Tierärztliche Hochschule Hannover

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

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Grades einer

Doktorin der Veterinärmedizin

- Doctor medicinae veterinariae -

(Dr. med. vet.)

vorgelegt von

Marina Hoffmann

Frankfurt am Main

Hannover 2010

Wissenschaftliche Betreuung: PD Dr. Sabine Kramer, Klinik für Kleintiere

1. Gutachterin: PD Dr. Sabine Kramer

2. Gutachter: Prof. Dr. Manfred Kietzmann

Tag der mündlichen Prüfung: 09.11.2010

Teile dieser Arbeit wurden in Form eines Vortrags auf dem jährlichen Kongress des European College of Veterinary Anaesthesia, Cambridge (Großbritannien), März 2010 (Thermal and mechanical threshold testing in beagle dogs, baseline reproducibility and the influence of sedation and opioid analgesia), sowie in Form eines Posters auf dem jährlichen Kongress der European Society (ESVN) und des European College of Veterinary Neurology (ECVN), Cambridge (Großbritannien), September 2010 (Thermal and mechanical threshold testing in dogs treated with fentanyl, levomethadone, acepromazine or saline) veröffentlicht.

Meinen Eltern, Ricarda, Marcella und Patrick

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung 9

2 Literaturübersicht 11
2.1 Schmerz 11
2.1.1 Schmerz bei Tieren – Einführung 11
2.1.2 Physiologie 12
2.1.3 Pathophysiologie des Schmerzes 14
2.1.4 Reaktionen auf Schmerz 16
2.2 Analgesiometrische Testsysteme beim Tier 16
2.2.1 Allgemeines 16
2.2.2 Schmerzmodelltypen und Beispiele 18
2.2.3 Schmerzmodelle in der Anwendung am Hund 21
2.3 Schmerzbehandlung bei Hunden/Testsubstanzen 23
2.3.1 Analgesie 23
2.3.2 Testsubstanzen 24
2.3.3 NSAID´s 27
2.3.4 Sedation 28

3 Eigene Untersuchungen 30
3.1 Material 30
3.2 Thermisches Schmerzmodell 31
3.2.1 System- und Versuchsaufbau 31
3.2.2 Kalibrierung des Systems 35
3.3 Mechanisches Schmerzmodell 38
3.3.1 System- und Versuchsaufbau 38

4 Versuchsdurchführung 41
4.1 Versuchstiere, Haltung und Fütterung 41
4.1.1 Training der Tiere 42
4.1.2 Vorbereitung der Tiere 42
4.2 Methode 43
4.2.1 Bestimmung der Schmerzschwellenwert-Temperatur 43

4.2.2 Bestimmung des Schmerzschwellenwert-Druckes 45
4.2.3 Bestimmung der Sedation 47
4.2.4 Untersuchung der Reproduzierbarkeit 48
4.2.5 Scheintestung 48
4.3 Untersuchung von Wirkstoffen im thermischen und im mechanischen Schmerzmodell 49
4.3.1 Vergleichssubstanzen 49
4.4 Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Levomethadon und Fentanyl... 49
4.4.1 Methode 49
4.5 Adaption 51
4.5.1 Thermisches Schmerzmodell 51
4.5.2 Mechanisches Schmerzmodell 51
4.6 Statistische Auswertung 52
4.6.1 Thermisches Schmerzmodell 53
4.6.2 Mechanisches Schmerzmodell 54
4.6.3 Pharmakokinetik 54
4.6.4 Sedation 54

5 Ergebnisse 56
5.1 Tiere 56
5.1.1 Schmerzreaktionen 56
5.1.2 Scheintestung 57
5.1.3 Hautläsionen 57
5.2 Reproduzierbarkeit 58
5.2.1 Thermisches Testsystem 58
5.2.2 Mechanisches Testsystem 62
5.3 Wirkstoffe 66
5.3.1 Levomethadon 66
5.3.2 Fentanyl 75
5.3.3 Metamizol 84
5.3.4 Acepromazin 90
5.3.5 Vergleich der Sedation der angewandten Wirkstoffe 95

6 Diskussion 97
6.1 Methodik 97
6.1.1 Versuchstiere 97
6.1.2 Thermisches Schmerzmodell 97
6.1.3 Mechanisches Schmerzmodell 97
6.2 Vergleich der Ergebnisse des thermischen und mechanischen Schmerzmodells 97
6.3 Wirkstoffe 97
6.3.1 Opioide 97
6.3.2 Metamizol 97
6.4 Individuelle Unterschiede im Schmerzempfinden 97
6.5 Sedation 97
6.6 Reproduzierbarkeit 97

7 Abschließende Beurteilung 97

8 Ausblick 97

9 Zusammenfassung (deutsch) 97

10 Summary (english) 97

11 Literaturverzeichnis 97

12 Danksagung 97

1 Einleitung

Schmerz ist eines der häufigsten Symptome in der veterinärmedizinischen Praxis. Dennoch wurde der Schmerzerkennung und Linderung beim Tier bis vor kurzem noch wenig Aufmerksamkeit gewidmet (BERTOLINI et al. 2002).

Die Gründe dafür sind komplex: der Glaube, Schmerz sei natürlich, oder dass Tiere keinen Schmerz empfinden, mangelnde Schmerzerkennung oder Angst vor Nebenwirkungen und Toxizität von Analgetika. Ethische Bedenken, die Sorge der Patientenbesitzer hinsichtlich einer angemessenen Schmerztherapie, sowie die wachsende Erkenntnis der medizinischen Relevanz einer angemessenen Analgesie hinsichtlich der Rekonvaleszenz, haben diese Einstellung geändert (HUGONNARD et al. 2004).

Immer häufiger werden operative Eingriffe beim Hund durchgeführt, die eine adäquate Analgesie erforderlich machen. Beim Einsatz von Analgetika erfolgt die Dosierung jedoch häufig empirisch, oder es werden Dosierungen von anderen Tierarten übernommen, die zu einer für den Hund unangemessenen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik führen können (ROBERTSON et al. 2003).

Die analgetische Versorgung der Patienten hat sich in der Veterinärmedizin in den letzten Jahrzehnten wesentlich verbessert. Dennoch werden die meisten Analgetika aus wirtschaftlichen Gründen speziell zur Anwendung am Menschen entwickelt und erst dann schrittweise zur Schmerztherapie am Tier modifiziert. Aufgrund des Fehlens verbaler Kommunikation kann ähnlich wie bei Kleinkindern und Säuglingen die Schmerzbewertung bei Tieren ein wesentliches Problem der Schmerztherapie darstellen (OTTO 2001).

Gerade beim Hund kommen noch rassespezifische Unterschiede hinzu: sportlich oder zur Arbeit geführte Hunde wie z.B. Jagdhunde reagieren auf einen empfundenen Schmerz deutlich schwächer als z.B. Windhunde oder Toyrassen (HART u. MILLER 1985; WRIGHT et al. 1985; FAGELLA 1997).

Die Schmerz- und Analgesieforschung erfordert Untersuchungen unter Labor- und klinischen Bedingungen, um jeder Tierart eine angemessene Schmerztherapie in

einer angemessenen Dosierung zu ermöglichen. Testsysteme, die bislang beim Hund eingesetzt wurden, erforderten oft einen direkten Kontakt. Die Tiere scheinen teilweise auf die bloße Berührung mit dem Testsystem stärker zu reagieren, als auf die eigentliche Reizquelle (BARNHART et al. 2001).

In einer Studie mit einem mechanischen Test mit direkter Manipulation am Tier, zogen die Hunde schon beim bloßen Ansetzen des Druckelements die zu stimulierende Gliedmaße weg. Die Autoren nahmen diese erste Reaktion nicht in ihre Schmerzbeurteilung mit auf (KUKANICH et al. 2005). Dies verdeutlicht die Ungenauigkeit von bereits für den Hund entwickelten analgetischen Testsystemen, die eine direkte Manipulation am Tier implizieren.

Die beiden Testsysteme, die in dieser Arbeit verwendet wurden, wurden bereits erfolgreich zur Schmerzbewertung bei der Katze eingesetzt. Sie haben den Vorteil gegenüber anderen Systemen zur Bewertung von Schmerz beim Tier, dass sich die Tiere während der Messungen frei bewegen können und der Reiz aus einem Abstand von mehreren Metern ausgelöst werden kann.

Durch die Verwendung zweier unterschiedlicher Reizqualitäten (thermisch und mechanisch) sollte eine möglichst präzise Einschätzung der Schmerzschwelle und der durch Medikamentengabe erzielten Nozizeption ermöglicht werden. Darüber hinaus sollte durch die Bestimmung der Plasmakonzentrationen von Levomethadon und Fentanyl eine Unterscheidung zwischen methodischen Mängeln und einer abweichenden Pharmakokinetik in Bezug auf den mit den Testsystemen bestimmten analgetischen Effekt der beiden Wirkstoffe möglich sein.

Ziel dieser Arbeit ist die Adaption beider speziell für die Katze entwickelten Testsysteme an den Hund und deren Evaluierung.

2 Literaturübersicht

2.1 Schmerz

2.1.1 Schmerz bei Tieren – Einführung

Obwohl Schmerz eines der häufigsten Symptome in der Medizin ist, wurde ihm bis vor kurzen in der Veterinärmedizin noch wenig Bedeutung geschenkt (BERTOLINI et. al. 2002). Dafür gibt es komplexe Gründe: Der Glaube, Schmerz sei natürlich, oder dass Tiere keinen Schmerz empfinden, mangelnde Schmerzerkennung oder Angst vor Nebenwirkungen und Toxizität von Analgetika. Ethische Bedenken, Sorgen der Patientenbesitzer hinsichtlich einer angemessenen Schmerztherapie, sowie die wachsende Erkenntnis, wie medizinisch wichtig eine wirksame Analgesie ist, haben diese Einstellung geändert (HUGONNARD et al. 2004).

Da es noch keine definierten Kriterien für die Schmerzbeurteilung gibt, ist es schwer Schmerz festzustellen (SMITH et al. 1996). Man geht aber heute davon aus, dass das Schmerzempfinden aller Säugetiere vergleichbar ist. Tiere zeigen Aversionen gegen Reize, die beim Menschen ein Schmerzempfinden verursachen (LASCELLES 1999). Entsprechend dieser Auffassung, erfolgt die Testung der Wirksamkeit von Analgetika für Menschen an Tieren (SCHLENKER 1996).

Zur Beurteilung von Schmerzen gibt es verschiedene Punktesysteme (Scoring Systems), die auf der Veränderung klinischer und physiologischer Parameter basieren.

Beim Menschen wird häufig die visuelle Analog-Skala (Visual Analogue Scale - VAS), bzw. Numerische Einschätzungsskala (Numeric Rating Scale - NRS) angewendet, bei der der Patient die Intensität des Schmerzempfindens bewerten soll (SCOTT u. HUSKINSSON 1976, 1979; DOWNIE et al. 1978). Darüber hinaus gibt es einfache deskriptive Bewertungstabellen (Simple Descriptive Scales – SDS) (HOLTON et al. 1998).

Diese Form der Schmerzbeurteilung wird inzwischen auch beim Tier verwendet. Sie wird vor allem beim Hund zur postoperativen Schmerzbeurteilung angewendet (LASCELLES et al. 1997; FIRTH u. HALDANE 1999; SLINGSBY u. WATERMAN-

PEARSON 2000; SLINGSBY et al. 2001; LEMKE et al. 2002). Ein weiteres Testsystem zur visuellen Schmerzbeurteilung ist der Glasgow Pain Scale. Auch hier wird anhand von zu vergebenden Punkten das Schmerzempfinden des Tieres beurteilt. Dieser Test wird für den Hund ständig modifiziert und weiter entwickelt (MURREL et al. 2008).

Eine andere Möglichkeit der Schmerzbeurteilung beim Tier ist die Konzentrationsbestimmung von Kortisol und Katecholaminen. Sie ist nach der Ansicht einiger Autoren ein objektiver Indikator für Schmerz bei Tieren (BENSON et. al. 1991; LIN et. al. 1993; POPILSKI et. al. 1993; SMITH et. al. 1996). Dieses wird jedoch in der Literatur kontrovers diskutiert. Es kann zwar eine Beeinflussung der Kortisolkonzentration nachgewiesen werden, als Schmerzparameter ist Kortisol jedoch nicht geeignet.

Veränderungen der Herzfrequenz, Atemfrequenz, des Blutdruckes und biochemischer Faktoren (Kortisol, Adrenalin, Noradrenalin und ß-Endorphin) können auch durch andere Faktoren verursacht werden (TABORSKY et al. 1982; BENSON 1995; SMITH et al. 1996).

Es gibt bei der Schmerzbeurteilung keinen „goldenen Standard“, daher ist es außerordentlich schwierig, jedem individuellen Tier eine angemessene Analgesie zukommen zu lassen (HELLYER 2002).

2.1.2 Physiologie

Das Verständnis von Schmerz und seiner Entstehung ist die Grundlage für eine adäquate Schmerztherapie und für das Verständnis der Funktions- und Wirkungsweise von Schmerzmodellen (LAMONT et al. 2000; LAMONT 2002).

KITCHELL und ERIKSON (1983) definieren Schmerz als ein komplexes physiologisches Phänomen, das neben physischen, auch emotionale Komponenten enthält und daher beim Tier noch wesentlich schwieriger wahrzunehmen und zu diagnostizieren ist als beim Menschen.

Die 1973 gegründete “International Association for the Study of Pain” (IASP) hat folgende Definition von Schmerz festgelegt: „Schmerz ist ein unangenehmes Sinnes-

und Gefühlserlebnis, das mit aktueller oder potentieller Gewebeschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen beschrieben wird“(IASP 1986; LARSEN 1995).

Schmerz lässt sich hinsichtlich seines Entstehungsortes in somatischen, viszeralen und neuropathischen Schmerz einteilen.

Der somatische Schmerz wird nach zwei Qualitäten klassifiziert. Stammt er aus der Haut, wird er als Oberflächenschmerz bezeichnet. Myelinisierte Fasern vom Aδ-Typ haben einen kleinen Durchmesser und eine hohe Leitungsgeschwindigkeit (5-30 m/s) mit der sie diesen scharfen, gut lokalisierten Erstschmerz weiterleiten. Der Tiefenschmerz entsteht durch Veränderungen im Bereich von Skelettmuskulatur, Knochen, Gelenken, Sehnen und Faszien (JÄNIG 1993; LARSEN 1995). Nichtmyelinisierte polymodale C-Fasern leiten diesen dumpfen, brennenden Zweitschmerz mit einer Leitungsgeschwindigkeit von etwa 1 m/s weiter (SILBERNAGEL u. DESPOPOULOS 1991; OTTO 2001).

Der viszerale Schmerz (Eingeweideschmerz) wird als tief, dumpf, ziehend oder drückend beschrieben. Er entsteht durch Dehnung von Hohlorganen, isovolumetrischen Kontraktionen, Mesenterialzug, Hypoxie, Mukosaerosion oder Kapseldehnung (JÄNIG 1993).

Der neuropathische Schmerz entsteht als Folge einer Verletzung des peripheren oder zentralen Nervensystems und kann als Spezialform des chronischen Schmerzes angesehen werden (FRUHSTORFER 1996; SCHAIBLE 2007).

Erkennung, Weiterleitung und Verarbeitung noxischer Reize im peripheren und zentralen Nervensystem werden als Nozizeption bezeichnet (LAMONT et al. 2000). Das Schmerzerlebnis stellt dagegen die emotionale Verarbeitung der Nozizeption dar (SANDKÜHLER u. HEINKE 2000).

Der physiologische Schmerzprozess, die Nozizeption, beruht auf Transduktion, Transmission und Modulation von neuralen Signalen in Antwort auf schmerzhafte Stimuli (LAMONT et al. 2000). Der Stimulus wird über Schmerzrezeptoren, den Nozizeptoren, in elektrische Impulse umgewandelt.

Durch die Aktivierung der überall im Körper lokalisierten Nozizeptoren und die Weiterleitung des Reizes durch afferente, sensible Nervenfasern über das Rückenmark zum Gehirn, kommt es zur Entstehung beziehungsweise zur

Wahrnehmung von Schmerz. Diese Aktivierung erfolgt nur unter der Voraussetzung einer potentiellen Schädigung (SOSNOWSKI et al. 1992). Die Nervenreize des gesamten Körpers werden im Thalamus erfasst und in verschiedene Gehirnzentren weitergeleitet und dort verarbeitet.

2.1.3 Pathophysiologie des Schmerzes

Schmerz kann in zwei Arten unterteilt werden. Zum einen in den pathologischen bzw. klinischen Schmerz, zum anderen in den physiologischen Schmerz (WOOLF 1987).

Der pathologische Schmerz resultiert immer aus einer Verletzung von Gewebe (entzündlicher Schmerz) oder Nervengewebe (neuropathischer Schmerz) (WOOLF 1987). Der physiologische Schmerz wird durch nozizeptive Stimulation ausgelöst, die aber keinen Gewebeschaden hervorruft. Durch diese auch als protektiv bezeichnete Schmerzart soll der Körper vor Gewebeschäden bewahrt werden. Er löst verschiedene Schutzreflexe aus und dient durch Lehr- und Lerneffekte der Lebenserhaltung (LaMOTTE et al. 1983; WILLER 1987; WOOLF 1989). Durch eine sofortige Schutzreaktion, kann der physiologische Schmerz zur experimentellen Auslösung von Schmerzen, den so genannten Schmerzmodellen, genutzt werden (DUBNER 1994).

2.1.3.1 Periphere Sensibilisierung

Durch Einwirken einer Noxe wird das die Nozizeptoren umgebende Gewebe geschädigt. Es kommt zur Freisetzung von zellulären Bestandteilen und Entzündungsmediatoren wie z.B. Histamin, Serotonin, Bradykinin, Zytokinen, Leukotrienen und Prostaglandinen (RANG et al. 1991; PORTENOY 1992; SOSNOWSKI et al. 1992; SAXON 1994; WOOLF 1995) und anschließend auch von Neuropeptiden (Substanz P und CGRP). Es folgt eine Vasodilatation mit gesteigerter Gefäßpermeabilität. Die Reizschwelle für die Aδ- und C-Faser-Aktivität wird herabgesetzt. Die Erregbarkeit sensorischer und sympathischer Nervenfasern wird dadurch direkt beeinflusst. (CAMPBELL et al. 1979; LEVINE et al. 1986; WOOLF 1989, 1995, RANG u. URBAN 1995; OTTO 2001).

Durch Aktivierung und Sensibilisierung der Nozizeptoren reagieren diese schon auf unterschwellige Reize mit einer neuronalen Entladung (TREEDE et al. 1992;

PORTENOY 1992; SOSNOWSKI et al. 1992; SAXON 1994; WOOLF 1995). Infolge dessen kommt es zu einer erhöhten Empfindlichkeit gegenüber thermischen und mechanischen Stimuli (OTTO 2001). Durch Adaption der Rezeptoren an eine wiederholte Stimulation, kann es zu einer veränderten Antwort auf den Stimulus kommen. Die Rezeptoren reagieren sensitiver auf einen eintreffenden Reiz und Reize, die zuvor als nicht schmerzhaft empfunden wurden, werden nun als schmerzhaft wahrgenommen (SOSNOWSKI et al. 1992; HELLEBREKERS 2001).

Diese primäre Hyperalgesie kann bereits Minuten nach einer Gewebeschädigung entstehen (OTTO 2001).

2.1.3.2 Zentrale Sensibilisierung

Als zentrale Sensibilisierung bezeichnet man eine gesteigerte Erregbarkeit und Reaktionsbereitschaft spinaler Neurone (WOOLF 1983). Sie wird durch nozizeptive afferente Stimuli (z. B. Trauma) ausgelöst und bleibt nach Beendigung der Stimulation bestehen (WOOLF 1989; WOOLF u. CHONG 1993; OTTO 2001).

Infolgedessen kommt es zu einer Reduktion der Reizschwelle und einer gesteigerten Reaktion auf einen nozizeptiven Stimulus (TOREBJORK et al. 1992).

Durch eine lang anhaltende, wiederholte Stimulation von Nozizeptoren kommt es in den Dorsalhorn-Neuronen im Rückenmark zur präsynaptischen Freisetzung von Glutamat und den Neurokininen Substanz P und Neurokinin A. Infolgedessen kommt es zu einer anhaltenden Depolarisation, die durch die Glutamat bedingte Aktivierung spinaler NMDA-Rezeptoren (N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren) und einen damit verbundenen intrazellulären Kalziumeinstrom noch verstärkt wird (THOMPSON et al. 1990; NAGY et al. 1993).

Die Folgen einer zentralen Sensibilisierung sind eine intensivere und länger andauernde Reizantwort. Durch die Ausdehnung rezeptiver Felder der Dorsalhornneurone auf unbeschädigtes Gewebe, kommt es zu einer sekundären Hyperalgesie in benachbarten Arealen. Durch Senkung der Schmerzschwelle sind bisher nicht schmerzhafte Stimuli in der Lage, eine Schmerzreaktion auszulösen (COOK et al. 1987; HELLEBREKERS 2001; OTTO 2001).

2.1.4 Reaktionen auf Schmerz

Es gibt beim Hund große rassespezifische Unterschiede in der Reaktion auf einen empfundenen Schmerz. Rassen, die im Sport oder zur Arbeit eingesetzt werden, wie z. B. Retriever, zeigen einen empfundenen Schmerz deutlich schwächer als Windhund- oder Toyrassen. Zudem scheinen Terrier stärker auf Umwelteinflüsse zu reagieren als andere Rassen und daher in ihrem Verhalten gegenüber akuten Schmerzen beeinflusst zu werden. Außerdem bringen junge Hunde einen empfundenen Schmerz wesentlich früher und deutlicher zum Ausdruck als alte (HART u. MILLER 1985; WRIGHT et al. 1985; BENSON u. THURMON 1987; FAGELLA 1997).

Neben verschiedenen Reflexen (spinale und lokale Muskelreflexe, sowie supraspinale und autonome Reflexe) kann es zu endokrinen und kortikalen Reaktionen und schließlich zum eigentlichen Schmerzempfinden kommen. SANDFORD et al. (1986) vertreten den Standpunkt, dass man mindestens drei verschiedene Reaktionen auf einen erlebten Schmerz unterscheiden kann. Zum einen ein Lernverhalten, durch das das Tier die Situation in der es Schmerzen erlebt hat in Zukunft meidet. Ein Meide- oder Fluchtverhalten gegenüber dem schmerzhaften Stimulus, oder das Aufmerksam Machen anderer Lebewesen auf den erlebten Schmerz durch Vokalisation oder Körpersprache.

