, MENTEIRO BP. 2019: Acute pain in cats – Recent advances in clinical assessment. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 21(1): 25-34.
- TANABE M, TAKASU K, TAKEUCHI Y, ONO H. 2008: Pain relief by gabapentin and pregabalin via supraspinal mechanisms after peripheral nerve injury. *J Neurosci Res* 86(15): 3258-64.
- TREEDE RD, JENSEN TS, CAMPBELL JN, CRUCCU G, DOSTROVSKY JO, GRIFFIN JW, HANSSON P, HUGHES R, NURMIKKO T, SERRA J. 2008: Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 70(18): 1630-5.
- TREEDE RD, RIEF W, BARKE A, AZIZ Q, BENNETT MI, BENOLIEL R, COHEN M, EVERS S, FINNERUP NB, FIRST MB, GIAMBERARDINO MA, KAASA S, KOSEK E, LAVANDHOMME P, NICHOLAS M, PERROT S, SCHOLZ J, SCHUG S, SMITH BH, SVENSSON P, VLAEYEN JWS, WANG SJ. 2015: A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain* 156(6): 1003-1007.
- TREPANIER LA. 2013: Applying pharmacokinetics to veterinary clinical practice. *Vet Clin Nort Am Small Anim Pract* 43(5): 1013-26.
- WALLACE MS. 2001: Pharmacologic treatment of neuropathic pain. *Curr Pain Headache Rep* 5(2): 138-50.
- WANG H, ROMANO G, FEDGCHIN M, RUSSELL L, SANGA P, KELLY KM, FRUSTACI ME, THIPPHAWONG J. 2017: Fulranumab in patients with pain associated with postherpetic neuralgia and postraumatic neuropathy: efficacy, safety, and tolerability results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase-2 study. *Clin J Pain* 33(2): 99–108.
- WATSON J, SANDRONI P. 2016: Central Neuropathic Pain Syndromes. *Mayo Clin Proc* 91(3): 372-385.
- WEST SJ, BANNISTER K, DICKENSON AH, BENNET DL. 2015: Circuitry and Plasticity of the dorsal horn – toward a better understanding of neuropathic pain. *Neuroscience* 300: 254-275.

- WHITE PF. 2008: Multimodal analgesia: its role in preventing postoperative pain. *Curr Opin Invetig Drug* 9(1): 76-82.
- WIESELER J, ELLIS A, McFADDEN A, STONE K, BROWN K, CADY S, BASTOS LF, SPRUNGER D, REZVANI N, JOHNSON K, RICE KC, MAIER SF, WATKINS LR. 2017: Supradural inflammatory soup in awake and freely moving rats induces facial allodynia that is blocked by putative immune modulators. *Brain Res* 1664: 87-94.
- WILLIAMSON A, HOGGART B. 2005: Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *Journal of Clinical Nursing* 14(7): 798-804.
- WOOLF CH, SALTER MW. 2000: Neuronal Plasticity: Increasing the Gain in Pain. *Science* 288(5472): 1765-9.
- YAGIELA JA. 1991: Local Anethetics. *Anseth Prog* 38(4-5): 128-141.
- YAMAZAKI A, EDAMURA K, TANEGASHIMA K, TOMO Y, YAMAMOTO M, HIRAO H, SEKI M, ASANO K. 2020: Utility of a novel activity monitor assessing physical activities and sleep quality in cats. *PLoS One* 15(7): e0236795.
- ZEILIG G, ENOSH S, RUBIN-ASHER D, LEHR B, DEFRIN R. 2012: The nature and course of sensory changes following spinal cord injury: predictive properties and implications on the mechanism of central pain. *Brain* 135: 418-30.
- ZIEGLGÄNSBERGER W, LOCHER H. Grundlagen und klinische Bedeutung. aus: LOCHER H, CASSER H-R, STROHMAIER M, GRIFKTA J. 2011. Thieme Verlag. Spezielle Schmerztherapie der Halte- und Bewegungsorgane. S. 31-39
- ZHANG R, LAO L, REN K, BERMAN BM. 2014: Mechanisms of Acupuncture-Electroacupuncture on Persistent Pain. *Anesthesiology* 120(2): 482-503.

13 Abbildungsverzeichnis

Abbildungen:

Abbildung 1: GOLDBERG ME, SHAFFRAN N. 2015. Pain Management for Veterinary Technicians and Nurses, 4th Edition, Wiley Blackwell. Gezeichnet von Kristen Cooley.

Abbildung 2: SCHÜNKE M, SCHUCHMACHER U, VOLL M. 2006. Prometheus Lernatlas der Anatomie. Kopf und Neuroanatomie. Stuttgart: Thieme Verlag.

Abbildung 3: LOCHER H, CASSER H-R, STROHMAIER M, GRIFKTA J. 2011. Spezielle Schmerztherapie der Halte- und Bewegungsorgane. Stuttgart: Thieme Verlag.

Abbildung 4: MOAYEDI M, DAVIS K. 2012. Theories of pain: from specificity to gate control. J Neurophysiol 109(1): 5-12.

Abbildung 5: SCHÜNKE M, SCHUCHMACHER U, VOLL M. 2006. Prometheus Lernatlas der Anatomie. Kopf und Neuroanatomie. Stuttgart: Thieme Verlag.

Abbildung 6: HOLME M, KÜCH D, DERRA C. 2012. Krankheiten des Bewegungsapparates. Curriculum Chronischer Schmerz. Deutsche Rentenversicherung Bund. S. 11

Abbildung 7: MUIR WW, WOOLF CJ. 2019. Mechanisms of pain and their therapeutic implications. J Am Vet Med Assoc 219(10): 1346-56.

Abbildung 8: MUIR WW, WOOLF CJ. 2019. Mechanisms of pain and their therapeutic implications. J Am Vet Med Assoc 219(10): 1346-56.

Abbildung 9: MATHEWS K. 2008. Neuropathic Pain in Dogs and Cats: If Only They Could Tell Us If They Hurt. Vet Clin Small Anim Pract 38(6): 1365-414.

Abbildung 10: FINNERUP NB, HAROUTOUNIAN S, KAMERMAN P, BARON R, BENNETT DLH, BOUHASSIRA D, CRUCCU G, FREEMAN R, HANSSON P, NURMIKKO T, RAJA SN, RICE ASC, SERRA J, SMITH BH, TREEDE RD, JENSEN TS. 2016: Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. Pain. 157(8): 1599-606.

Abbildung 11: GRUBB T. 2018. Gabapentin and Amantadine for Chronic Pain: Is Your Dose Right? Today's Veterinary Practice.

Abbildung 12: GRUBB T. 2018. Gabapentin and Amantadine for Chronic Pain: Is Your Dose Right? Today's Veterinary Practice.

Tabellen:

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien der Literatursuche

Tabelle 2: Übersicht der Suchergebnisse

Tabelle 3: Übersicht gefundener und verwendeter Artikel aus der Humanmedizin

Tabelle 4: Übersicht gefundener und verwendeter Artikel aus der Veterinärmedizin

Tabelle 5: Übersicht gefundener und verwendeter Artikel zu neuropathischen Schmerzen bei der Katze