2.2 Analgesiometrische Testsysteme beim Tier

2.2.1 Allgemeines

Durch Tiermodelle zur Untersuchung von Schmerz (analgesiometrische Testsysteme) soll die analgetische Wirksamkeit von Wirkstoffen über die Messung antinozizeptiver Effekte beurteilt werden (ROUGHAN u. FLECKNELL 2002). Durch einen kurzfristigen Schmerzreiz werden Schwellenwerte und Latenzzeiten gemessen, über deren Veränderungen die analgetische Wirksamkeit von Substanzen ermittelt werden kann. Die geringste, gerade noch wahrnehmbare Schmerzerfahrung wird als Schmerzschwelle bezeichnet (HENKE u. ERHARDT 2004). Es lassen sich thermische, mechanische, elektrische und chemische Schmerzreize unterscheiden.

Die Brauchbarkeit der experimentellen Schmerzbeurteilung, um die analgetische Wirkung von Medikamenten zu testen, bleibt umstritten. Laut BEECHER (1953) liegt dies daran, dass experimentelle Schmerzstimulation nicht klinische Schmerzen widerspiegelt.

Wenn man experimentelle Schmerzstimulation anwendet, sollten die Methoden der Schmerzbeurteilung feinfühliger und präziser sein, als klinische Verfahren, wo die Messungen oft durch krankheitsbedingte Faktoren beeinflusst werden. In dem Zusammenhang sollte es leichter sein, die Dauer der Analgesie mit der Kinetik des Medikaments in Zusammenhang zu bringen (FORSTER et al. 1988).

Das ideale, auf Verhaltensbeobachtungen basierende Schmerzmodell sollte laut BEECHER (1957), DUBNER et al. (1976), VIERCK u. COOPER (1984), LINEBERRY (1981) und DUBNER (1985) die folgenden Kriterien erfüllen:

- Der Reiz und die Reaktion sollten natürlich sein. Der Reiz sollte einen definierbaren Start- und Endpunkt haben und er sollte messbar, reproduzierbar und nicht invasiv sein. Nach Auftreten einer Reaktion sollte der Reiz sofort gestoppt werden können, optimaler Weise durch eine Automatik, die das Erreichen eines Endpunktes erkennt (HARGREAVES et al. 1988).
- Die Aktivierung der Nozizeptoren sollte selektiv erfolgen.
- Zwischen Reiz- und Schmerzintensität sollte ein Zusammenhang bestehen. Die Art der Reaktion sollte eine Unterscheidung zwischen Schmerzschwelle und Toleranzschwelle ermöglichen.
- Die Stimulation sollte wiederholbar sein und keine Gewebeschäden hervorrufen.
- Die Anwendung sollte an einer Körperstelle erfolgen, die möglichst geringe tierartliche Unterschiede aufweist.

2.2.1.1 Der Reiz

Um eine Schmerzreaktion zu provozieren, muss zunächst ein Reiz gesetzt werden. Dieser kann thermisch, mechanisch, chemisch oder elektrisch sein.

Es gibt verschiedene Lokalisationen, um Reize zu setzen. Werden Schmerzreize z. B. im Bereich der Haut gesetzt, werden sie von den sich dort befindlichen

Nozizeptoren registriert, über die afferenten Fasern zum Dorsalhorn des Rückenmarks und von dort weiter zu Hirnstamm, Thalamus und Cortex geleitet. Die Reizung der Haut kann auch die darunter liegenden Gewebe, wie z.B. das Periost mit einbeziehen.

Des Weiteren kann der Reiz entweder gleichbleibend sein. Gemessen wird dann die Dauer bis zu einer Reaktion. Oder aber, die Intensität des Reizes nimmt zu. Gemessen wird dann die Intensität (z. B. Temperatur oder Druck) bei der eine Schmerzreaktion auftritt.

Durch die Applikation von Analgetika werden Teile dieses Leitungs- und Verarbeitungssystems blockiert. Die Schmerzschwelle steigt dadurch an, oder verschwindet sogar ganz (SLINGSBY et al. 2001).

2.2.1.2 Die Reaktion

Die Reaktionen auf einen Schmerzreiz lassen sich in einfache Rückzugs- oder Schutzreflexe und komplexe, bewusst durchgeführte Reaktionen, die erlernt oder nicht erlernt sein können, unterteilen (CHAPMAN et al. 1985).

Bei einfachen Reflexen wird der gereizte Körperteil der weiteren Stimulation entzogen. Das Tier kann somit den Abbruch der Stimulation selbst bestimmen.

Beispiele für komplexe nicht erlernte Verhaltensweisen sind Lecken einer zuvor gereizten Körperregion, Schonung einer gereizten Gliedmaße und auch Vokalisation.

Tiere können Reaktionen auf einen Schmerzreiz auch erlernen, indem sie z. B. durch beiseite drücken von Platten elektrische Impulse vermeiden (SELIGMAN u. MAIER 1967).

2.2.2 Schmerzmodelltypen und Beispiele

2.2.2.1 Thermische Reizung

Thermische Reize sind gut quantifizierbar, kontrollierbar und standardisierbar. Sie regen eine verhältnismäßig spezifische Gruppe peripherer Nerven an. Hitzestimulation ist der brauchbarste Reiz, um die auf Schmerz bezogenen Zusammenhänge zwischen Neurophysiologie und Verhalten zu untersuchen (CASEY u. MORROW 1983).

Die Nutzung von Strahlungswärme (OPPEL u. HARDY 1937) und die Nutzung thermischer Kontaktelektroden (KENSHALO 1967; DARIAN-SMITH et al. 1973; DUBNER et al. 1975) sind die beiden am häufigsten genutzten Methoden thermischer Stimulation. Die Strahlungswärme wird inzwischen häufig durch Lasersysteme ersetzt (ARENDT-NIELSEN u. BJERRING 1988; HERSKIN et al. 2002).

Beispiele sind der Tail Flick Test und der Hot Plate Test bzw. Plantartest. Bei dem erstmals von D'AMOUR und SMITH (1941) beschriebenen Tail Flick Test wird die Latenzzeit gemessen. Der Schwanz eines Tieres wird dabei so lange bestrahlt, bis es zu einem Wegziehen kommt.

Der von WOOLFE und MAC DONALDS (1944) entwickelte Hot Plate Test gehört zu den am häufigsten genutzten Schmerztests bei Nagern. Ursprünglich wurden Mäuse auf eine konstant heiße Platte gesetzt (55-70℃) und die Zeit bis zu einer nozizeptiven Reaktion gemessen.

Modifikationen wurden unter anderem von HUNSKAAR et al. (1986) vorgenommen. Sie setzten den Temperaturstartpunkt unterhalb der Schmerzgrenze an und ließen die Temperatur ansteigen. Gemessen wurde dann die Reaktionstemperatur. Eine weitere Modifikation stellt der Plantartest dar. Dabei wird Strahlungswärme an die Unterseite der Hinterpfoten nicht fixierter Ratten gebracht und die durch Verhaltensänderungen angezeigte Schmerzschwelle über einen Detektor automatisch gemessen und der Reiz gestoppt (HARGREAVES et al. 1988).

Weitere Methoden der thermischen Stimulation sind zum einen der direkte Kontakt mit erhitztem Wasser oder der Kontakt mit einer Metall- oder Glaskammer, in der sich erhitztes Wasser befindet (MCMASTER u. HUDACK 1932; LEACH et al.1943, 1944).

Neben diesen zumeist am Kleinnager durchgeführten Methoden, ist die thermische Reizung zur Schmerzschwellenwertermittlung auch bei anderen Spezies weit verbreitet. Es wurden unter anderem Studien an Katzen, Schweinen und Pferden durchgeführt (PIPPI u. LUMB 1979; CASEY u. MORROW 1983; NOLAN et al. 1987; RISDAHL et al. 1992; DIXON et al. 2002; ZAMURA u. QUEIROZ-NETO 2002; ROBERTSON et al. 2003; LASCELLES u. ROBERTSON 2004; JOHNSON et al. 2007; MURRELL et al. 2007). Eine Modifizierung der thermischen Stimulation führten

TAYLOR et al. (2003) an Katzen durch. Dabei applizierten sie Kaolin intrakutan, um eine fokale Entzündung hervorzurufen und stimulierten diesen Bereich dann thermisch.

2.2.2.2 Mechanische Reizung

Auf mechanischer Reizung basierende Schmerzschwellenwerttests sind sowohl in der klinischen als auch in der experimentellen Forschung weit verbreitet. Postoperativ kann beispielsweise die Wundpalpation Aufschluss über die empfundene Schmerzintensität des Tieres bieten. In der klinischen Forschung werden sie vor allem verwendet, um die Wirksamkeit von Analgetika zu untersuchen, postoperative Hyperalgesien im Wundbereich zu beurteilen und die Behandlung chronischer Schmerzen zu überwachen. Ein Beispiel ist der Paw Pressure Test, bei dem durch einen Pin Druck auf die zu Untersuchende Körperstelle ausgeübt wird und der unter anderem zur postoperativen Schmerzbeurteilung an Katzen verwendet wurde (SLINGSBY et al. 2001). LEY et al. (1989, 1990, 1994, 1995) führte mechanische Reizungen zur Schmerzschwellenwertermittlung an an Moderhinke erkrankten Tieren durch.

Der von HAFFNER (1929) entwickelte und von BIANCHI und FRANCESCHINI (1954) modifizierte Tail Clamp Test ist eine der ältesten Methoden mechanischer Reizung. Dabei wird ein konstanter Druck durch eine Arterienklemme am Schwanz von Mäusen hervorgerufen und gemessen.

Ein Beispiel für einen ansteigenden mechanischen Druck stellt die Methode nach RANDALL und SELITTO (1957) dar. Nach Injektion einer reizenden Substanz (Carragenan) in die Pfote, wurde durch einen ansteigenden pneumatischen Druck ein Zylinder gegen die Pfote des Versuchstieres gedrückt und eine Hyperalgesie hervorgerufen. Bei Auftreten einer nozizeptiven Reaktion wurde der Reaktionsdruck gemessen

NOLAN et al. (1987) stimulierten Schafe mechanisch. Dabei war eine Manschette an der Vordergliedmaße befestigt. Durch pneumatischen Druck wurde ein Pin gegen die Haut gedrückt bis die Schafe reagierten. Eine ähnliche Methode verwendete unter anderem MOENS et al. (2003) an Pferden und DIXON et al. (2007) an Katzen.

An Großtieren wird häufig die Kolondistension angewendet. Dabei wird ein sich im Kolon oder Zäkum befindlicher Ballon mit veränderbarem Lumen implantiert und durch Ausweitung dieses Ballons ein viszeraler Schmerz ausgelöst (PIPPI u. LUMB 1979; GEBHARDT u. NESS 1991). Diese Methode wurde von SAWYER und RECH (1987) auch an Katzen angewendet.

2.2.2.3 Elektrische Reizung

Elektrische Reize sind nicht natürlich und stimulieren ein weites Spektrum unterschiedlicher peripherer Afferenzen. Sie sind reproduzierbar, quantifizierbar und nicht invasiv (VIERCK u. COOPER 1984). Ein häufig genutztes Beispiel ist die elektrische Zahnpulpastimulation (CHIN u. DOMINO 1961, MITCHELL 1964).

In einer Studie an Pferden wurde gezeigt, dass eine elektrische Stimulation mit mindestens 40 Volt vergleichbar mit der Reizintensität eines operativen Hautschnitts ist (LeBLANC et al. 1988).

2.2.2.4 Chemische Reizung

Auf chemischer Reizung basierende Schmerzschwellentests lösen überwiegend chronische Schmerzen aus. Die wohl am häufigsten eingesetzte Methode ist der Formalin Test, bei dem Ratten eine Formalinlösung injiziert wird. Dabei kommt es zunächst zu einer direkten chemischen Stimulation der Nozizeptoren und etwa 15-60 Minuten später zur Entstehung einer Entzündung (LEWIS u. KELLGREN 1939; MORGAN et al. 2006; KAYSER et al. 2007).

Durch die Applikation chemisch reizender Stoffe ins Gelenk, lässt sich eine künstliche Arthritis hervorrufen (OKUDA et al. 1984; CORDERRE u. WALL 1987), durch die entsprechende klinische Gegebenheiten simuliert werden können.

2.2.3 Schmerzmodelle in der Anwendung am Hund

ANDREWS und WORKMAN (1941) verwendeten einen ursprünglich zur Anwendung am Menschen entwickelten "Hardy-Wolff" Apparat (HARDY et al. 1940). Bei zwei Hündinnen wurde die rasierte und mit Tinte geschwärzte thorakolumbale Region thermisch mittels Strahlungswärme stimuliert.

BARNHART et al. (2000) verwendeten einen thermischen Test an der Hintergliedmaße von Hunden. Die thermische Stimulation erfolgte über eine

Glühbirne, die auf einen rasierten Hautbereich der Hintergliedmaße aufgebracht wurde. Durch Metallschienen, die am Hundebein durch einen Fieberglasverband befestigt wurden, wurde der Abstand zwischen dem Hautbereich und der Wärmequelle konstant gehalten. Gemessen wurde die Wärme in Watt, sowie die Zeit bis zu einer Reaktion.

KROIN et al. (2003) nutzten ebenfalls auf thermischer Reizung basierende Schmerzschwellentest an sechs Hunden. Sie brachten eine 60 °C warme Sonde an zwei verschiedenen rasierten Hautstellen an und maßen die Zeit bis zu einer Reaktion. Die Ergebnisse der beiden unterschiedlichen Hautbereiche wurden zur Auswertung gemittelt. Um Gewebeschäden zu vermeiden, lag die maximale Stimulationszeit bei zehn Sekunden.

Während der Entwicklung eines mechanischen Testgeräts zur Anwendung am Hund, wurden viele Versuche unternommen, die applizierte Kraft zu messen, die auf die Zehen mittels Doyen-Klemme oder im Laufe der Zeit pneumatisch ausgeübt wurde (MARTIN et al. 1963, 1974, 1976; CORNICK u. HARTSFIELD 1992). HAMLIN et al. (1988) benutzen Aluminiumzangen mit konkavem Ende, um in einer Studie mit 23 Hunden Druck in dorsopalmare Richtung auf die Zehen der Vordergliedmaße ausüben zu können. Der größte Nachteil dieser Testsysteme war, dass sie nur an den Zehen verwendet werden konnten und dass der ausgeübte Druck zum Teil stark variierte.

Auf der Arbeit von NOLAN et al. (1987) basierend und von LIVINGSTON et al. (1992) modifiziert, wurde ein weiterer auf mechanischer Stimulation basierender Test entwickelt, der an verschiedenen Körperregionen verwendet werden kann (LASCELLES et al. 1994, 1997; CONZEMIUS et al. 1997). Dazu wurde Druck (gemessen in Newton) mittels eines Handgeräts mit einem Pin auf das gesunde und auf das operierte Gelenk aufgebracht und der Druck in Newton gemessen. Der Sicherheitsstopp lag bei 50 Newton. Beurteilt wurde damit die postoperative Entwicklung einer Hyperalgesie.

KUKANICH et al. (2005) verwendeten ein auf den Arbeiten von VON FREY (1897) basierendes Von Frey-Device zur mechanischen Reizung am Hund. Dabei verwendeten sie einen Pin, der mit einem Druckmesser verbunden ist. Nach

Versuchen an verschiedenen Körperstellen erwiesen sich die Ballen der Hintergliedmaßen als geeignete Stimulationsstelle mit den konstantesten Messergebnissen. Der Pin wurde so fest gegen den Ballen gedrückt, bis das Tier reagierte. Auf die erste Berührung mit dem Testgerät reagierten fast alle sechs Hunde mit einem Wegziehen der Gliedmaße. Diese Reaktion wurde in der Auswertung nicht berücksichtigt.

Viele Methoden basieren auf der postoperativen Schmerzbeurteilung durch mechanische Reizung. Ein Beispiel ist der von SLINGSBY und WATERMAN-PEARSON (2001) und SLINGSBY et al. (2006) eingesetzte CRAF-METER an kastrierten Hündinnen. Dabei wird ein mit einem Druckmesser verbundener Pin gegen die Haut verschiedener Körperregionen gedrückt und der Reaktionsdruck abgelesen. FOWLER et al. (2003) verwendeten ebenfalls einen Analgesiometer um Druck im Nahtbereich vor und nach einer Kreuzbandriss Operation auszuüben. Dabei übten sie solange Druck auf die Haut im Bereich der Naht aus, bis der Hund reagierte. Die Ergebnisse waren jedoch sehr variabel und schlecht reproduzierbar und wurden nicht statistisch ausgewertet. Ein weiteres Beispiel bietet eine Studie an 56 TPLO Patienten, bei denen Druck über einen Druckzylinder an die mediale Seite des Kniegelenks mit einer Druckrate von einem Pound pro Sekunde im Wundbereich aufgebracht wurde, bis die Hunde reagierten oder eine maximaler Druck von zehn Pound erreicht war (HOELZLER et al. 2005).

Inzwischen werden thermische und mechanische Reizungen auch am Hund kombiniert. Durch einen durch Nitrogengas betriebenen pneumatischen Zylinder wird ein in einen Glasfieberverband eingebetteter Pin gegen den proximalen Teil der Tibia gedrückt, bis es zu einer Reaktion kommt. Kombiniert mit einem thermischen Test, bei dem Strahlungswärme auf die rasierte Haut der Hintergliedmaße aufgebracht wird (HAMLIN et al. 1988; BARNHART et al. 2000).

2.3 Schmerzbehandlung bei Hunden/Testsubstanzen

2.3.1 Analgesie

Unter Analgesie versteht man eine fehlende Schmerzempfindung bei einer physiologischerweise schmerzhaften Stimulation (BONICA 1990). Erzielt wird eine

Analgesie vor allem durch eine medikamentöse Schmerzbekämpfung mittels Analgetika. Diese lassen sich aufgrund ihrer unterschiedlichen Angriffspunkte im Ablauf der Schmerzentstehung und dessen Weiterleitung in verschiedene Klassen unterteilen.

In der Veterinärmedizin werden hauptsächlich Opioide, nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs) und Lokalanästhetika eingesetzt. Darüber hinaus werden so genannte analgetische Hilfsstoffe wie α2-selektive Sympathomimetika und Ketamin verwendet (TRANQUILLI et al. 2000).

2.3.2 Testsubstanzen

2.3.2.1 Opioide

2.3.2.1.1 Levomethadon

2.3.2.1.1.1 Chemische Struktur und Anwendungsgebiet

Levomethadon ist ein vollsynthetischer Morphinabkömmling. Das optisch linksdrehende R-(-)-Enantiomer des Methadons (4,4-Diphenyl-6-Dimethylamino-3-Heptanon), Levomethadon oder l-Methadon, ist zur partiellen Antagonisierung der vagalen, kardiodepressiven Wirkung in Fixkombination mit dem Parasympatholytikum Fenpipramid (Diphenylpiperidinoethylazetaminhydrochlorid) als L-Polamivet® (Fa. INTERVET DEUTSCHLAND, Unterschleißheim) im Handel erhältlich (AMMANN 1952; BOLZ u. SOMMER 1963; JAGE 1989; BLEY et al. 2004). Es ist für die Anwendung bei Hund und Pferd zugelassen. Die Dosierung beim Hund liegt zwischen 0,1 und 1,0 mg/kg zur Narkoseprämedikation und es kann intravenös, intramuskulär oder subkutan appliziert werden (BOLZ u. SOMMER 1963; KRAMER et al. 1996; BLEY et al. 2004).

Levomethadon ohne den Zusatz von Fenpipramid, L-Polamidon® (Fa. Aventis Pharma Deutschland GmbH, Frankfurt), wird in der Humanmedizin als potentes Analgetikum für akute, postoperative oder chronische Schmerzen eingesetzt (JAGE 1989, 1990; LEHMANN et al. 1990).

2.3.2.1.1.2 Pharmakokinetik

Levomethadon hat eine Plasmaproteinbindung von 90 % und eine lange Halbwertszeit. Das Opioid besitzt analgetische Effekte auch nach oraler Applikation (FREY et al. 1996). Durch seine Lipophilie gelangt es leicht durch die Blut-Hirn-Schranke, wodurch es nach intravenöser Applikation einen raschen Wirkungseintritt hat (JAGE 1989; FOLEY 1993).

Bei Hunden der Rasse Beagle besteht eine Halbwertszeit von sechs bis sieben Stunden nach subkutaner Injektion von 2 mg/kg Levomethadon. Beim Hund allgemein ist die Eliminationszeit relativ kurz, mit einer Halbwertszeit von 1,75-4,3 Stunden und einer schlechten Bioverfügbarkeit nach oraler Applikation (SCHLITT et al. 1978; GARRETT et al. 1985; SCHMIDT et al. 1994; DALE et al. 2002; EAP et al. 2002; KUKANICH et al. 2005). Maximale Konzentrationen werden nach zwei Stunden im Plasma und ZNS gemessen (MISRA et al. 1974).

DOMBROMYLSKYJ (1993) beschrieb nach intravenöser Gabe von 1 mg/kg Levomethadon eine Halbwertszeit von dreieinhalb Stunden.

2.3.2.1.1.3 Pharmakodynamik

Levomethadon ist ein Morphinagonist. Es hat eine starke Bindungsaffinität am µ-Rezeptor und eine moderate Affinität am δ-Rezeptor (JAGE 1989; FOLEY 1993). Neben der analgetischen Wirkungen der beiden Rezeptoren, ist die Bindung am µ-Rezeptor zusätzlich für eine sedative, euphorisierende sowie atemdepressive Wirkung verantwortlich (PORRECA u. BURKS 1993; STEIN 1993; YAKSH 1993).

Eine wiederholte Applikation kann beim Menschen zu einer Kumulation von Methadon führen. Zum einen kann dies zu toxischen Plasma- und Gewebespiegeln führen, zum anderen kann durch gezielte Nachinjektion eine analgetisch wirksame Plasmakonzentration aufrechterhalten werden (JAGE 1989; SAGER 1993).

2.3.2.1.2 Fentanyl

Fentanyl (N-2-Phenäthyl-4-N-Propionylanilino-Pipieridin-Dihydrogenzitrat) ist in Deutschland unter dem Handelsnamen Fentanyl-Janssen 0,1 mg® (Fa. JANSSEN-CILAG GmbH, Neuss) als 0,005 %ige Injektionslösung und als Fentanylpflaster unter dem Handelsnamen Durogesic® (Fa. JANSSEN-CILAG GmbH, Neuss) zur transdermalen Applikation zugelassen. Fentanyl hat keine Zulassung für den Hund.

Es ist ein selektiver µ-Agonist (VAN WIJNGAARDEN u. SOUDIJN 1968) und gehört zur Gruppe der 4-Azylanilinopiperidine (MICHIELS et al. 1977). Beim Hund wird es zur intra- und postoperativen Analgesie, sowie zur Narkoseprämedikation eingesetzt (MONBALIU et al. 1988; NOLAN u. REID 1991). Die Dosierung beim Hund beträgt 0,002 mg/kg. Es kann subkutan, intramuskulär, intravenös, epidural oder transkutan appliziert werden (McKELVEY u. HOLLINSHEAD 1999).

2.3.2.1.2.1 Pharmakokinetik

Fentanyl erreicht beim Hund nach subkutaner Injektion seine höchste Plasmakonzentration erst nach zwei Stunden (MICHIELS et al. 1977). Nach intravenöser Injektion hingegen, erlangt es seine maximale Wirksamkeit bereits nach zwei bis fünf Minuten (NOLAN u. REID 1991; PASCOE 2000). Beim Kleintier hat es eine Wirkungszeit von etwa 30 Minuten nach intramuskulärer oder intravenöser Applikation (McKELVEY u. HOLLINSHEAD 1999).

Es ist zu 70 % an Plasmaproteine gebunden (HOELLT u. TESCHEMACHER 1975). Die Plasmahalbwertszeit beträgt 112-360 Minuten (MICHIELS et al. 1977; HUG u. MURPHY 1979; MONBALIU et al 1988; KYLES et al. 1996). Die Halbwertszeit im Liquor cerebrospinalis beträgt beim Hund 170 bis 201 Minuten (HUG u. MURPHY 1979).

Nach einmaliger Applikation, wird Fentanyl schnell in inaktive Metabolite biotransformiert und in das Körpergewebe aufgenommen. Bei wiederholter Verabreichung kommt es beim Hund zu einer Akkumulation und zu einer verlängerten Wirkungsdauer (MURPHY et al. 1979).

2.3.2.1.2.2 Pharmakodynamik

Fentanyl bewirkt beim Hund nach intravenöser Applikation eine starke analgetische Wirkung für 20 bis 30 Minuten (WILLIAMSON et al. 1991). Um eine anhaltende analgetische Wirkung zu erzielen, werden entweder gezielt Boli appliziert (alle 20 bis 30 Minuten, 3-6 µg/kg) oder eine Dauerinfusion verwendet (3-6 µg/kg/h) (PASCOE 2000). Fentanyl-Pflaster bewirken über transdermale Applikation eine analgetische Wirkung für 24-72 Stunden (KYLES et al. 1996).

2.3.3 NSAID´s

2.3.3.1 Metamizol

Metamizol ist ein schwaches Analgetikum und gehört zur Gruppe der Pyrazolonderivate. Es ist seit 1922 für seine gute analgetische, antipyretische und spasmolytische Wirkung bekannt (LEVY et al.1995). In Deutschland ist es unter dem Handelsnamen Vetalgin® (Fa. Intervet Deutschland GmbH, Unterschleißheim, Deutschland) als Injektionslösung zur intramuskulären oder intravenösen Anwendung beim Hund zugelassen. Es wird zur Behandlung von Spasmen der glatten Muskulatur, zur Fiebersenkung, bei geringgradigen Schmerzzuständen bei Muskel- und Gelenkerkrankungen, postoperativen Wundschmerzen, sowie zur Schmerzkontrolle bei Tumorpatienten eingesetzt (LEVY et al. 1995; EBERT et al. 2002). Die Dosierung beim Hund beträgt 20-50 mg/kg (0,04-0,1 ml/kg).

2.3.3.1.1.1 Pharmakokinetik

Metamizol wird über oxidative Prozesse metabolisiert (ROTH 1986). Es konnten mehr als 20 Metaboliten nachgewiesen werden. Die vier Hauptmetaboliten sind 4-Methylaminoantipyrin (4-MAA), 4-Aminoantipyrin (AA), 4-Formylaminoantipyrin (FAA) und 4-Acetylaminoantipyrin (AAA) und machen etwa 60 % aus (LEVY et al. 1984). Die klinische Wirksamkeit beruht hauptsächlich auf MAA (LEVY et al. 1984). Pharmakokinetische Untersuchungen basieren daher auf dem Nachweis des 4-MAA und weiterer Metaboliten (ASMARDI u. JAMALI 1985; LEVY et al. 1995; SCHLINGLOFF 1997). Die maximale Plasmakonzentration ist beim Hund nach intravenöser Injektion bereits nach etwa neun Minuten erreicht (AVENTIS PHARMA 2003), nach oraler Applikation beim Hund nach eineinhalb bis zwei Stunden und nach rektaler Applikation nach zwei bis vier Stunden (VOLZ u. KELLNER 1980).

Die Plasmahalbwertszeit beim Hund beträgt etwa fünf Stunden, die Wirkdauer liegt bei sechs bis acht Stunden (KIETZMANN et al. 2002; LÖSCHER 2006).

2.3.3.1.1.2 Pharmakodynamik

Metamizol ist ein wasserlösliches Pyrazolon-Derivat mit einer großen therapeutischen Breite. Bei Überdosierung kann es zu starkem Speichelfluss, Erbrechen, Kreislaufkollaps, zunächst erhöhter Atemfrequenz und Krämpfen, anschließend Koma und Atemlähmung kommen (ERBERT et al. 2002). Wegen der

möglichen Schockgefahr, sollte Vetalgin® laut Hersteller bei intravenöser Anwendung besonders langsam injiziert werden.

2.3.4 Sedation

2.3.4.1 Acepromazin

Acepromazin (1-(10-(Dimethylaminopropyl)-10H-phenothiazin-2-ylethanon) gehört zur Gruppe der Phenothiazine. Phenothiazinderivate werden in der Veterinärmedizin häufig zur Sedation, Narkoseprämedikation und Neuroleptanalgesie verwendet. Sie gehören zur Gruppe der Neuroleptika (bzw. „major tranquillizer“) und haben eine zentrale Wirkung durch Hemmung der ascendierenden Formatio reticularis. Durch den Gebrauch von Acepromazin zur Narkoseprämediktion, verringert sich der Bedarf sowohl an Injektionsnarkotika als auch an Inhalationsnarkotika (THURMAN et al. 1996; HEARD et al. 1986; WEBB u. O`BRIEN 1988).

Acepromazin ist unter dem Handelsnamen Vetranquil® zur Anwendung bei Pferd, Hund und Katze zugelassen und kann oral oder parenteral appliziert werden. Die Dosierung beim Hund beträgt 0,01-0,1 mg/kg (ERHARDT et al. 2004). Die Wirkung tritt nach intramuskulärer Applikation nach etwa 15-20 Minuten ein.

2.3.4.1.1.1 Pharmakokinetik

Acepromazin ist sehr lipophil und hat ein hohes Verteilungsvolumen. Der größte Teil wird an Proteine gebunden. Es wird in der Leber metabolisiert und hauptsächlich über die Niere ausgeschieden (Angaben des Herstellers).

Beim Hund kommt es nach intramuskulärer Applikation nach etwa 20-30 Minuten zur vollen Wirkung (HOFMEISTER u. EGGER 2005). Je nach Dosierung hält die Sedation vier bis sechs Stunden an (MADDISON et al. 2002). Die Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe von Acepromazin ist wesentlich geringer und steigt beim Hund nicht-linear mit der Dosis (VERSTEGEN et al. 2008).

2.3.4.1.1.2 Pharmakodynamik

Phenothiazine blockieren postsynaptische Dopamin-Rezeptoren im ZNS und inhibitieren die Freisetzung von Dopamin, welches eine Dämpfung des limbischen Systems zur Folge hat (BALDESSARINI u. TARAZI 2001; VERSTEGEN et al. 2008). Sie führen zu einer Blutdrucksenkung und wirken darüber hinaus antiarrhythmisch,

antiaggressiv, antiemetisch und kataleptisch (KERR et al. 1972; MUIR et al. 1975; PARRY et al. 1982; DYSON u. PETTIFER 1997; LÖSCHER et al. 2003; VALVERDE et al. 2004).

Nebenwirkungen sind Blutdrucksenkung und Hypothermie aufgrund einer Blockade der α1-Adrenorezeptoren.

Acepromazin hat keine analgetische Wirkung (HALL et al. 2001; McKELVEY u. HOLLINGSHEAD 2003).

3 Eigene Untersuchungen

3.1 Material

Zur Durchführung des experimentellen Teils wurden die in Tab 3.1 aufgeführten Geräte und Materialien, sowie die in Tab. 3.2 aufgeführten Präparate eingesetzt.

Tab. 3.1: Verwendete Materialien

Geräte/Materialien	Hersteller/Firma
Steuereinheit thermisches Schmerzmodell	M. Dixon, Little Downham, Ely, Cambs, UK
Steuereinheit mechanisches Schmerzmodell	M. Dixon, Little Downham, Ely, Cambs, UK
Spritze mit Entlüftungsbohrung	M. Dixon, Little Downham, Ely, Cambs, UK
Netzteil ±15 VDC und 5VDC	RS Components, Corby, UK
Flachbandkabel ribbon cable, 270 x 0,6cm	RS Components, Corby, UK
2 Digitale Multimeter (ISO-TECH IDM63N)	RS Components, Corby, UK
Referenzthermometer: (Check Temp 1 Pocket Thermometer)	Hanna Instruments GmbH, Kehl am Rhein, Deutschland
Heizplatte (IKA Combimag Ret)	Firma IKA, Staufen, Deutschland
Wärmeleitmasse (Heat Sink Compound)	RS Components, Corby, UK
Metallplatte zur Kalibrierung	M. Dixon, Little Downham, Ely, Cambs, UK
Elektronische Druckmessdose: (testo 505-P1)	testoAG, Lenzkirch, Deutschland
Prüfsonden (Probes)	M. Dixon, Little Downham, Ely, Cambs, UK
Elastisches Band	Kaufhof GmbH, Düsseldorf, Deutschland
Blutdruckmanschetten (Soft,Neonatal)	Criticon Company, Atlanta, Georgia, USA
Schermaschine (Aesculap favorita)	Aesculap AG und CoKG, Tuttlingen, Deutschland
Spritzen (1ml, 2ml, 5ml)	B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland
Litium-Heparin Monovetten 2,6ml	Firma Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland
Nadeln der Größe 20G (0,9 x 40mm) und 22G (0,7 x 30mm)	Firma Terumo, Leuven, Belgien
Eppendorf Probengefäße, 2ml	Firma Eppendorf, Hamburg, Deutschland

Tab. 3.2: Wirkstoff- und Präparateliste

Natriumchlorid	Isotone Natriumchloridlösung 0,9% B.Braun Melsungen AG D-34 209 Melsungen
Fentanylcitrat	Fentanyl®-Janssen 0,1mg Injektionslösung JANSSEN-CILAG GmbH D-41457 Neuss
Levomethadon	L-Polamivet® ad us. vet.,Injektionslösung Veterinaria AG Grubenstrasse 40., 8045 Zürich
Metamizol-Natrium	Vetalgin® Intervet Deutschland GmbH Feldstraße 1a, D-85716 Unterschleißheim
Acepromazinmaleat	Vetranquil® 1% CEVA Tiergesundheit GmbH D-40472 Düsseldorf

3.2 Thermisches Schmerzmodell

3.2.1 System- und Versuchsaufbau

Das Gerät wurde speziell zur Durchführung von Schmerzschwellenwertmessungen bei Katzen entwickelt (DIXON et al 2002). Es wurde für diese Versuchsreihe überarbeitet und optimiert.

Der nozizeptive Stimulus in Form eines thermoelektrischen Reizes erfolgt punktuell an der Haut.

Der thermische Reiz wird mittels einer Prüfsonde (Abb. 3.1), 55 mm lang, 9 mm breit und 5 mm tief, erzeugt. Sie beinhaltet ein Heizelement, sowie einen Temperatursensor zur Messung der aktuellen Hauttemperatur. Diese Sonde liegt der geschorenen Haut, in diesem Fall der Haut im seitlichen Thoraxbereich, direkt an. Über die Wärmeleitung in der Haut gelangt die Hitze an die thermosensitiven Rezeptoren.

Abb.3.1: Prüfsonden in drei verschiedenen Ansichten.

Der Temperatursensor und das Heizelement bestehen aus zwei Drahtenden, die in einen ca. 10 x 9 x 5 mm dicken wärmeleitfähigen Kunststoffmantel eingebettet sind. Sie bilden das vordere Ende der Sonde. Der Mittelteil der Sonde ist zwischen Anschlussstelle des Kabels und Kontaktbereich zur Haut an drei Stellen von einer Leichtmetallhülle umgeben. Dies dient der Stabilisierung der empfindlichen Drähte von Temperatursensor und Heizelement. Das hintere Ende der Sonde besteht aus einem Fünfpunktstecker, an den das 5-Kanal-Flachbandkabel angeschlossen wird. Das Gesamtgewicht der Sonde beträgt etwa 9 g. Bei dem Heizelement handelt es sich um einen 390 Ohm Widerstand mit 0,25 Watt. Die variable Heizrate ist bei 24 Volt auf ca. 0,6 °C/Sekunde eingestellt. Ein Dreipunkttransistor mit Ausgabe 10 mV/°C dient als Temperatursensor.

Die Ausgabe des Temperatursensors wird durch einen Differenzverstärker (AD524) mit Nullpunkt und Amplitudeneinstellung erweitert. Der Nullpunkt liegt bei 0 Volt bei 0 °C bzw. 10 Volt bei 100 °C. Die Temperaturanzeige erfolgt über ein digitales Voltmeter in Volt. 1,00 Volt entsprechen 10 °C bzw. 3,00 Volt 30 °C. Um

Verbrennungen der Haut auszuschließen, ist ein automatischer Sicherheitsstopp (cutoff) in das System eingebaut. Eine Aufheizung auf mehr als 55 °C ist nicht möglich. Bei Erreichen dieser Maximaltemperatur leuchtet eine Kontrolllampe auf. Das System muss vor jeder Messung über einen Rücksetzknopf (reset) wieder funktionsbereit gemacht werden. Die Steuereinheit des thermischen Testsystems ist in Abb. 3.2 dargestellt.

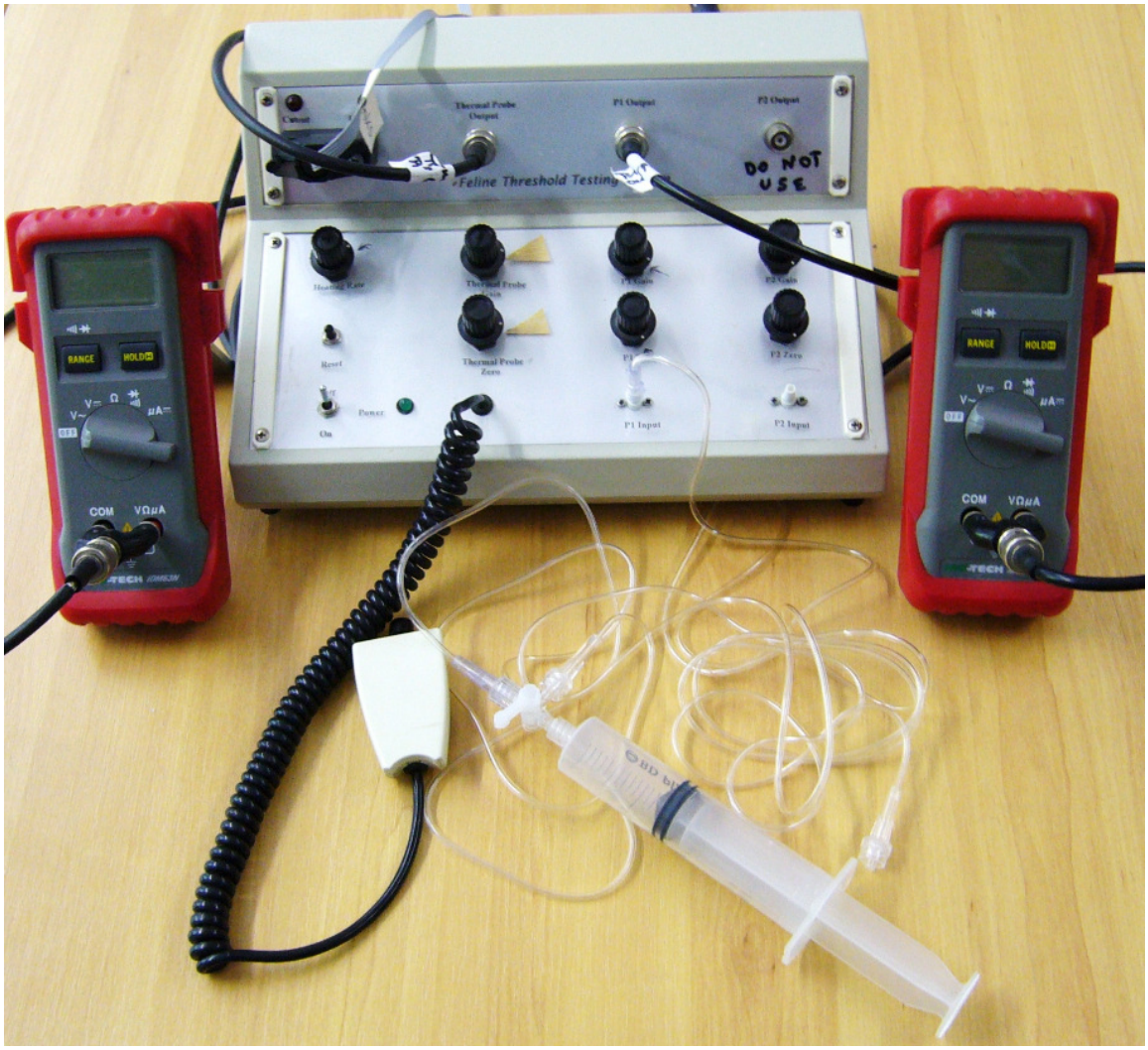

Abb. 3.2: Steuereinheit des thermischen Testsystems.

Es werden verschiedene elastische Bänder (2,5 x 45-55 cm) je nach Thoraxumfang des Tieres verwendet. Diese werden mit einem Klettverschluss um den Thorax des Hundes fixiert (Abb. 3.3). In jedes Band ist eine Blutdruckmanschette eingenäht, die als Druckkammer dient und ein gleichmäßiges Anliegen der Prüfsonde gewährleistet. Die Prüfsonde wird mit Hilfe eines Klettverschlusses an der umfunktionierten

Blutdruckmanschette befestigt. Es gibt links- und rechts anliegende Bänder je nachdem, auf welcher Seite gemessen werden soll. Die Länge wurde dem jeweiligen Thoraxumfang angepasst. Um ein konstantes Anliegen der Prüfsonde mit stabilisiertem und standardisiertem Druck (100 mmHg) an der Haut des Tieres zu gewährleisten, kann der Druck innerhalb der Kammer über einen Druckwandler gemessen und über einen Voltmeter angezeigt werden. An einer 20 ml Spritze befindet sich ein V-Stück, welches mit der einen Öffnung direkt mit der Druckkammer verbunden ist und mit der anderen Öffnung über einen dünnen Schlauch mit der Steuereinheit verbunden ist. Bringt man mit der Spritze Druck in die Druckkammer, wird der Druck über einen Druckwandler gemessen und über den Voltmeter angezeigt: 7,6 Volt entsprechen hier 760 mmHg. Ein Einwegstück an der Druckkammer verhindert das Austreten von Luft.

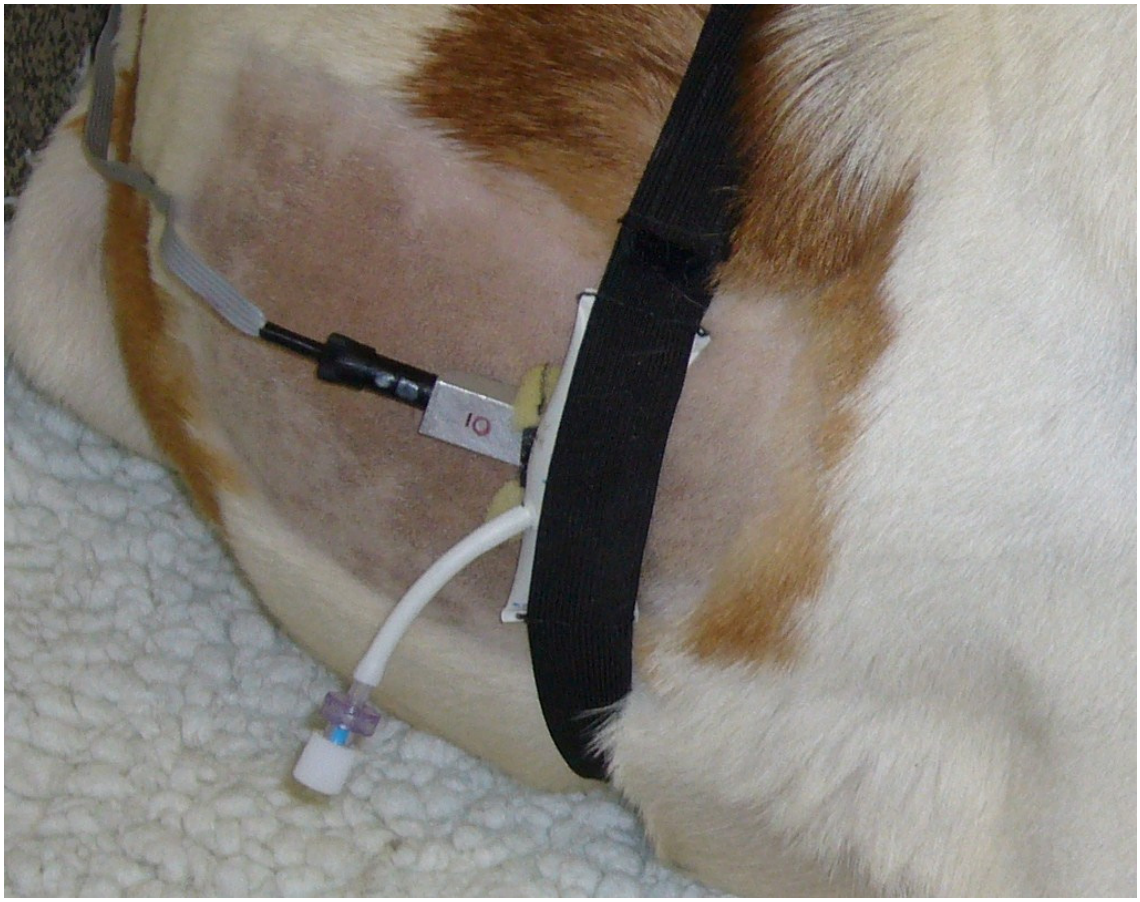

Abb. 3.3: Thermische Sonde am Thorax eines Hundes.

Bei der Steuereinheit des Gerätes (Abb. 3.2) handelt es sich um eine von einem Kunststoffgehäuse umschlossenen Platine, ausgestattet mit drei unabhängigen

Kanälen (+/- 15 Volt, 5 Volt). Ein Kanal dient der Temperaturmessung und Wärmeerzeugung und zwei Kanäle der Druckerfassung, wobei hier nur einer der beiden Kanäle verwendet wurde. Die Kanäle beinhalten je einen Eingang an der Frontplatte der Steuereinheit, sowie eine BNC Steckverbindung als Ausgang zum Anschluss an je einen Voltmeter. Am Gehäuse angebrachte Regler in Form von Drehknöpfen ermöglichen eine unabhängige Nullpunkt- und Amplitudeneinstellung der Kanäle. Die Heizrate lässt sich ebenfalls per Drehknopf regulieren.

Ein über ein Kabel mit der Steuereinheit verbundener Schalter löst das Erhitzen der Sonde aus. Durch ein weiteres Betätigen des Schalters wird dies gestoppt. Während der Erwärmung leuchtet eine Kontrolllampe an der Steuereinheit. Über einen Knopf (hold) am Voltmeter, kann man die Temperaturangabe halten.

3.2.2 Kalibrierung des Systems

Das System wurde regelmäßigen kalibriert, um die Funktionalität und Stabilität der Geräte und Materialien zu kontrollieren, sowie die Präzision der Messungen zu gewährleisten

Nach DIXON et al. (2002) soll zu Beginn und nach Ende jeder Testreihe eine Kalibrierung der Prüfsonden durchgeführt werden. Die thermische Kalibrierung wurde in wöchentlichen Abständen, die Druckkalibrierung zu Beginn und am Ende aller Versuchsreihen durchgeführt.

3.2.2.1 Kalibrierung des Druckmeßsystems

Die Kalibrierung der Druckmessung erfolgte mit Hilfe einer elektronischen Druckmessdose (testo 505 P1), deren maximale Kapazität 1 bar betrug (= 100 mmHg). Die Druckmessdose wurde über einen Luftschlauch an das System angeschlossen und zunächst bei Normaldruck auf null, entsprechend ± 0,1 Volt, austariert. Dann wurde mit einer 50 ml Spritze ein Druck von 100 mmHg (= 1 Volt im Voltmeter) erzeugt. Abweichungen konnten über den Nullwert- und Amplitudenregler beglichen werden. Dies wurde so lange wiederholt, bis sich beide Parameter im Toleranzbereich befanden.

3.2.2.2 Kalibrierung der Prüfsonden

Die thermische Kalibrierung der Prüfsonden erfolgte durch passive Erwärmung mittels einer Heizplatte (Abb. 3.4). Auf die Oberflächenheizplatte (Ikamag®Reg) wurde eine speziell präparierte Metallplatte gestellt, auf der die jeweilige Prüfsonde befestigt wurde. Um die Leitfähigkeit zu verbessern, wurde zwischen Metallplatte und Prüfsonde etwas Wärmeleitpaste aufgetragen. In die Metallplatte wurde bis unterhalb der Sonde ein Messstab eines Thermometers eingeführt, das den Referenzwert angab. Zunächst wurde nach einer Wartezeit von etwa 15 Minuten die Raumtemperatur abgelesen und mit dem Wert auf dem Voltmeter verglichen. Eine Temperatur von 1 °C entsprach 0,1 Volt auf der Voltmeteranzeige (Gleichstrom Einstellung). Ein Volt entsprach demnach einer Temperatur von 10 °C. Die Heizplatte wurde dann für 30 Sekunden auf ca. 80 °C erhitzt (über Sicherheitsstopp). Nach einer Abkühlung auf 65 °C wurden die Referenztemperatur und die Sonden Temperatur in fünfminütigen Abständen abgelesen, notiert und die Differenz zwischen Referenz und Sonde ausgerechnet.

Da es etwas dauert, bis sich die Hitze der Heizplatte gleichmäßig auf Metallplatte, Messstab und Prüfsonde ausgebreitet hat, konnten höhere Temperaturdifferenzen im Bereich über 55 °C toleriert werden. In dem für diese Messungen relevanten Bereich von 55 °C (ab hier Sicherheitsstopp) und weniger sollte sich die Differenz innerhalb eines Bereiches von -0,5 bis +0,5 °C befinden. Höher liegende Differenzen wurden über Veränderungen der Regler Position beseitigt und durch eine Kontrolleichung bestätigt. Da die Sonden speziell angefertigt wurden, gab es geringe Unterschiede in ihrer Konstruktion und dadurch Abweichungen. Der Toleranzbereich lag hier bei +/- 0,5 °C. Die Feineinstellung erfolgte durch eine Angleichung der Nullverschiebung und der Amplitudenverschiebung.

Um Materialbedingte Einflüsse so gering wie möglich zu halten, wurden an jedem Tier immer die gleiche Sonde (eine für linkseitige und für rechtsseitige Messungen) verwendet. Die Sonden sind zu diesem Zweck mit Nummern gekennzeichnet.

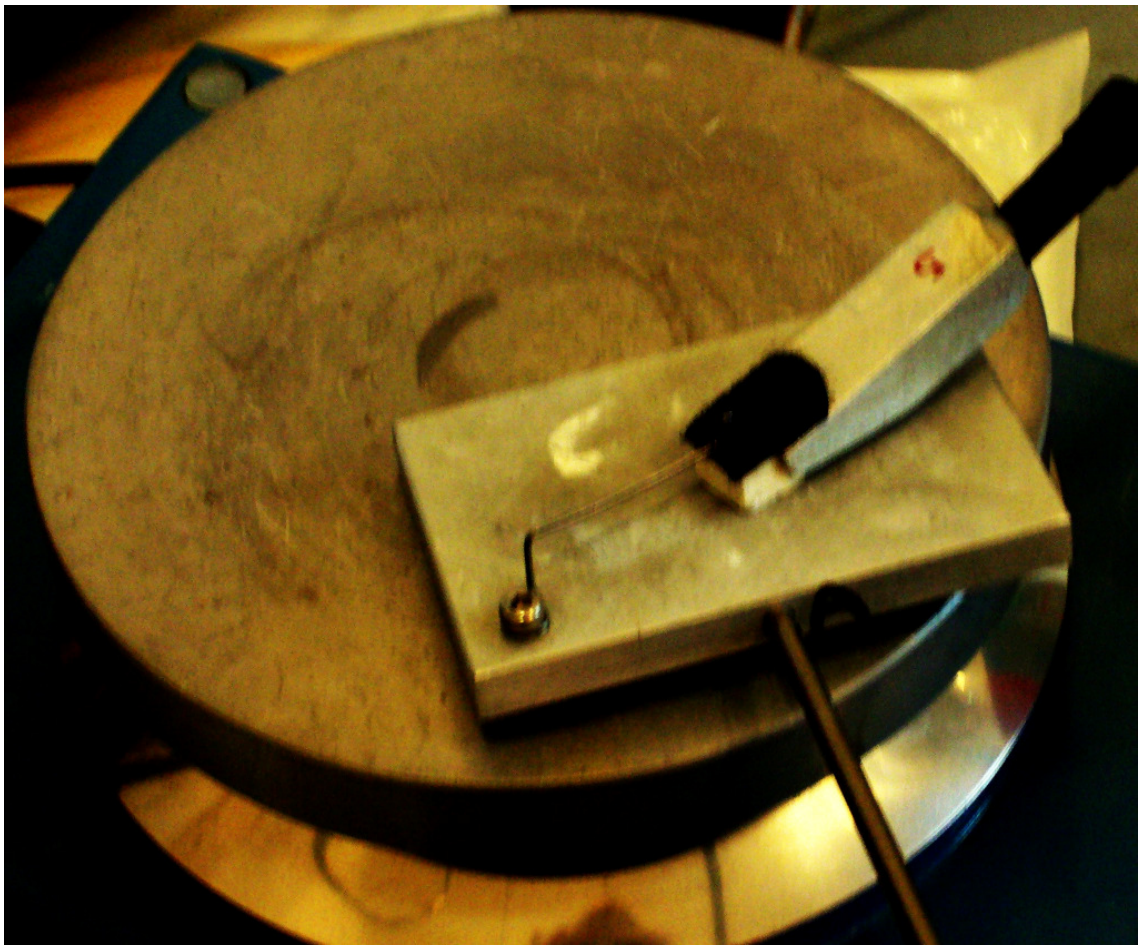

Abb.3.4: Heizplatte mit Metallplatte und Prüfsonde.

3.2.2.3 Einstellung der Heizrate

Das System erhitzt etwa 0,6 °C pro Sekunde. Diese Heizrate wurde bei der Installation so eingestellt. Aufgrund geringer Unterschiede in der Sondenkonstruktion, wurden diese 0,6 °C pro Sekunde lediglich als Richtwert genommen. Dieser wurde durch Messungen am Tier (Aufzeichnung von Hauttemperatur, Schmerzschwellenwert-Temperatur und Reaktionszeit), in der Luft (definierte Start und Stopptemperatur und die dafür benötigt Zeit, z. B. für eine Erhitzung um 5 °C) sowie auf der Metallplatte (wie Luft) überprüft. Die Heizrate entsprach ΔT [°C]/Zeit [Sekunden].

3.3 Mechanisches Schmerzmodell

3.3.1 System- und Versuchsaufbau

Das verwendete Gerät wurde speziell zur Durchführung von Schmerzschwellenwertmessungen bei Katzen entwickelt (Dixon et al. 2007) und unter Zusammenarbeit mit dem Hersteller an den Hund adaptiert (Dixon et al. 2010).

Als nozifensiver Stimulus dient ein mechanischer Reiz, der auf einen flachen Bereich der Hundegliedmaße gebracht wird. In diesem Fall an der lateralen Seite, proximal des Karpalgelenks.

Drei abgerundete Pins (2,5 mm Umfang) sind mit 1 cm Abstand zueinander in einem Dreieck angeordnet und auf einem Kolben fixiert (Abb. 3.5). Dieser Kolben gleitet in einem Zylinder und ist über eine Dichtungsschürze mit diesem verbunden. Diese hält den Bewegungsraum des Kolbens konstant.

Zylinder und Kolben haben insgesamt ein Gewicht von 14 g. Die Druckrate beträgt 0,8 Newton pro Sekunde.

Das Ende des Zylinders ist über einen Luftschlauch mit dem Steuergerät verbunden.

Mit einer Spritze (20 ml) wird manuell der Druck erzeugt. Eine Entlüftungsbohrung wird während des Druckaufbaus vom Untersucher mit dem Daumen zu gehalten. Nimmt der Untersucher den Finger von dieser Entlüftungsbohrung, entweicht der aufgebaute Druck.

Die Spritze ist über einen Luftschlauch mit dem Transduktor im Steuergerät verbunden. Dieser misst den Druck und zeigt ihn auf einem Display in Newton an.

Durch zwei Warnleuchten wird signalisiert, ob der manuell erbracht Druck den vom Hersteller eingestellten Limitierungen entspricht (Dixon et al.2010). Leuchtet die grüne Lampe, ist der Druck zu niedrig, leuchtet die rote Lampe, ist der Druck zu hoch. Bei optimalem Druckaufbau leuchtet keine der beiden Lampen.

Abb. 3.5: Messzylinder mit Druckkolben des mechanischen Testsystems.

Das Gerät ist eine von Kunststoff umschlossene Platine, ausgestattet mit einem Transduktor, der den Druck misst und auf einem Display anzeigt (Abb. 3.6).

Durch einen Regler kann zwischen der Einstellung “Track“ und “Hold“ gewählt werden. In der “Hold“ Position wird durch Drücken eines Stoppknopfes der aktuelle Druck gespeichert und auf dem Display angezeigt. Durch Drücken eines Resetknopfes wird das Display wieder auf null gestellt.

Das Display zeigt einen Bereich von null bis 20 Newton an. 20 Newton, entsprechen dem aus Tierschutzgründen gewählten Sicherheitsstopp.

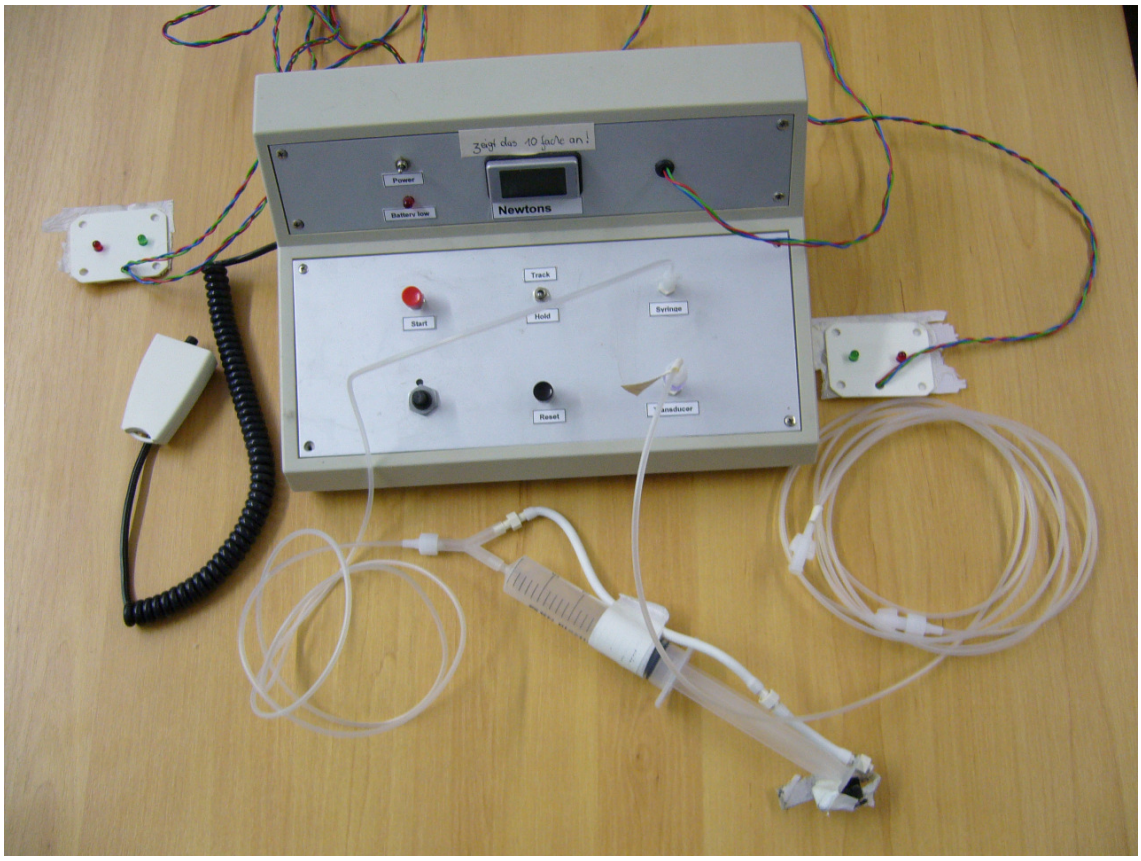

Abb. 3.6: Steuereinheit des mechanischen Testsystems mit Warnleuchten und Druckspritze.

Der Zylinder mit dem Druckkolben wird durch nicht-elastisches Klebeband (tesa®) an der Vordergliedmaße des Hundes fixiert. Der Teil des Zylinders, der der Haut des Tieres anliegt, ist durch weichen Neoprenstoff gepuffert.

Durch manuelle Betätigung der Spritze gelangt der Druck zum Transistor, wird gemessen und an den Zylinder weitergeleitet. Der Kolben wird nach vorne geschoben und die Pins drücken gegen die Haut.

Zeigt das Tier eine nozifensive Reaktion, oder wird der Sicherheitsstopp (cutoff) erreicht, drückt der Untersucher den Stoppknopf, um den Druck auf dem Display zu speichern und nimmt gleichzeitig den Finger von der Entlüftungsbohrung, um den Druck aufzuheben.

4 Versuchsdurchführung

4.1 Versuchstiere, Haltung und Fütterung

Die Versuche wurden in den Räumen der Klinik für kleine Haustiere der Tierärztlichen Hochschule Hannover durchgeführt.

Es wurden sechs adulte Beagle verwendet. Es handelt sich dabei um eine eigene Zucht der Klinik für kleine Haustiere der Tierärztlichen Hochschule Hannover. Die Tiere waren zu Versuchsbeginn zwischen sechs und acht Jahre alt und hatten ein durchschnittliches Körpergewicht von 17,8 kg (± 2,0 kg). Alle Hunde waren durch einen Mikrochip individuell und unveränderlich gekennzeichnet (Tab. 4.1). Eine regelmäßige Impfung und Entwurmung wurde durchgeführt. Die Hunde werden in zwei Rudeln gehalten und haben täglichen Auslauf.

Tab. 4.1: Angaben zu den verwendeten Tieren

Tier-Nr.	Tier-ID	Geschlecht	Alter	Körpermasse
1	1451	männlich kastriert	6 Jahre	19,8 kg
2	7604	männlich kastriert	6 Jahre	18,2 kg
3	2014	männlich kastriert	6 Jahre	16,2 kg
4	6821	männlich kastriert	8 Jahre	20,4 kg
5	8798	weiblich kastriert	6 Jahre	15,4 kg
6	3540	weiblich kastriert	8 Jahre	16,8 kg

Die Hunde wurden zur Versuchsdurchführung für bis zu zehn Stunden in ein speziell konstruiertes Einzelgehege (ca. 2 m^2) verbracht. Dieses war mit Wassernapf, einer weichen Unterlage sowie diversen Hundespielzeugen ausgestattet.

Die Hunde wurden zweimal täglich bedarfsgerecht mit Trockenfutter (Hills®) gefüttert. Wasser stand den Hunden stets ad libitum zur Verfügung. Die Futter- und Wasseraufnahme wurde täglich visuell überprüft und beurteilt.

Es erfolgten regelmäßige allgemeine und spezielle Untersuchungen der Tiere zur Überwachung ihres Gesundheitszustandes. Die Hunde wurden vor Beginn der Versuchsphase und dann in wöchentlichen Abständen einer allgemeinen Untersuchung unterzogen. Im Anschluss an die einzelnen Versuchsreihen wurde vor allem auf makroskopische Veränderungen der Haut geachtet. Dies erfolgte im

unmittelbaren Anschluss an jeden Versuch und dann alle zwölf Stunden bis drei Tage nach Ende des Versuches.

4.1.1 Training der Tiere

Vor der ersten Testung wurden die Hunde an das gesamte Prozedere gewöhnt. Sie wurden mehrfach einzeln in das Gehege gesetzt. Ihnen wurde das elastische Band um den Thorax fixiert und das flexible Flachbandkabel angeschlossen. An beiden Vordergliedmaßen wurde der Betätigungszylinder fixiert und der dünne Luftschlauch angeschlossen. Sie wurden fünfmal über die Dauer eines späteren Versuchstages in dem Gehege belassen.

Da alle Hunde dies sehr gut tolerierten und zu keinem Zeitpunkt Anzeichen von Angst oder Stress zu erkennen waren, reichten nur wenige Trainingstage aus.

4.1.2 Vorbereitung der Tiere

Die Hunde waren in je zwei Rudel eingeteilt. Jeder Hund wurde einmal wöchentlich in gleich bleibendem Wochentag-Rhythmus eingesetzt.

Um eine vergleichbare thermische und mechanische Reizung der Haut zu gewährleisten, wurden die Hunde jeweils am Vortag vor Versuchsbeginn auf einer Fläche von 12 x 10 cm an der seitlichen Thoraxwand, sowie auf einer Breite von ca. 8 cm zirkulär um die Vordergliedmaße proximal des Karpalgelenks geschoren (Schermaschine, Typ Aesculap favorita).

Die Seiten wurden den Versuchen entsprechend wöchentlich gewechselt.

Am Tag der Applikation eines Wirkstoffes wurden die Tiere morgens nüchtern gewogen und anhand dieser Körpermasse die Menge an Wirkstoff, die appliziert werden sollte, berechnet und auf das Injektionsvolumen in ml umgerechnet.

Am Versuchstag wurde je ein Hund morgens einzeln in das Gehege gesetzt. Ihm wurde das elastische Band inklusive Prüfsonde und der Betätigungszylinder an der einen sowie ein baugleicher Dummie an der anderen Vordergliedmaße befestigt.

4.2 Methode

4.2.1 Bestimmung der Schmerzschwellenwert-Temperatur

Zur Angleichung zwischen Haut- und Sondentemperatur musste die Sonde vor Beginn der Messungen 30 Minuten der Haut des Tieres anliegen. Hierzu wurde die Druckkammer bereits mit Luft gefüllt. Dabei wurde ein standardisierter Auflage-Druck der Temperatursonde von 100 mmHg (1 Volt) verwendet. Da eine konstante Füllung für die Vergleichbarkeit der Messungen sehr wichtig war, wurde die Füllung der Luftkammer vor jeder Messung über das System kontrolliert und im Bedarfsfall angepasst. Während der eigentlichen Messungen wurde die Sonde über das Flachbandkabel mit der Steuereinheit verbunden. Die Hunde konnten sich auch mit dem Kabel frei in dem Gehege bewegen (Abb. 4.1).

Abb.4.1: Hund im Gehege mit der Sonde des thermischen und dem Druckzylinder und Dummie des mechanischen Testsystems.

Nach 30 Minuten und bei konstanter Temperatur wurde die aktuelle Hauttemperatur abgelesen und dokumentiert. Anschließend wurde der thermische Reiz durch Drücken des Startknopfes initialisiert. Eine grüne Leuchte an der Steuereinheit leuchtet während der Erwärmung (heating). Dabei wurde das Verhalten der Tiere aufmerksam beobachtet, ohne das Tier in seiner Bewegung zu beeinflussen. Bei Auftreten einer erkennbaren nozifensiven Reaktion, wurde die Erwärmung durch erneutes Drücken des Startknopfes gestoppt. Diese Reaktionstemperatur (Schmerzschwellenwert-Temperatur) wurde im Voltmeter abgelesen und dokumentiert. Nach der Messung wurde das Steuerelement abgeschaltet und das Flachbandkabel von der Sonde getrennt. Die Sonde verblieb am Tier. Zwischen den Messungen lag eine Mindestwartezeit von 15 Minuten (DIXON et al. 2002).

Zu Beginn jedes Versuchs wurde zunächst ein Basalwert (Vorwert, Nullwert) bestimmt. Dazu wurden mindestens drei Messungen in 15-minütigen Abständen durchgeführt und ihr Mittelwert (Basalwert) errechnet. Im Unmittelbaren Anschluss wurde die zu testende Substanz je nach Wirkstoff intravenös oder intramuskulär verabreicht. Nach 15 Minuten erfolgte die erste Messung. Es folgten weitere Messungen nach festgelegten Zeitabständen (Tab. 4.2).

Alle Verhaltensweisen, die offensichtlich mit dem verabreichten thermischen Reiz in Verbindung gebracht werden konnten, wurden als Schmerzreaktion definiert. Die jeweiligen Reaktionen sollten auch von ungeübten Beobachtern erkannt werden. Individuelle Verhaltensunterschiede zwischen den Hunden waren zu berücksichtigen.

Definierte, bewusste Reaktionen wie z. B. deutliches Hautzucken, Umsehen zur Sonde, Schnappen nach der Sonde, plötzliches Aufstehen oder Hinwerfen sowie Vokalisation galten als Signal für das Erreichen der Schmerzschwelle.

Zeigten die Tiere keine Verhaltensänderungen die mit der Erwärmung in Zusammenhang gebracht werden konnten, schaltete sich das Heizelement bei Erreichen einer Temperatur von 55 °C automatisch ab (cutoff). Durch diesen Sicherheitsstopp sollten Hautschäden vermieden werden. Das Leuchten einer roten Lampe (cutoff) an der Steuereinheit signalisiert das Abschalten der Erwärmung.

Die vorher gemessene Hauttemperatur wurde jeweils mit der Schmerzschwellentemperatur verglichen und individuell beurteilt.

Die Versuche wurden jeweils mit zwei Personen durchgeführt. Eine Person war für alle Tätigkeiten am Tier, sowie die eigentlichen Messungen und Beobachtungen zuständig (Autorin), eine weitere Person applizierte die zu testenden Substanzen, ohne dass die Beobachterin die Substanz kannte.

Vor jedem Test wurde sichergestellt, dass die Hunde wach, aber nicht anderweitig (durch trinken oder spielen) abgelenkt sind.

Dokumentiert wurden die Haut- und Reaktionstemperatur, die Art der Reaktion sowie das allgemeine Verhalten zum jeweiligen Messzeitpunkt. Das jeweilige Verhalten wurde in ruhig, munter und aufmerksam oder aktiv eingestuft. Abweichungen von dieser Einteilung wurden zusätzlich erfasst.

4.2.2 Bestimmung des Schmerzschwellenwert-Druckes

Nach Verbringen in das Gehege, wurden den Hunden der Zylinder auf der einen, sowie ein bauähnlicher Dummie auf der anderen Seite, mit nicht-elastischem Klebeband angebracht. Eine Markierung an den Zylindern verhinderte ein zu enges Anlegen.

Trotz der Luftschläuche konnten sich die Hunde frei im Gehege bewegen.

Während der Applikation des mechanischen Reizes, wurde das Verhalten der Hunde intensiv beobachtet. Bei Auftreten einer deutlichen nozifensiven Reaktion des Tieres, wurde durch Drücken des Stoppknopfes und Öffnen der Entlüftungsbohrung der Druck gestoppt und der Reaktionsdruck auf dem Display abgelesen.

Je nach Aktivität der Tiere wurden die Luftschläuche nach der Messung entweder am Zylinder belassen, oder entfernt. Die Mindestwartezeit bis zur nächsten Messung betrug 15 Minuten (Dixon et al. 2007).

Als Schmerzreaktion waren die Verhaltensweisen definiert, die eindeutig mit dem verabreichten Reiz in Verbindung gebracht werden konnten. Die jeweiligen Reaktionen sollten auch für ungeübte Beobachter zu erkennen sein. Als Zeichen für ein Erreichen der Schmerzschwelle galten definierte, bewusste Reaktionen des Tieres, wie z. B. Anheben, Strecken oder Schütteln der Gliedmaße, Umdrehen zur Gliedmaße, plötzliches Aufstehen oder Vokalisation.

Bei Erreichen eines Druckes von 20 Newton ist die Spritze bis zum Anschlag nach Vorne geschoben. Dies gewährleistet den Sicherheitsstopp bei 20 Newton.

Die Versuche wurden jeweils mit zwei Personen durchgeführt. Eine Person war für alle Tätigkeiten am Tier, sowie die eigentlichen Messungen und Beobachtungen zuständig (Autorin), eine weitere Person applizierte die zu testenden Substanzen ohne das die Beobachterin die Substanz kannte.

Ziel der Datenerfassung war die Feststellung einer signifikanten Erhöhung des Schmerzschwellendruckes nach Behandlung mit einer analgetisch wirksamen Substanz.

Zu Beginn jedes Versuches wurden zunächst drei Messungen in 15-minütigen Abständen durchgeführt, aus deren Mittelwerten der so genannte Basalwert (Nullwert, Vorwert) errechnet wurde. Im Anschluss an die dritte Messung wurde die zu prüfende Substanz appliziert.

Nach 15 Minuten folgte die erste Messung zur Beurteilung der Wirksamkeit der jeweiligen Substanz.

Die Einzelmessungen erfolgten in der ersten Stunde in 15-minütigen Abständen, anschließend in 30-minütigen Abständen bis sechs Stunden nach Applikation. Anschließend erfolgten noch zwei Messungen in 60-minütigen Abständen (Tab. 4.2), bis acht Stunden nach Behandlung.

Alle Applikationen erfolgten im nüchternen Zustand der Tiere, also nach 12-stündiger Nahrungskarenz.

Dokumentiert wurde neben dem Reaktionsdruck auch die Art der Reaktion.

Die thermische und mechanische Stimulation erfolgten beide zu den gleichen Messzeitpunkten in randomisierter Reihenfolge zueinander.

Tab.4.2: Ablauf eines Versuchstages.

Uhrzeit	Zeitpunkt in Minuten	Aktivität
06:15	- 75	Wiegen & Einsetzen in Einzelgehege, Anlegen des Bandes und der Zylinder
06:45	- 45	Nullwertmessung (thermisch und mechanisch)
07:00	- 30	Nullwertmessung (thermisch und mechanisch)
07:15	- 15	Nullwertmessung (thermisch und mechanisch)
07:30	0	Applikation der Substanz
07:45	+ 15	Messung (thermisch und mechanisch)
08:00	+ 30	Messung (thermisch und mechanisch)
08:15	+ 45	Messung (thermisch und mechanisch)
08:30	+ 60	Messung (thermisch und mechanisch)
09:00	+ 90	Messung (thermisch und mechanisch)
09:30	+ 120	Messung (thermisch und mechanisch)
10:00	+ 150	Messung (thermisch und mechanisch)
10:30	+ 180	Messung (thermisch und mechanisch)
11:00	+ 210	Messung (thermisch und mechanisch)
11:30	+ 240	Messung (thermisch und mechanisch)
12:00	+ 270	Messung (thermisch und mechanisch)
12:30	+ 300	Messung (thermisch und mechanisch)
13:00	+ 330	Messung (thermisch und mechanisch)
13:30	+ 360	Messung (thermisch und mechanisch)
14:30	+ 420	Messung (thermisch und mechanisch)
15:30	+ 480	Messung (thermisch und mechanisch)

4.2.3 Bestimmung der Sedation

Um den Grad der Sedation durch Opioide mit dem Grad der Sedation durch Acepromazin vergleichen zu können, wurde während aller Testdurchläufe der Sedations Score bestimmt. Dabei wurde mit einem Nummernsystem von 0 bis 4 gearbeitet:

0: Keine Sedation

1: Leichte Sedation. Die Tiere verhalten sich fast normal, können normal stehen, aber wirken müde, gedämpft oder schläfrig.

2: Moderate Sedation. Die Tiere können stehen, bevorzugen es aber zu liegen. Sie sind schwerfällig, ataktisch oder unkoordiniert.

3: Tiefe Sedation. Die Tiere sind nicht in der Lage aufzustehen nehmen ihre Umwelt aber wahr. Sie reagieren auf Stimulation und liegen in Brust- oder Seitenlage.

4: Teilnahmslos. Die Tiere befinden sich in einer Art Koma oder Halbkoma und reagieren kaum oder gar nicht. Sie verbleiben in Seitenlage.

Die Messzeitpunkte der Sedation entsprachen den Messzeitpunkten des thermischen und mechanischen Schmerzmodells.

4.2.4 Untersuchung der Reproduzierbarkeit

Zur Überprüfung der Reproduzierbarkeit dienten Placebo-Messungen im selben Zeitschema wie die anderen Messungen in unterschiedlichen Zeitabständen. Als Placebo-Substanz wurde den Hunden Kochsalzlösung in gleicher Menge und Applikationsart wie der Vergleichswirkstoff appliziert. Die Untersucherin wusste nicht wann eine Placebo-Messung durchgeführt wurde. Jeder Hund durchlief mindestens vier Placebo-Messungen über einen Zeitraum von insgesamt sechs Monaten.

4.2.5 Scheintestung

Durch mehrmaliges Durchführen der Messungen kann es zu einer Gewöhnung der Hunde kommen. Dadurch könnte es zu falsch-positiven oder falsch-negativen Reaktionen kommen. Um dies auszuschließen, wurden mit jedem Hund regelmäßig Scheintests durchgeführt. Dazu wurde der gesamte Ablauf einer regulären Messung durchgeführt, inklusive einer Wirkstoff Applikation, jedoch ohne Setzen eines thermischen Reizes. Der Startknopf wurde bei ausgeschaltetem Gerät betätigt. Jeder Hund durchlief an jedem Versuchstag fünf solcher Scheintestungen.

4.2.5.1 Untersuchung auf mögliche modellbedingte Folgeschäden

Durch den Sicherheitsstopp bei 55 °C sollen Schäden der Haut verhindert werden. Um durch das Modell verursachte Folgen für die Gesundheit der Tiere zu beurteilen, wurden die geschorenen Hautflächen regelmäßig visuell und palpatorisch untersucht. Gegebenenfalls erfolgte eine Beschreibung der Größe, Tiefe und Schmerzhaftigkeit der Veränderungen. Der Heilungsverlauf wurde über acht Wochen verfolgt und dokumentiert.

4.3 Untersuchung von Wirkstoffen im thermischen und im mechanischen Schmerzmodell

4.3.1 Vergleichssubstanzen

Zur Evaluierung beider Modelle wurden verschiedene Substanzen eingesetzt: Fentanyl und Levomethadon als starke Analgetika, Metamizol als schwaches Analgetikum und Acepromazin zur Einschätzung des Einflusses einer Sedation. Kochsalzlösung diente als Placebo. Es wurden praxisübliche Dosierungen angewendet (LÖSCHER et al. 2003). Die Art der Behandlung und die Dosierungen sind in Tab. 4.3 dargestellt.

Tabelle 4.3: Wirkstoffe und Dosierungen der Vergleichssubstanzen.

Wirkstoff	Handelsname	Pharmakologische Klassifikation	Dosierung	Behandlungsart/ Injektion
Fentanyl	Fentanyl®	Opioid	0,005mg/kg KM	Intramuskulär
Levomethadon	Polamivet®	Opioid	0,2mg/kg KM	Intramuskulär
Metamizol	Vetalgin®	NSAID	50mg/kg KM	Intravenös
Acepromazin	Vetranquil®	Neuroleptikum	0,02mg/kg KM	Intramuskulär
Natriumchlorid	NaCl	Isotonische Kochsalzlösung	Dem Vergleichswirkstoff entsprechende Menge in ml	Intramuskulär oder intravenös

4.4 Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Levomethadon und Fentanyl

Es wurde von Levomethadon und Fentanyl eine Pharmakokinetik durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen Blutspiegel und Wirkung besser beurteilen zu können. Da die Pharmakokinetik an den gleichen Hunden durchgeführt wurde, die auch die Testreihen durchliefen, lagen je 4 Wochen Pause zwischen der Fentanyl und der Levomethadon Bestimmung, um eventuelle Rückstände der vorher untersuchten Substanz auszuschließen.

4.4.1 Methode

Zur Erstellung der Kinetik, wurden Plasmaproben der sechs Hunde verwendet, die auch die Testreihen durchliefen. Für den Zeitraum der Untersuchung zur Pharmakokinetik wurden die Hunde in Einzelkäfige verbracht. Zur Blutentnahme wurden zunächst die Vordergliedmaßen der Hunde geschoren. Nach der intramuskulären Applikation an der Kaudalfläche des Oberschenkels (Musculus

semitendinosus bzw. Musculus semimembranosus) von je 0,2 mg/kg Levomethadon, bzw. 0,005 mg/kg Fentanyl am nüchternen Tier wurden an den folgenden Zeitpunkten eine Blutprobe entnommen: 0, 0,5 h, 1 h, 2 h, 4 h, 8 h, 12 h und 24 h.

Die Entnahme erfolgte steril durch wiederholte Punktion der Venae cephalicae antebrachii. Die Punktion wurde mit Nadeln der Größe 20 G (0,9 x 40 mm, Firma Terumo) in Lithium-Heparin Monovetten (2,6 ml, Firma Sarstedt) durchgeführt.

Unmittelbar nach jeder Entnahme wurden die Blutproben für zwei Minuten bei 12000 U/Minute zentrifugiert und der Überstand in Eppendorf Probengefäße 2 ml abpipettiert. Anschließend wurde das Plasma bei mindestens -18 °C tiefgekühlt. Die gesammelten Proben wurden unter ständiger Kühlung mittels Trockeneis an das analysierende Labor (LIPIDOMIX GmbH, D-13088 Berlin) verschickt.

Zur Analyse wurden dort die aufgetauten Proben einer Proteinfällung mit methanolischer

Zinksulfatlösung unterzogen, zentrifugiert und der klare Überstand mittels HPLC-Triplequad-MS untersucht.

Die Messung erfolgte im Multi Reaction Mode (MRM) mit je zwei Übergängen für jeden Analyten. Als interne Standards wurden die isotopenmarkierten Fentanyl-D5, Methadon-D9 und EDDP-D3 verwendet.

Die Kalibrierung erfolgte mit dotiertem Humanserum mit acht verschiedenen Konzentrationen in Verdünnungsreihen 1:2.

Die Kalkulation der Kalibrierungen und der Messergebnisse erfolgte mit der Agilent-Mass Hunter-Software.

Die Kalibrierungsparameter sind in Tab. 4.4 aufgeführt.

Tabelle 4.4: Kalibrierungsparameter.

	Fentanyl	**Methadon**	**EDDP**
Kalibrierter Bereich [ng/mL]	1,000-0,008	25,00-0,20	5,00-0,04
Bestimmungsgrenze [ng/mL]	0,002	0,001	0,002
Regressionskoeffizient	0,99999	0,99999	0,9999

4.5 Adaption

4.5.1 Thermisches Schmerzmodell

Das verwendete Gerät wurde speziell zur Durchführung von Schmerzschwellenwertmessungen bei Katzen entwickelt (DIXON et al. 2002).

Aufgrund der anatomischen Gegebenheiten waren nur geringe Veränderungen nötig, um das Modell an den Hund zu adaptieren. Es wurden lediglich die elastischen Bänder, in die die Druckkammern eingenäht sind, dem Thoraxumfang der Hunde angepasst. Es wurden für rechts- bzw. linksseitiges Tragen der Sonde je drei verschiedene Größen (klein, mittel und groß) hergestellt, um der Variation der einzelnen Hunde in Größe und Thoraxumfang gerecht zu werden.

4.5.2 Mechanisches Schmerzmodell

Auch dieses Gerät wurde speziell zur Durchführung von Schmerzschwellenwertmessungen an Katzen hergestellt (DIXON et al. 2002, 2005). Der Hersteller verändert die Prototypen stetig, um das Modell weiter zu optimieren. Diese Arbeit sollte dazu beitragen, einen neu entwickelten Druckzylinder der sich baulich sehr gut zur Verwendung am Hund eignet, zu etablieren.

An Katzen wurde bislang mit diesem Gerät eine zur Druckkammer umfunktionierte Blutdruckmanschette verwendet, in die die drei Metallpins eingearbeitet waren (DIXON et al. 2007).

An drei Hunden wurde der Zylinder zunächst im Bereich der Schwanzwurzel angebracht. Diese Lokalisation hätte den Vorteil gehabt, dass der jeweilige Hund nur erschwert an den Zylinder und daran angeschlossenen Luftschlauch heran gekommen wäre.

Alle drei Hunde reagierten schon bei minimalem Druck (unter einem Newton) mit einem reflexartigen Anheben des Schwanzes.

Diese Reaktion hätte eine Abgrenzung zu einem nozifensiven Verhalten erschwert.

Der laterale Bereich proximal des Karpalgelenks, wie er auch an den Katzen verwendet wird (DIXON et al. 2005, 2007), erwies sich als optimal.

Da der Zylinder über keine Manschette zur Befestigung verfügt, wurden zunächst verschiedene Klebebänder für einen optimalen Halt ausprobiert. Der Zylinder sollte

sich während eines Versuchstages möglichst wenig an der Hundegliedmaße verschieben.

Die Adaption beider Modelle wurde in Vorversuchen an insgesamt sechs verschiedenen Hunden getestet. Die Hunde entsprachen nicht denen, die in den Hauptversuchen verwendet wurden.

Da diese Versuche lediglich dazu dienten, die Adaption beider Modelle an den Hund zu erreichen und Sicherheit im Umgang mit den Geräten und in der Beurteilung des Hundeverhaltens zu bekommen, wurden die Ergebnisse dieser Vorversuche nicht statistisch ausgewertet.

Die Untersucherin wurde in einem Zeitraum von drei Tagen intensiv vom Hersteller im Umgang mit beiden Testsystemen geschult.

Es wurden zunächst Testdurchläufe ohne Medikamentenapplikation durchgeführt. Im Laufe der Vorversuche wurden Durchläufe mit Tuborgesic® (Butorphanol) intramuskulär, Fentanyl® intramuskulär und intravenös, sowie mit Polamivet® (Levomethadon) intramuskulär durchgeführt.

4.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten wurde mit Hilfe von GraphPadPrism® Version 5.0 sowie SigmaStat® Version 3.5 durchgeführt. Die Darstellung der Werte erfolgte als Mittelwerte, während als Streumaße die Standardabweichungen gewählt wurden.

Im Rahmen der statistischen Auswertung wurden die gemessenen Werte mittels Kolmogorov-Smirnov-Test hinsichtlich einer Abweichung ihrer Normalverteilung überprüft. Zur Auswertung von nicht-parametrischen Daten wurde zum Vergleich für multiple Zwei-Gruppen-Vergleiche ein Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test durchgeführt. Beim Vergleich von mehr als zwei nicht normalverteilten Stichproben wurde der Friedman-Test angewendet.

Bei den Ergebnissen nach thermischer und mechanischer Stimulation handelte es sich um normalverteilte Daten. Die AUC-Werte (Fläche unter der Schmerzschwellenwert-Kurve) waren teilweise nicht normalverteilt.

Die statistische Auswertung parametrischer Daten erfolgte in Form einer Varianzanalyse (ANOVA) für wiederholte Messungen. Der Mittelwert der drei

Nullwert-Messungen vor der Wirkstoffapplikation wurde als Basalwert angesehen. Die Grenze der statistischen Signifikanz wurde bei $p<0,05$ gesetzt. Beim Auftreten von statistisch signifikanten Unterschieden wurden zur genaueren Untersuchung die einzelnen Parameter mittels Dunnett's Test analysiert.

Die Auswertung der Druckempfindlichkeit sowie der Temperatur-Differenz (Exkursion) im Zeitverlauf in Abhängigkeit von der Wirkstoffapplikation erfolgten mittels multifaktorieller Varianzanalyse für wiederholte Messungen. Dabei wurde der Basalwert mit den Einzelmessungen verglichen und der Wirkungszeitraum für jeden Wirkstoff ermittelt in dem es zu einer signifikanten Erhöhung der Schmerzschwelle kommt. Dieser Messzeitraum wurde mit dem entsprechenden Placebo Messzeitraum verglichen (Vergleich Summe AUC).

Zur Bewertung der Reproduzierbarkeit beider Testsysteme wurden je vier Placebomessungen durchgeführt.

Für die multifaktoriellen Varianzanalysen und die t-Tests zum Vergleich der Mittelwerte der sechs Hunde der vier verschiedenen Placebomessungen, der Mittelwerte der vier verschiedenen Placebomessungen von den sechs Hunden, sowie der Druckempfindlichkeit und Temperaturdifferenz in Abhängigkeit von der Wirkstoffapplikation wurde die Statistik-Software SAS Version 9.0 benutzt.

4.6.1 Thermisches Schmerzmodell

Die Reproduzierbarkeit des thermischen Testsystems wurde anhand eines Vergleiches der vier Placebomessungen über den gesamten Messzeitraum von sechs Monaten untersucht. Es wurden Messungen im Februar, April, Mai und Juli durchgeführt. Als Rohdaten dienten hier die Hauttemperatur und die Reaktionstemperatur, sowie die Differenz der beiden (Exkursion). Dabei wurden die Mittelwerte der einzelnen Messzeitpunkte (0-480) von den sechs Hunden gebildet und innerhalb der vier verschiedenen Placebomessungen verglichen.

Des Weiteren wurden die Mittelwerte der Exkursion der vier verschiedenen Monate gebildet und zwischen den sechs Hunden verglichen.

4.6.2 Mechanisches Schmerzmodell

Auch hier wurde die Reproduzierbarkeit des Testsystems anhand des Vergleiches der Placebomessungen über den gesamten Messzeitraum von sechs Monaten vorgenommen. Als Daten diente hier der Reaktionsdruck. Dabei wurden die Mittelwerte der einzelnen Messzeitpunkte (0-480) von den sechs Hunden gebildet und innerhalb der vier verschiedenen Placebomessungen verglichen.

Des Weiteren wurden die Mittelwerte des Reaktionsdruckes der vier verschiedenen Placebomessungen gebildet und zwischen den sechs Hunden verglichen.

4.6.3 Pharmakokinetik

Die Analysenergebnisse der Plasmakonzentration nach Applikation von Fentanyl und Levomethadon wurden mit Hilfe des Programms WinNonlin 3.2 (Pharsight Corporation, Mountain View, Kalifornien, USA) pharmakokinetisch ausgewertet.

Die pharmakokinetischen Parameter wurden über eine Analyse des Plasmas unter Berücksichtigung der jeweiligen Dosierung mit Angleichung an ein Ein-Kompartmentmodell ermittelt.

Berechnet wurde jeweils die maximale Plasmakonzentration nach Einmalgabe (Cmax), die Zeit bis zum Erreichen dieser maximalen Konzentration des Wirkstoffes im Plasma (Tmax), sowie die Fläche unter der Konzentrations-Zeitkurve (AUC).

Zur Bewertung der Pharmakokinetik wurde außerdem die terminale Eliminations-Halbwertszeit (t1/2), die Clearance (Cl) als Maß der Eliminationsleistung, sowie das Verteilungsvolumen (Vss) bestimmt.

Darüber hinaus wurde noch die Mean Resident Time (MRT) berechnet, die Informationen über die durchschnittliche Verweildauer eines Fentanyl- bzw. Levomethadon-Moleküls gibt.

Es wurden jeweils die geometrischen Mittelwerte bzw. für die maximale Wirkstoffkonzentration der Median verwendet.

4.6.4 Sedation

Der Einfluss der Sedation wurde anhand der Applikation von Acepromazin als sedativ, aber nicht analgetisch wirksamer Komponente überprüft und mittels Sedation Score zwischen den einzelnen Wirkstoffen verglichen.

Der Zeitraum, in dem es zu einer signifikanten Erhöhung der Sedations Scores kam, wurde durch den Vergleich der Basalmessung mit den Einzelmessungen mittels Varianzanalyse für Messwiederholungen (ANOVA) errechnet. Der signifikant erhöhte Messzeitraum wurde mittels Wilcoxon matched pairs test (Summe AUC) mit dem entsprechendem Placebozeitraum verglichen.

5 Ergebnisse

5.1 Tiere

Alle sechs Hunde durchliefen die Trainings- und Testphase ohne Komplikationen.

Die in wöchentlichen Abständen durchgeführten klinischen Allgemeinuntersuchungen ergaben keine Auffälligkeiten.

Die über den gesamten Zeitraum von sechs Monaten durchgeführten Gewichtskontrollen ergaben keine statistisch signifikanten Veränderungen der Körpermasse der Tiere (p>0,005).

5.1.1 Schmerzreaktionen

Das Auftreten einer eindeutig identifizierbaren Reaktion auf den induzierten Reiz, wurde als Kriterium für das Erreichen der Schmerzschwelle angesehen. Das Verhalten der Tiere wurde während der Reizapplikation intensiv beobachtet. Bei Auftreten einer Reaktion, wurde die Reizapplikation umgehend gestoppt.

Beurteilt werden sollten bewusste Verhaltensreaktionen, die auch von einem ungeübten Beobachter als Schmerzreaktion zu erkennen sind.

5.1.1.1 Thermisch induzierte Schmerzreaktionen

Die häufigste Reaktion auf den induzierten Reiz war ein reflexartiges intensives Zucken der Haut im Bereich der Sonde. Kurz darauf folgte fast immer ein deutlicher als bewusste Reaktion zu beurteilendes Verhalten, in Form eines Umdrehens zur Sonde. Zusätzlich wurde an der Sonde geleckt, oder nach ihr geschnappt.

Das Umdrehen zur Reizquelle kam vereinzelt auch ohne vorheriges Hautzucken vor.

Darüber hinaus reagierten die Hunde durch ein Strecken oder Durchdrücken des Rückens, Vokalisation oder plötzliches Aufspringen.

5.1.1.2 Mechanisch induzierte Schmerzreaktionen

Bei diesem Modell kam es am häufigsten zu einer Bewegung der entsprechenden Gliedmaße. Dabei wurde das Bein, an dem der Zylinder befestigt war, meistens angehoben, je nach Lage des Tieres aber auch gestreckt, geschüttelt oder weggezogen. Ein Umdrehen zur Reizquelle, teilweise gefolgt von einem Schnappen

oder Lecken des Zylinders, folgte fast immer der Bewegung des Beines. In seltenen Fällen drehte sich das Tier auch ohne vorheriges Bewegen der Gliedmaße zur Reizquelle um.

Weitere Reaktionen auf den mechanischen Reiz waren Vokalisation oder plötzliches Aufspringen

5.1.2 Scheintestung

Um ein erlerntes Verhalten ausschließen zu können, oder zumindest umgehend zu erkennen, wurden regelmäßig Scheintestungen ohne induzierten Reiz durchgeführt.

Keiner der Hunde zeigte während der gesamten Testphase ein als Schmerzreaktion zu beurteilendes Verhalten ohne vorherige Reizinduktion.

Ein Hund zeigte einmalig eine eindeutig dem mechanischen Test zugeordnete Schmerzreaktion auf den thermischen Reiz. Das Tier schüttelte zunächst die Vordergliedmaße mit dem Zylinder und drehte sich erst dann zur thermischen Reizquelle um.

5.1.3 Hautläsionen

5.1.3.1 Thermisches Schmerzmodell

Die Tiere reagierten unterschiedlich sensibel auf den thermischen Reiz. Ab einer Temperatur von 45 °C traten bei allen Tieren Hautläsionen auf. Nach Abschluss der Tagesmessungen war zunächst eine leichte Rötung erkennbar. Teilweise entstand ein geringgradiges Ödem (ca. 1 x 1 cm). Im weiteren Verlauf kam es zu einer Krustenbildung. Der Bereich war palpatorisch nicht schmerzhaft. Nach etwa zwei Wochen löste sich die Kruste und es trat frisches Granulationsgewebe hervor. Teilweise blieb Narbengewebe zurück, dass jedoch nur auf der frisch geschorenen Haut erkennbar war und keinen erkennbaren Einfluss auf die weitere Nutzung im Modell hatte.

5.1.3.2 Mechanisches Schmerzmodell

Nach Abschluss der Tagesmessungen, war bei allen Tieren ein Abdruck der drei Metallpins in der Haut der Vordergliedmaße erkennbar. Teilweise war dieser Bereich leicht gerötet.

An dem darauf folgenden Tag waren keine Veränderungen mehr sichtbar. Teilweise erschien die Haut in diesem Bereich derber. Auffällig war auch, dass das Abziehen des nicht-elastischen Klebebandes am Ende eines Messtages mit deutlichem Haarverlust einherging.

5.2 Reproduzierbarkeit

Es wurden insgesamt an allen sechs Hunden vier Placebo-Durchgänge durchgeführt, um die Reproduzierbarkeit der mit beiden Testsystemen erzielten Ergebnisse zu prüfen. Da auch ausgeschlossen werden sollte, dass es Jahreszeitliche Unterschiede bezüglich der Reaktion der Tiere gibt, wurden die Messungen über einen Zeitraum von sechs Monaten durchgeführt. Es gab weder zwischen den vier verschiedenen Monaten, noch zwischen den Hunden einen signifikanten Unterschied der Placebomessungen. Die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse beider Testsysteme am adulten Hund konnte somit bestätigt werden.

5.2.1 Thermisches Testsystem

Es konnten keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Hauttemperatur und die Reaktionstemperatur in den vier Placebodurchläufen ermittelt werden. Die Ergebnisse der vier verschiedenen Placebomessungen in den Monaten Februar, April, Mai und Juli sind in Abb. 5.1 graphisch dargestellt. Die einzelnen Messwerte sind für die Hauttemperatur in Tab. 5.1 und für die Reaktionstemperatur in Tab. 5.2 aufgelistet. Angegeben sind jeweils die Mittelwerte und Standardabweichungen. Anhand der Temperaturdifferenzen (Differenz zwischen Reaktions- und Hauttemperatur) sollten mögliche Unterschiede der sechs Hunde ermittelt werden. Dabei wurden die Temperaturdifferenzen aus den vier Placebodurchläufen für jeden Hund gemittelt. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den sechs Hunden aufgezeigt werden. Die Ergebnisse sind in Abb. 5.2 graphisch dargestellt. Die Einzelwerte sind in Tab. 5.3 aufgelistet. Angegeben sind jeweils die Mittelwerte der Excursion (Differenz zwischen Reaktions- und Hauttemperatur) der vier Placebomessungen mit Standardabweichung.

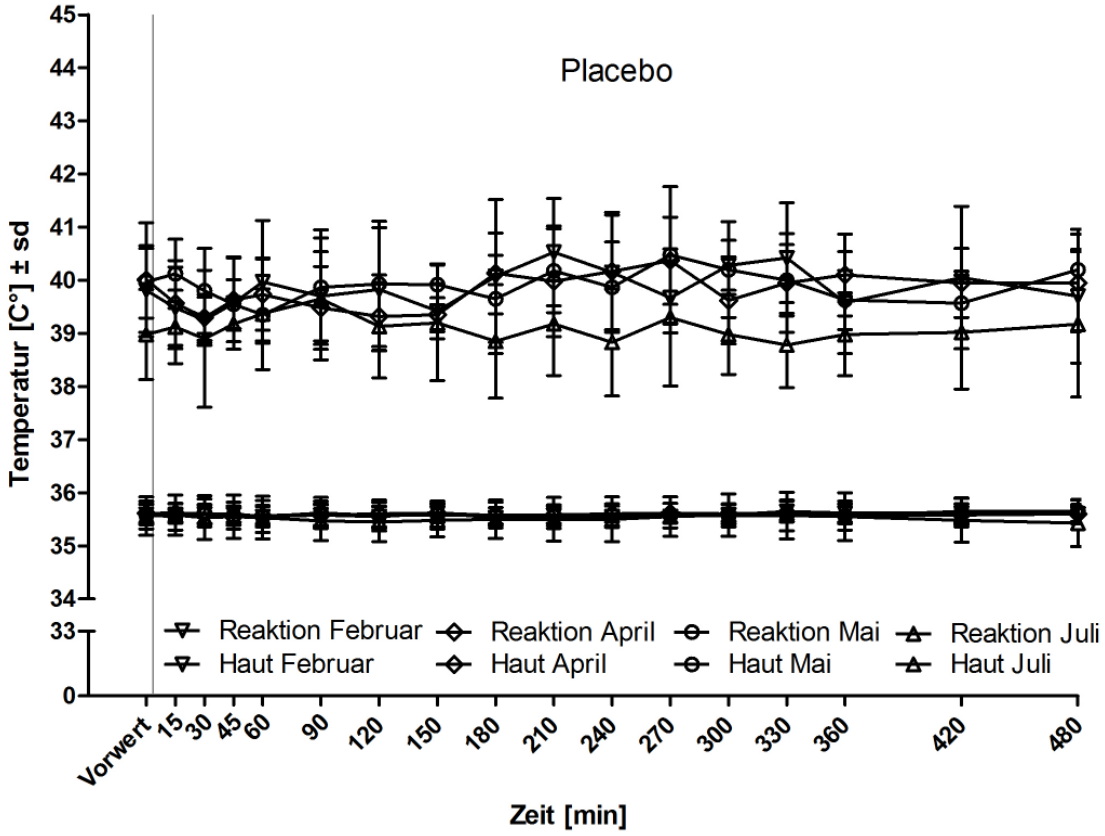

Abb. 5.1 Mittelwerte und Standardabweichung der Hauttemperatur (Haut) und Reaktionstemperatur (Reaktion) der Placebodurchläufe in den Monaten Februar, April, Mai und Juli der sechs Hunde. Dargestellt ist die Haut- und Reaktionstemperatur.

Tabelle 5.1: Mittelwerte und Standardabweichung der Hauttemperatur der vier Placebodurchläufe in den Monaten Februar (Placebo 1), April (Placebo 2), Mai (Placebo 3) und Juli (Placebo 4).

	Mittelwert ± SD Hauttemperatur [°C] zum Zeitpunkt [min]								
	0	15	30	45	60	90	120	150	180
Placebo 1	35,59 ±0,19	35,57 ±0,14	35,60 ±0,17	35,60 ±0,15	35,55 ±0,19	35,58 ±0,21	35,55 ±0,19	35,62 ±0,16	35,53 ±0,12
Placebo 2	35,56 ±0,36	35,58 ±0,38	35,53 ±0,41	35,55 ±0,41	35,53 ±0,40	35,47 ±0,37	35,45 ±0,37	35,48 ±0,31	35,50 ±0,36
Placebo 3	35,58 ±0,26	35,55 ±0,25	35,62 ±0,26	35,57 ±0,25	35,55 ±0,30	35,62 ±0,29	35,57 ±0,29	35,58 ±0,26	35,58 ±0,24
Placebo 4	35,61 ±0,18	35,62 ±0,17	35,60 ±0,18	35,55 ±0,16	35,57 ±0,19	35,58 ±0,19	35,60 ±0,15	35,62 ±0,18	35,57 ±0,15
	210	240	270	300	330	360	420	480	
Placebo 1	35,57 ±0,14	35,55 ±0,10	35,55 ±0,10	35,58 ±0,13	35,65 ±0,19	35,62 ±0,17	35,62 ±0,17	35,60 ±0,14	
Placebo 2	35,50 ±0,41	35,50 ±0,42	35,55 ±0,37	35,58 ±0,40	35,57 ±0,44	35,55 ±0,45	35,48 ±0,41	35,43 ±0,44	
Placebo 3	35,55 ±0,22	35,57 ±0,22	35,57 ±0,23	35,57 ±0,21	35,57 ±0,29	35,57 ±0,27	35,65 ±0,25	35,65 ±0,21	
Placebo 4	35,58 ±0,16	35,60 ±0,15	35,62 ±0,18	35,60 ±0,19	35,63 ±0,14	35,58 ±0,16	35,58 ±0,16	35,60 ±0,18	

Tabelle 5.2: Mittelwerte und Standardabweichung der Reaktionstemperatur der vier Placebodurchläufe in den Monaten Februar (Placebo 1), April (Placebo 2), Mai (Placebo 3) und Juli (Placebo 4).

	Mittelwert ± SD Reaktionstemperatur [°C] zum Zeitpunkt [min]								
	0	15	30	45	60	90	120	150	180
Placebo 1	40,01 ±1,07	39,57 ±0,80	39,30 ±0,43	39,63 ±0,79	39,73 ±0,67	39,48 ±0,78	39,32 ±0,64	39,35 ±0,32	40,13 ±0,76
Placebo 2	39,81 ±0,79	39,48 ±0,77	39,25 ±0,43	39,57 ±0,87	39,97 ±1,16	39,70 ±0,84	39,83 ±1,16	39,42 ±0,52	40,07 ±1,45
Placebo 3	39,97 ±0,68	40,12 ±0,65	39,80 ±0,82	39,55 ±0,46	39,35 ±0,49	39,87 ±1,08	39,93 ±1,18	39,92 ±0,39	39,65 ±0,82
Placebo 4	38,98 ±0,85	39,12 ±0,69	38,90 ±1,29	39,18 ±0,34	39,37 ±1,05	39,65 ±1,15	39,13 ±0,97	39,20 ±1,09	38,85 ±1,07
	210	240	270	300	330	360	420	480	
Placebo 1	39,98 ±1,04	40,17 ±1,11	40,37 ±0,82	39,62 ±0,82	39,95 ±0,93	40,10 ±0,77	39,95 ±0,65	39,95 ±0,92	
Placebo 2	40,53 ±1,01	40,15 ±1,08	39,67 ±0,66	40,28 ±0,47	40,42 ±1,04	39,58 ±0,96	40,05 ±1,34	39,70 ±1,26	
Placebo 3	40,18 ±0,79	39,87 ±0,85	40,48 ±1,28	40,20 ±0,91	40,00 ±0,67	39,63 ±0,56	39,57 ±0,53	40,20 ±0,38	
Placebo 4	39,18 ±0,97	38,83 ±1,01	39,30 ±1,29	38,98 ±0,75	38,78 ±0,80	38,98 ±0,78	39,02 ±1,07	39,17 ±1,37	

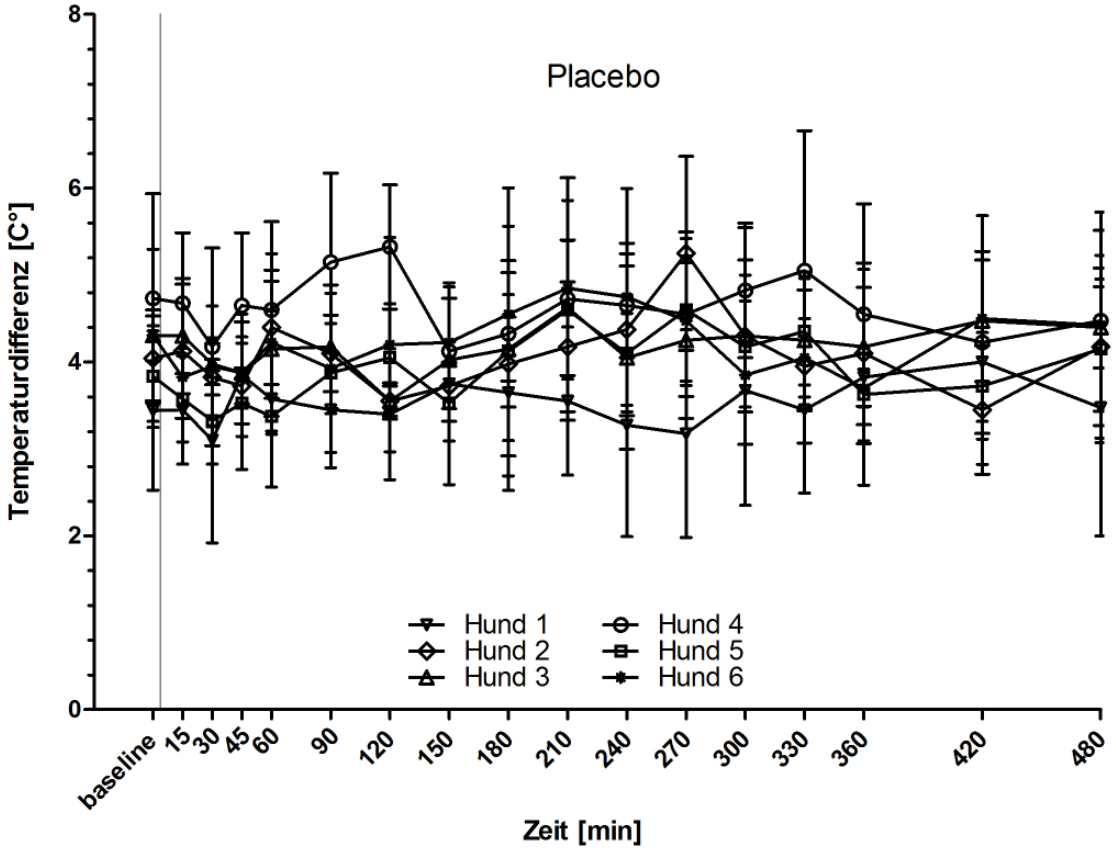

Abb. 5.2: Mittelwerte und Standardabweichung der Temperaturdifferenzen (Excursion) gemittelt über die 4 Placebodurchläufe der sechs Hunde.

Tabelle 5.3: Mittelwerte und Standardabweichung der Excursion (Differenz zwischen Reaktions- und Hauttemperatur) der vier Placebodurchgänge für die Hunde eins bis sechs.

	Mittelwert ± SD Temperaturdifferenz [°C] zum Zeitpunkt [min]								
	0	15	30	45	60	90	120	150	180
Hund 1	3,83 ±0,58	3,58 ±0,49	3,33 ±0,49	3,53 ±0,76	3,38 ±0,20	3,88 ±0,92	4,05 ±0,62	3,53 ±0,43	4,13 ±1,44
Hund 2	4,04 ±0,49	4,13 ±0,77	3,83 ±0,20	3,73 ±0,20	4,40 ±0,65	4,10 ±0,44	3,55 ±0,17	3,73 ±0,26	3,98 ±1,05
Hund 3	4,31 ±0,99	3,83 ±0,33	3,95 ±0,69	3,88 ±0,34	4,23 ±1,02	3,93 ±0,52	4,20 ±1,23	4,23 ±0,64	4,55 ±1,45
Hund 4	4,73 ±1,20	4,68 ±0,80	4,18 ±1,13	4,65 ±0,83	4,60 ±1,02	5,15 ±1,02	5,33 ±0,71	4,13 ±0,13	4,33 ±0,84
Hund 5	3,44 ±0,92	3,45 ±0,62	3,10 ±1,18	3,85 ±0,70	3,58 ±1,01	3,45 ±0,66	3,40 ±0,75	3,75 ±1,16	3,65 ±1,12
Hund 6	4,31 ±0,29	4,30 ±0,66	3,98 ±0,23	3,88 ±0,58	4,15 ±0,77	4,18 ±0,71	3,55 ±0,21	4,03 ±0,71	4,15 ±0,37
	210	240	270	300	330	360	420	480	
Hund 1	4,60 ±0,80	4,10 ±0,67	4,60 ±0,82	4,18 ±0,53	4,35 ±0,61	3,63 ±0,53	3,73 ±0,61	4,15 ±1,08	
Hund 2	4,18 ±0,75	4,38 ±0,99	5,25 ±1,12	4,30 ±0,88	3,95 ±0,88	4,10 ±1,04	3,45 ±0,74	4,18 ±0,90	
Hund 3	4,85 ±1,01	4,75 ±1,25	4,48 ±0,75	3,85 ±0,37	4,05 ±0,45	3,70 ±0,22	4,50 ±1,18	4,43 ±1,30	
Hund 4	4,73 ±1,40	4,65 ±0,60	4,55 ±0,95	4,83 ±0,78	5,05 ±1,61	4,55 ±1,27	4,23 ±1,05	4,48 ±1,04	
Hund 5	3,55 ±0,85	3,28 ±1,28	3,18 ±1,20	3,68 ±1,33	3,45 ±0,96	3,83 ±1,24	4,00 ±1,18	3,48 ±1,48	
Hund 6	4,63 ±0,78	4,05 ±1,05	4,25 ±0,90	4,30 ±1,25	4,25 ±0,79	4,18 ±0,68	4,48 ±0,70	4,40 ±0,47	

5.2.2 Mechanisches Testsystem

Die Ergebnisse der vier verschiedenen Placebomessungen in den Monaten Februar, April, Mai und Juli sind in Abb. 5.3 graphisch dargestellt. Die einzelnen Messwerte sind in Tab. 5.4 aufgelistet. Angegeben sind je die Mittelwerte und Standardabweichungen des Reaktionsdruckes.

Neben der Auswertung der vier verschiedenen Placebomessungen wurde auch ein Unterschied zwischen den Hunden statistisch ausgewertet. Dabei wurden die vier Placebodurchläufe für jeden Hund über die Zeit gemittelt. Auch beim Reaktionsdruck konnte zwischen den sechs Hunden kein signifikanter Unterschied ermittelt werden. Die Mittelwerte und Standardabweichung der gemittelten vier Placebodurchgänge der sechs Hunde sind in Tab. 5.5 aufgelistet und in Abbildung 5.4 graphisch dargestellt.

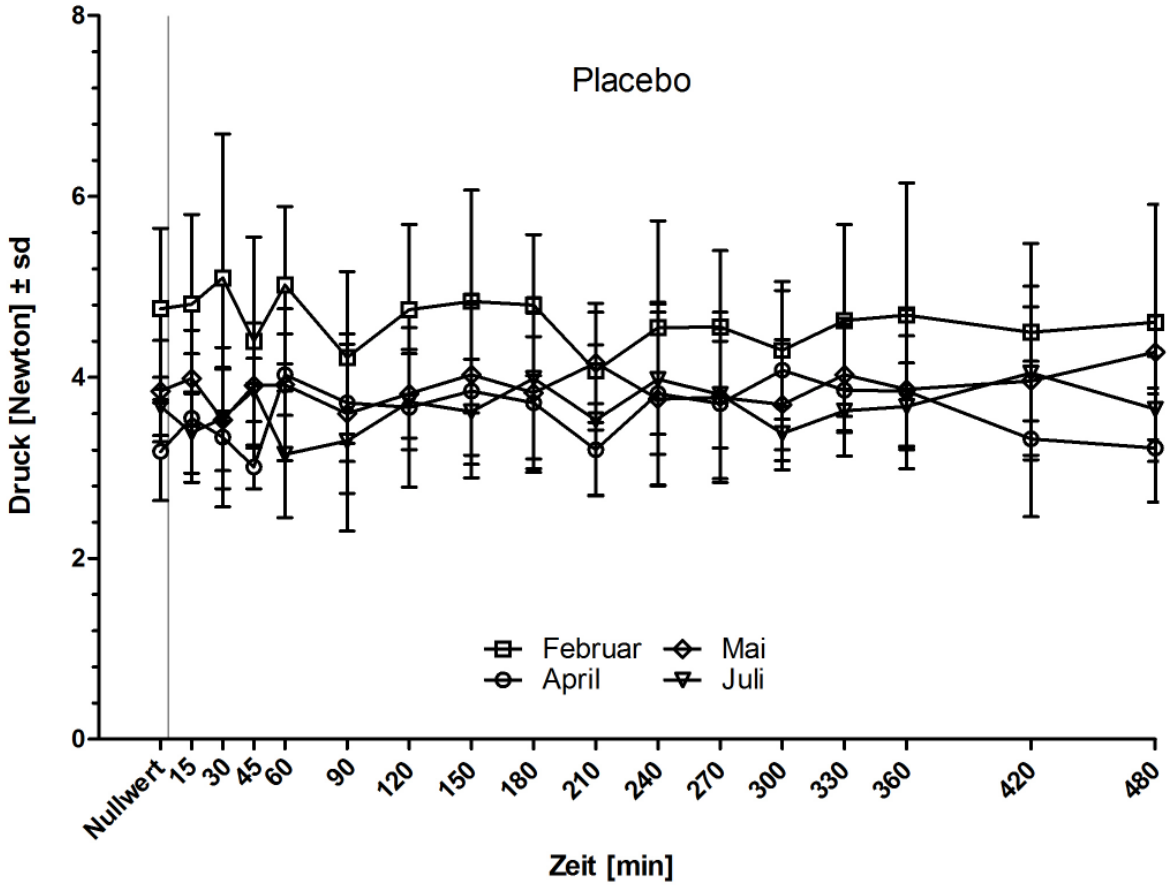

Abb. 5.3: Mittelwerte und Standardabweichung des Reaktionsdrucks der vier Placebodurchläufe in den Monaten Februar (Placebo 1), April (Placebo 2), Mai (Placebo 3) und Juli (Placebo 4) für jeweils sechs Hunde.

Tabelle 5.4: Mittelwerte und Standardabweichung des Reaktionsdrucks von vier Placebodurchgängen in den Monaten Februar (Placebo 1), April (Placebo 2), Mai (Placebo 3) und Juli (Placebo 4) für jeweils sechs Hunde.

	Mittelwert ± SD Reaktionsdruck [N] zum Zeitpunkt [min]								
	0	15	30	45	60	90	120	150	180
Placebo 1	3,18 ±0,54	3,55 ±0,71	3,34 ±0,77	3,01 ±0,24	4,03 ±0,45	3,72 ±0,65	3,67 ±0,88	3,85 ±0,96	3,72 ±0,73
Placebo 2	4,76 ±0,89	4,81 ±0,99	5,10 ±1,59	4,40 ±1,15	5,02 ±0,87	4,22 ±0,95	4,75 ±0,94	4,84 ±1,23	4,80 ±0,78
Placebo 3	3,85 ±0,56	3,99 ±0,53	3,53 ±0,56	3,91 ±0,69	3,92 ±0,84	3,60 ±0,88	3,82 ±0,49	4,03 ±0,89	3,83 ±0,88
Placebo 4	3,68 ±0,32	3,39 ±0,45	3,55 ±0,78	3,86 ±0,35	3,15 ±0,70	3,30 ±1,00	3,73 ±0,53	3,62 ±0,58	3,99 ±0,89
	210	240	270	300	330	360	420	480	
Placebo 1	3,20 ±0,51	3,82 ±1,01	3,71 ±0,83	4,08 ±0,88	3,86 ±0,73	3,85 ±0,61	3,32 ±0,86	3,22 ±0,60	
Placebo 2	4,07 ±0,65	4,55 ±1,18	4,56 ±0,84	4,30 ±0,76	4,63 ±1,06	4,69 ±1,46	4,50 ±0,98	4,61 ±1,30	
Placebo 3	4,16 ±0,66	3,76 ±0,96	3,78 ±0,94	3,70 ±0,72	4,03 ±0,62	3,87 ±0,88	3,96 ±0,82	4,28 ±0,40	
Placebo 4	3,53 ±0,83	3,98 ±0,83	3,81 ±0,59	3,38 ±0,30	3,63 ±0,24	3,68 ±0,48	4,05 ±0,96	3,65 ±0,58	

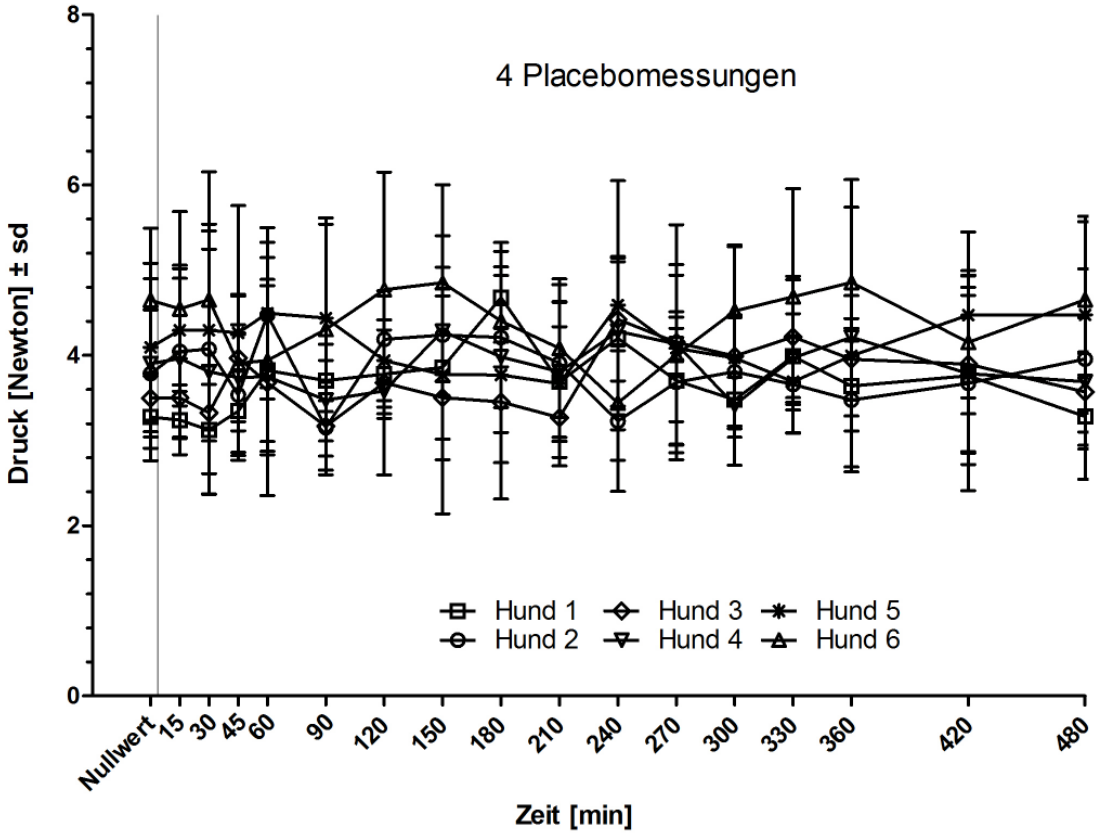

Abb. 5.4: Mittelwerte und Standardabweichung des Reaktionsdrucks gemittelt über die vier Placebodurchläufe der sechs Hunde.

Tabelle 5.5: Mittelwerte und Standardabweichung des Reaktionsdrucks der vier Placebodurchgänge für die Hunde eins bis sechs.

	Mittelwert ± SD Reaktionsdruck [N] zum Zeitpunkt [min]								
	0	15	30	45	60	90	120	150	180
Hund 1	3,79 ±0,74	4,05 ±1,01	4,08 ±1,46	3,54 ±0,71	4,47 ±0,85	3,15 ±0,55	4,19 ±0,50	4,24 ±0,54	4,21 ±1,11
Hund 2	3,28 ±0,51	3,24 ±0,41	3,13 ±0,75	3,35 ±0,48	3,83 ±0,99	3,71 ±0,24	3,78 ±0,51	3,86 ±0,84	4,68 ±0,36
Hund 3	3,50 ±0,26	3,50 ±0,46	3,33 ±0,33	3,97 ±0,74	3,68 ±0,80	3,17 ±0,51	3,68 ±1,08	3,51 ±0,73	3,46 ±1,14
Hund 4	3,90 ±1,00	3,96 ±0,94	3,81 ±1,44	3,74 ±0,62	3,75 ±1,40	3,48 ±0,66	3,59 ±0,27	4,28 ±0,75	3,98 ±1,24
Hund 5	4,09 ±0,99	4,30 ±0,72	4,30 ±1,17	4,27 ±1,49	4,50 ±1,01	4,44 ±1,10	3,94 ±0,47	3,77 ±1,63	3,77 ±0,38
Hund 6	4,65 ±0,84	4,55 ±1,15	4,65 ±1,50	3,91 ±0,78	3,94 ±0,95	4,31 ±1,31	4,77 ±1,38	4,85 ±1,15	4,40 ±0,54
	210	240	270	300	330	360	420	480	
Hund 1	3,91 ±0,92	3,23 ±0,82	3,69 ±0,82	3,81 ±0,66	3,66 ±0,57	3,48 ±0,84	3,67 ±1,26	3,96 ±1,06	
Hund 2	3,69 ±0,51	4,20 ±0,84	3,70 ±0,36	3,48 ±0,65	3,99 ±0,99	3,64 ±0,52	3,76 ±1,04	3,28 ±0,73	
Hund 3	3,27 ±1,28	4,42 ±0,72	4,16 ±1,38	3,99 ±1,28	4,22 ±0,71	3,95 ±0,48	3,90 ±1,04	3,57 ±0,47	
Hund 4	3,81 ±1,24	4,28 ±0,81	4,14 ±0,88	3,42 ±0,18	3,97 ±0,51	4,22 ±1,52	3,79 ±0,92	3,69 ±0,75	
Hund 5	3,67 ±0,96	4,59 ±1,46	4,08 ±0,86	3,97 ±0,48	3,69 ±0,33	4,00 ±0,70	4,48 ±0,97	4,48 ±1,15	
Hund 6	4,09 ±0,81	3,44 ±0,67	4,01 ±1,06	4,52 ±0,78	4,69 ±1,27	4,86 ±1,20	4,16 ±0,84	4,65 ±0,92	

5.3 Wirkstoffe

5.3.1 Levomethadon

5.3.1.1 Pharmakokinetik von Levomethadon

Nach intramuskulärer Injektion von 0,2 mg/kg Levomethadon kam es bei allen Hunden zu einem schnellen Anstieg der Plasmakonzentration. Die maximale Plasmakonzentration wurde 75 Minuten (Arithmetrischer Mittelwert) nach Wirkstoffapplikation erreicht und lag bei 46,30 ng/ml (Arithmetrischer Mittelwert).

Die Fläche unter der Konzentrations-Zeitkurve (AUC) lag bei 185,40 hr*ng/mL (Arithmetrischer Mittelwert) und die Eliminations-Halbertszeit lag bei 3,65 Stunden (Arithmetrischer Mittelwert) bei einer durchschnittlichen Verweilzeit eines Arzneimittelmoleküls im Körper (MRT) von 5,26 Stunden und einer Körperclearance des Arzneimittels aus dem Plasma (CL) von 1488,57 ml/hr/kg (Arithmetrischer Mittelwert). Die Ergebnisse der Pharmakokinetischen Auswertung sind in Tab. 5.6

dargestellt. Des Weiteren erfolgte eine graphische Darstellung der Plasmaspiegel der sechs Hunde in Abb. 5.6 sowie der Mittelwerte der sechs Hunde mit Standardabweichung in Abb. 5.7.

Die Ergebnisse der Analyse der Plasmakonzentration nach intramuskulärer Injektion von Levomethadon sind in Tab. 5.7 dargestellt.

Tabelle 5.6: Zusammenfassung der pharmakokinetischen Aussagen für Levomethadon.

	Cmax [ng/mL]	*Tmax* [hr]	*AUC* [hr*ng/mL]	*Half life* [hr]	*CL* [mL/hr/kg]	*MRT* [hr]	*Vss* [mL/kg]
Arithmet. Mittel	46,30	1,25	185,40	3,65	1488,57	5,26	5042,03
Standardabw.	14,03	0,61	112,08	3,82	874,05	5,51	2887,53
Variationskoeff.[%]	0,30	0,49	0,60	1,05	0,59	1,05	0,57
Median	51,68	1,00	154,01	2,07	1406,83	2,99	3870,72
Geometr. Mittel	43,57	1,12	157,55	2,51	1269,46	3,62	4590,55

Cmax = maximale Plasmakonzentration nach Einmalgabe (errechnet)

Tmax = Zeit bis zum Erreichen der maximelen Plasmakonzentration

AUC = Fläche unter der Konzentrations-Zeitkurve

Half life = Eliminations-Halbwertszeit

CL = Körperclearance des Arzneimittels aus dem Plasma

Vss = Verteilungsvolumen

MRT = durchschnittliche Verweilzeit eines Arzneimittelmoleküls im Körper

Tabelle 5.7: Ergebnisse der Plasmakonzentration von Levomethadon der Hunde eins bis sechs in ng/L zu den jeweiligen Entnahmezeiten.

Entnahmezeit [Stunden]	Levomethadon Plasmakonzentration [ng/L]					
	Hund 1	Hund 2	Hund 3	Hund 4	Hund 5	Hund 6
0 (vor Inj.)	u.Q.	u.Q.	u.Q.	u.Q.	u.Q.	u.Q.
0,5	fehlt	14,7476	39,4946	31,1164	26,2373	20,0871
1	12,2622	25,4189	38,1134	38,8859	41,8701	33,0413
2	19,7377	9,5844	11,528	47,6179	26,6785	20,4269
4	13,6775	6,3581	7,419	29,2906	17,8749	5,5575
8	18,4851	4,6264	6,5817	13,8274	9,1837	7,6795
12	4,0592	1,7741	3,5039	6,2873	2,132	1,6417
24	2,0744	1,6423	1,2637	1,3001	0,6379	0,7439

u.Q. = unter Quantifizierungsgrenze (0,1 ng/L)

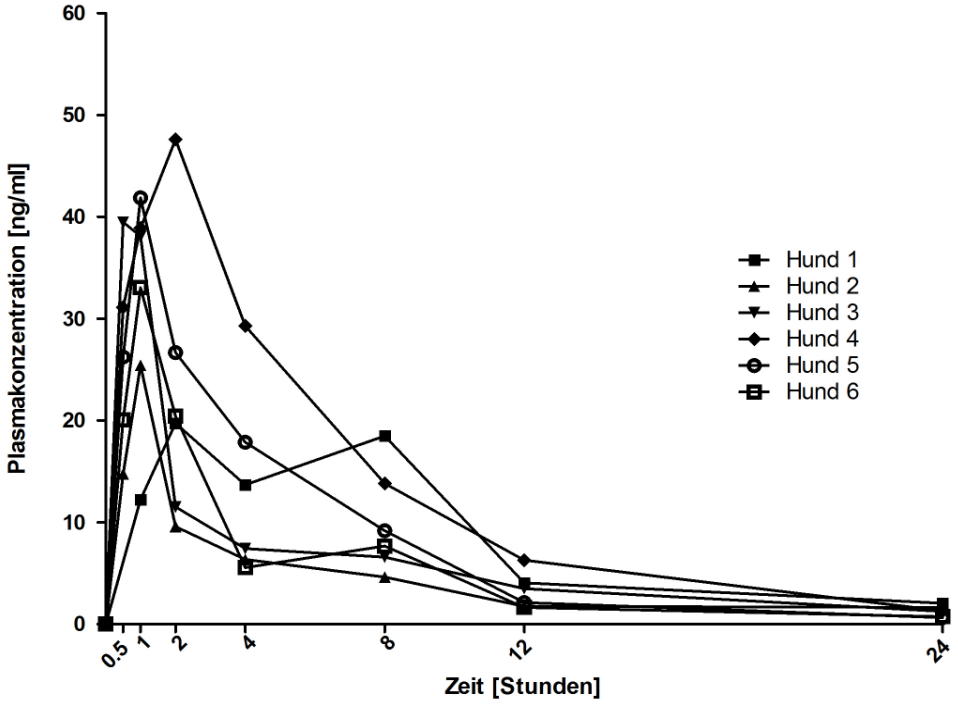

Abb. 5.6: Verlauf der Plasmakonzentrationen der sechs Hunde nach intramuskulärer Applikation von 0,2 mg/kg Levomethadon.

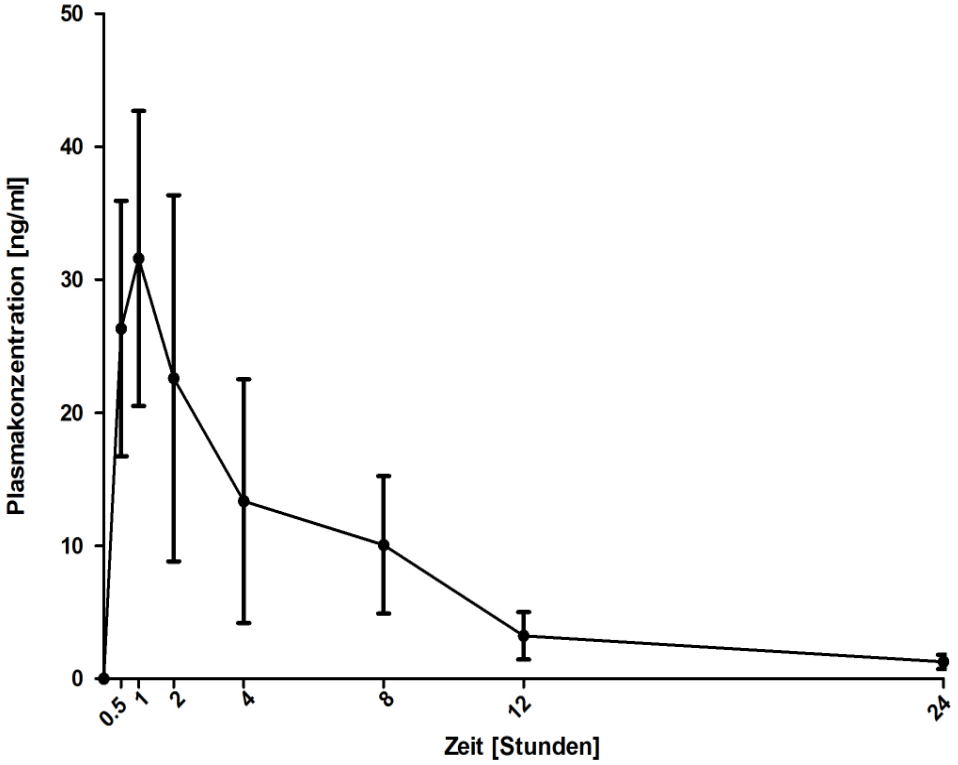

Abb.5.7: Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichung der Plasmakonzentration aller sechs Hunde nach intramuskulärer Applikation von 0,2 mg/kg Levomethadon.

5.3.1.2 Thermales Schmerzmodell

Levomethadon wurde in einer Dosierung von 0,2 mg/kg intramuskulär appliziert.

Es wurde zunächst der Nullwert (Mittelwert aus den drei Messungen vor Wirkstoffapplikation) mit den Einzelmessungen nach Wirkstoffapplikation verglichen um den Zeitraum der statistisch signifikanten Erhöhung der Reaktionstemperatur zu berechnen.

Die Post-hoc Analyse bestätigte eine signifikante Erhöhung der Reaktionstemperatur vom Messzeitpunkt 15 Minuten bis zum Messzeitpunkt 120 Minuten nach Wirkstoffapplikation ($p<0,05$) im Vergleich zum Nullwert. Die maximale Erhöhung der Schmerzschwelle wurde zum Messzeitpunkt 45 Minuten erreicht (46,0 ± 2,2 °C).

Von diesem Messzeitraum wurde die Summe AUC gebildet und mit der entsprechenden Summe AUC für den gleichen Zeitraum nach Placebogabe verglichen. Es bestand für diesen Zeitraum ein signifikanter Unterschied ($p<0,001$) zwischen der Reaktionstemperatur nach Gabe von Levomethadon im Vergleich zum Placebo.

Bei keinem der sechs Hunde wurde in dieser Dosierung eine Erhöhung der Schmerzschwelle bis zum Sicherheitsstopp (55 °C) erreicht (siehe Abbildung 5.8 und Tabelle 5.9)

In Abbildung 5.9 ist die Excursion (Differenz zwischen Haut- und Reaktionstemperatur) dargestellt.

Die Hauttemperatur blieb nach Applikation von Levomethadon konstant und lag im Mittel bei 35,7 ± 0,5 °C. Auch die statistische Auswertung ergab keinen signifikanten Unterschied der Hauttemperatur im Vergleich zur Hauttemperatur nach Placebo. In Tabelle 5.8 sind die Mittelwerte mit Standardabweichung der Hauttemperatur nach Levomethadon- und Placebogabe dargestellt.

Die Reaktionstemperatur nach Placebo und Levomthadon Applikation sind in Tabelle 5.9 dargestellt. Für den Bereich einer signifikanten Erhöhung der Schmerzschwelle ist jeweils der *p*-Wert angegeben.

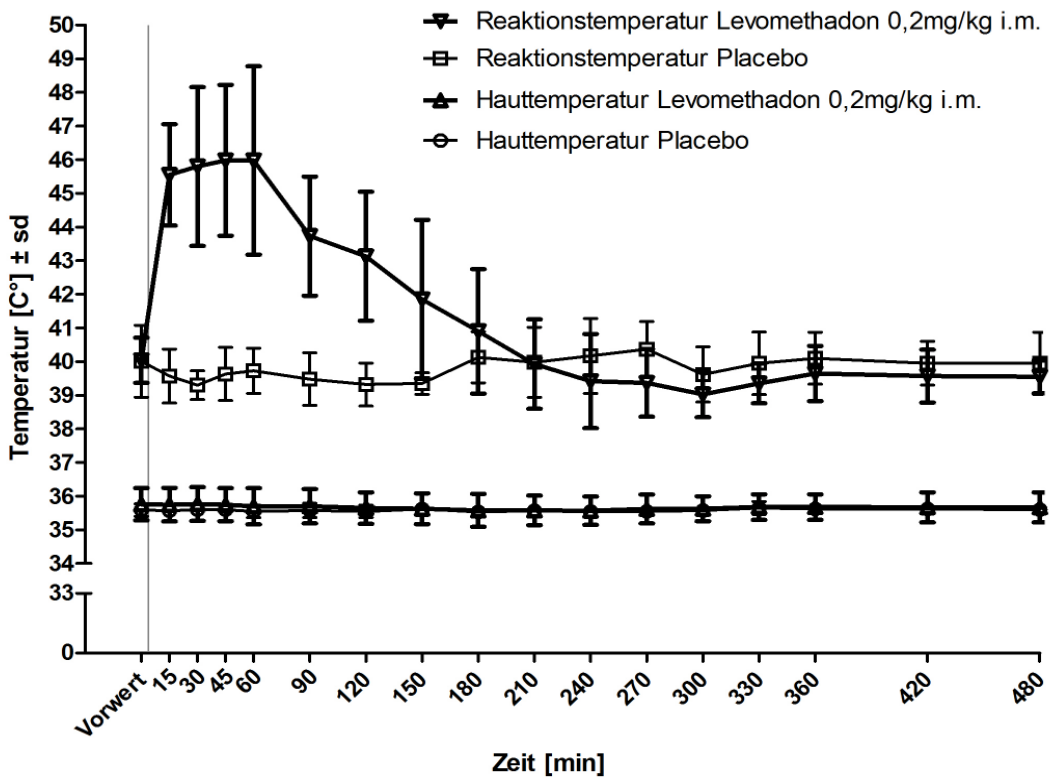

Abb. 5.8: Mittelwerte und Standardabweichung der Haut- und Reaktionstemperatur der sechs Hunde nach Applikation von Levomethadon (0,2 mg/kg) im Vergleich zum Placebo. Vertikale Linie: Zeitpunkt der Medikamenten Applikation.

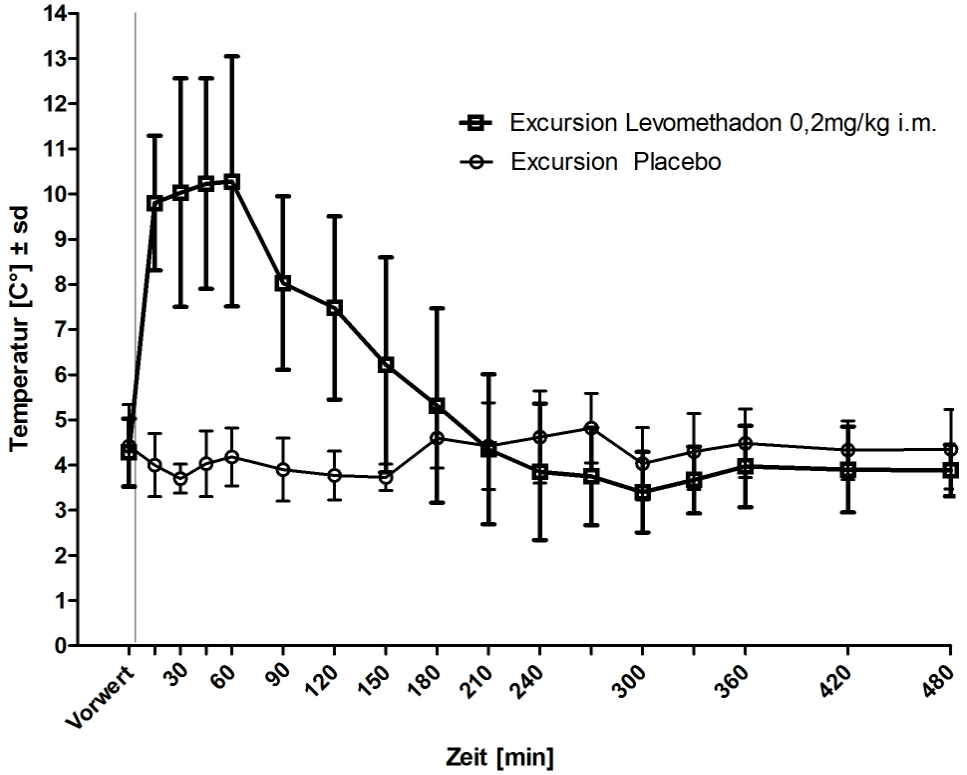

Abb 5.9: Mittelwerte und Standardabweichung der Excursion (Differenz zwischen Haut- und Reaktionstemperatur) der sechs Hunde nach der Behandlung mit Levomethadon (0,2 mg/kg i.m.) im Vergleich zum Placebo. Vertikale Linie: Zeitpunkt der Medikamenten Applikation.

Tabelle 5.8 Mittelwerte und Standardabweichung der Hauttemperatur der sechs Hunde nach Applikation von 0,2 mg/kg Levomethadon.

	Mittelwert ± SD Hauttemperatur [°C] zum Zeitpunkt [min]								
	0	15	30	45	60	90	120	150	180
Placebo	35,59 ±0,19	35,57 ±0,14	35,60 ±0,17	35,60 ±0,15	35,55 ±0,19	35,58 ±0,21	35,55 ±0,19	35,62 ±0,16	35,53 ±0,12
Levo-methadon	35,76 ±0,48	35,75 ±0,50	35,77 ±0,50	35,75 ±0,49	35,70 ±0,54	35,70 ±0,51	35,65 ±0,47	35,63 ±0,46	35,58 ±0,49
	210	240	270	300	330	360	420	480	
Placebo	35,57 ±0,14	35,55 ±0,10	35,55 ±0,10	35,58 ±0,13	35,65 ±0,19	35,62 ±0,17	35,62 ±0,17	35,60 ±0,14	
Levo-methadon	35,58 ±0,44	35,57 ±0,42	35,62 ±0,43	35,63 ±0,37	35,68 ±0,38	35,68 ±0,38	35,67 ±0,45	35,67 ±0,45	

Tabelle 5.9: Mittelwerte und Standardabweichung der Reaktionstemperatur von Placebo und Levomethadon. Für den signifikanten Bereich ist jeweils der P-Wert angegeben.

	Mittelwert ± SD Reaktionstemperatur [°C] zum Zeitpunkt [min]								
	0	15	30	45	60	90	120	150	180
Placebo	40,01 ±1,07	39,57 ±0,80	39,30 ±0,43	39,63 ±0,79	39,73 ±0,67	39,48 ±0,78	39,32 ±0,64	39,35 ±0,32	40,13 ±0,76
Levo-methadon	40,04 ±0,67	45,55 ±1,51	45,80 ±2,36	45,98 ±2,24	45,98 ±2,80	43,73 ±1,77	43,13 ±1,92	41,85 ±2,36	40,90 ±1,85
		P<0,001	P=0,002	P<0,001	P<0,001	P<0,001	P=0,001	P=0,030	
	210	240	270	300	330	360	420	480	
Placebo	39,98 ±1,04	40,17 ±1,11	40,37 ±0,82	39,62 ±0,82	39,95 ±0,93	40,10 ±0,77	39,95 ±0,65	39,95 ±0,92	
Levo-methadon	39,93 ±1,33	39,42 ±1,40	39,37 ±1,01	39,03 ±0,68	39,35 ±0,59	39,65 ±0,82	39,57 ±0,79	39,55 ±0,49	

5.3.1.3 Mechanisches Schmerzmodell

Levomethadon bewirkte in der getesteten Dosierung von 0,2mg/kg auch im mechanischen Schmerzmodell einen signifikanten Anstieg der Reaktionsdrucks von 15 - 180 Minuten nach Wirkstoff Applikation.

Es wurde zunächst der Nullwert (Mittelwert aus den drei Messungen vor Wirkstoffapplikation) mit den Einzelmessungen nach Wirkstoffapplikation verglichen um den Zeitraum der statistisch signifikanten Schmerzschwellen-Erhöhung zu berechnen. Die Post-hoc Analyse bestätigte eine signifikante Erhöhung des Reaktionsdrucks vom Messzeitpunkt 15 Minuten bis zum Messzeitpunkt 180 Minuten nach Wirkstoffapplikation ($p<0,05$) im Vergleich zum Nullwert, wobei zum Zeitpunkt 120 Minuten nach Wirkstoffapplikation keine signifikante Erhöhung der Schmerzschwelle vorlag ($p=0,055$). Die maximale Erhöhung der Schmerzschwelle wurde nach 30 Minuten erreicht (13,8 ± 2,1 Newton).

Von diesem Messzeitraum wurde die Summe AUC gebildet und mit der entsprechenden Summe AUC für den gleichen Zeitraum nach Placebogabe verglichen. Es bestand ein signifikanter Unterschied ($p<0,001$) zwischen der mechanischen Schmerzschwelle nach Gabe von Levomethadon im Vergleich zum Placebo für den Zeitraum 15 - 180 Minuten nach Wirkstoff Applikation. In Abb. 5.10

und Tab. 5.10 sind die Mittelwerte mit Standardabweichung des Reaktionsdrucks dargestellt.

Zwei der sechs Hunde zeigten 30 bzw. 60 Minuten nach Applikation von Levomethadon keinerlei Schmerzreaktion auf den mechanischen Reiz bis zu einem Druck von 20 Newton (Sicherheitsstopp) und wiesen somit eine deutlich erhöhte bzw. fehlende Schmerzschwelle auf.

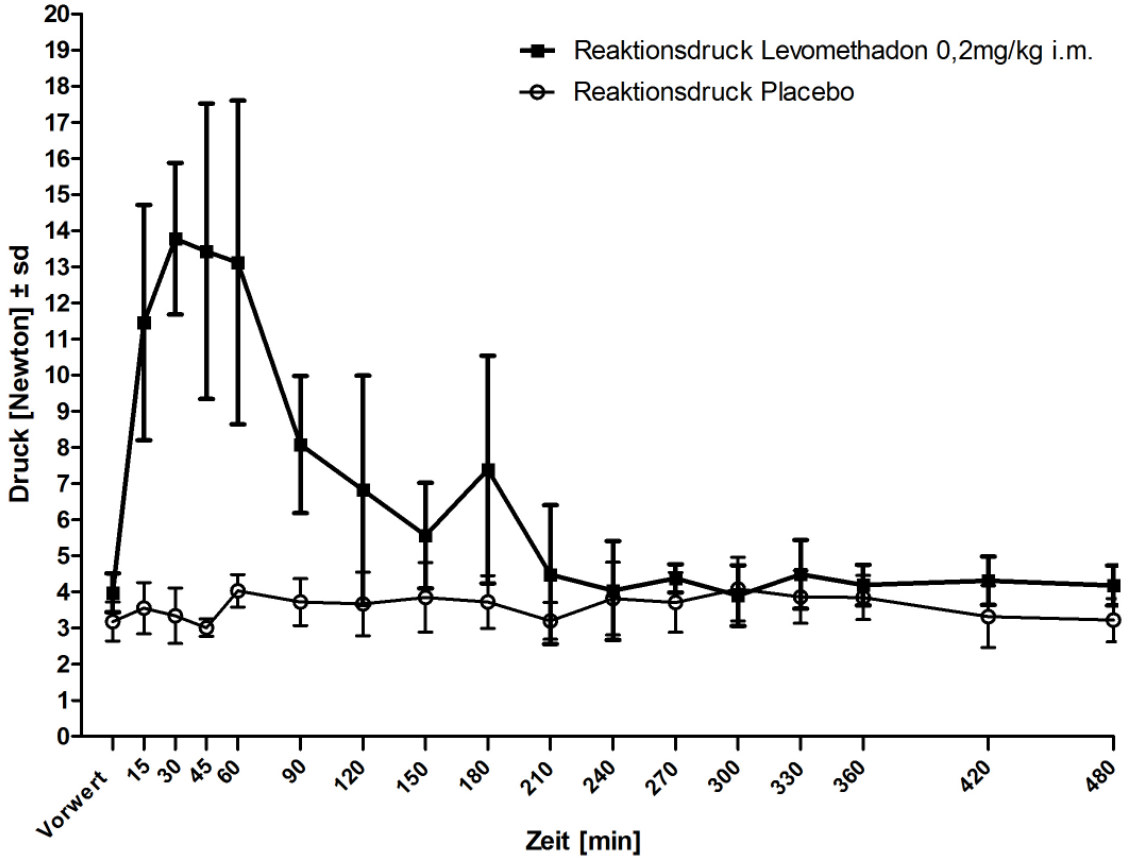

Abb. 5.10: Mittelwert und Standardabweichung des Reaktionsdrucks der sechs Hunde nach Behandlung mit Levomethadon (0,2 mg/kg i.m.) im Vergleich zum Placebo.

Tabelle 5.10 Mittelwerte und Standardabweichung des Reaktionsdrucks der sechs Hunde von Placebo und Levomethadon. Für den signifikanten Bereich ist jeweils der P-Wert angegeben.

	Mittelwert ± SD Reaktionsdruck [N] zum Zeitpunkt [min]								
	0	15	30	45	60	90	120	150	180
Placebo	3,18 ±0,54	3,55 ±0,71	3,34 ±0,77	3,01 ±0,24	4,03 ±0,45	3,72 ±0,65	3,67 ±0,88	3,85 ±0,96	3,72 ±0,73
Levo-methadon	3,98 ±0,54	11,46 ±3,26	13,78 ±2,10	13,43 ±4,09	13,12 ±4,48	8,08 ±1,90	6,82 ±3,17	5,56 ±1,46	7,39 ±3,15
		P<0,001	P<0,001	P=0,002	P=0,002	P<0,001	P=0,055	P=0,041	P=0,009
	210	240	270	300	330	360	420	480	
Placebo	3,20 ±0,51	3,82 ±1,01	3,71 ±0,83	4,08 ±0,88	3,86 ±0,73	3,85 ±0,61	3,32 ±0,86	3,22 ±0,60	
Levo-methadon	4,48 ±1,92	4,04 ±1,37	4,38 ±0,39	3,90 ±0,84	4,49 ±0,95	4,19 ±0,56	4,31 ±0,67	4,18 ±0,55	

5.3.1.4 Sedation

Während aller Messzeitpunkte wurde auch der Grad der Sedation anhand eines Sedations Scores bestimmt. Nach der Behandlung mit 0,2 mg/kg Levomethadon war bei allen sechs Hunde eine leichte bis tiefe Sedation erkennbar, die zwischen 30 und 270 Minuten andauerte. Die maximale Sedation wurde 60 Minuten nach Medikamentengabe erreicht. Die einzelnen Sedations Scores wurden mit dem Nullwert verglichen um den Zeitraum der signifikanten Sedation zu bestimmen. Dieser Zeitraum wurde mit dem entsprechenden Zeitraum nach Placebogabe (Summe AUC) verglichen. Es kam zum Messzeitpunkt 30 Minuten bis 210 Minuten nach Wirkstoffgabe zu einer signifikanten Erhöhung des Sedations Scores ($p<0,05$). Es gab einen signifikanten Unterschied zwischen Placebo und Wirkstoff ($p<0,001$). Die Mittelwerte und Standardabweichung des Sedations Grades sind in Abb. 5.11 dargestellt.

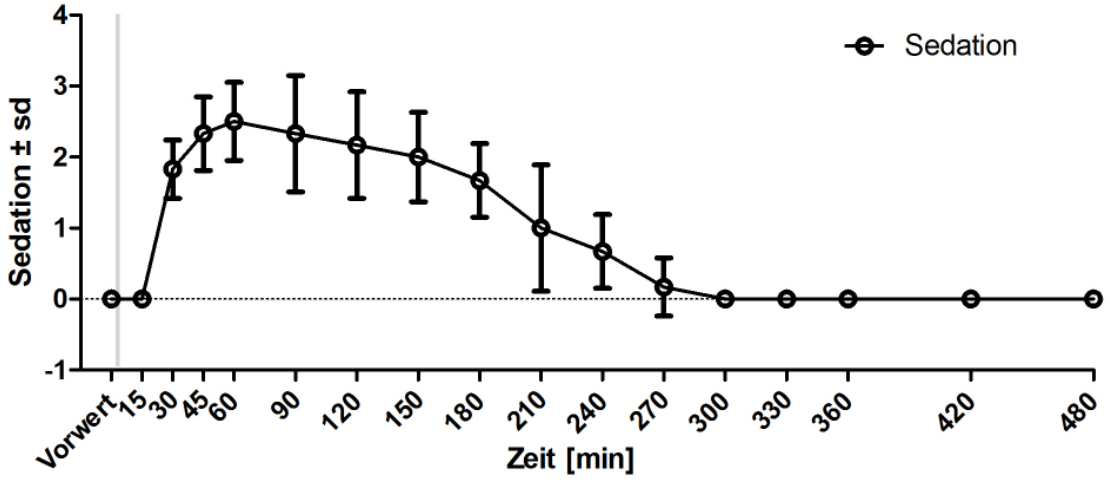

Abb.5.11: Mittelwerte und Standardabweichung der Sedation der sechs Hunde nach Behandlung mit Levomethadon (0,2 mg/kg i.m.).

5.3.2 Fentanyl

5.3.2.1 Pharmakokinetik von Fentanyl

Zur Überprüfung der Pharmakokinetik von Fentanyl, wurde die Plasmakonzentration der sechs Hunde nach intramuskulärer Injektion von 0,005 mg/kg Fentanyl bestimmt. Nach Applikation kam es bei fünf der sechs Hunde zu einem starken Anstieg der Plasmakonzentration. Bei einem Hund war die Plasmakonzentration deutlich geringer als bei den anderen Hunden. Die Ergebnisse sind in der Tab. 5.11 dargestellt.

Die maximale Plasmakonzentration wurde 90 Minuten (Arithmetrischer Mittelwert) nach Wirkstoffapplikation erreicht und lag bei 0,35 ng/ml (Arithmetrischer Mittelwert).

Die Fläche unter der Konzentrations-Zeitkurve (AUC) lag bei 1,70 hr*ng/mL (Arithmetrischer Mittelwert) und die Eliminations-Halbertszeit lag bei 4,6 Stunden (Arithmetrischer Mittelwert) bei einer durchschnittlichen Verweilzeit eines Arzneimittelmoleküls im Körper (MRT) von 6,64 Stunden und einer Körperclearance des Arzneimittels aus dem Plasma (CL) von 3337,17 ml/hr/kg (Arithmetrischer Mittelwert). Die einzelnen pharmakokinetischen Aussagen sind in Tabelle 5.12 dargestellt.

In Abb. 5.12 ist die Plasmakonzentration der sechs Hunde graphisch dargestellt und in Abb. 5.13 der Mittelwert der Plasmakonzentration der sechs Hunde.

Tabelle 5.11: Ergebnisse der Plasmakonzentration von Fentanyl der Hunde eins bis sechs in ng/L zu den jeweiligen Entnahmezeiten.

Entnahmezeit [Stunden]	Fentanyl Plasmakonzentration [ng/L]					
	Hund 1	Hund 2	Hund 3	Hund 4	Hund 5	Hund 6
0 (vor Inj.)	u.Q.	u.Q.	u.Q.	u.Q.	u.Q.	u.Q.
0.5	0,3448	0,3180	0,4388	0,3081	0,4237	0,0453
1	0,2790	0,2142	0,2910	0,2350	0,2226	0,0496
2	0,2903	0,2084	0,0487	0,1943	0,3049	0,2254
4	0,1621	0,1351	0,1740	0,1525	0,1797	0,0487
8	0,1021	0,1068	0,1012	0,0606	0,1130	0,0405
12	0,0561	0,0491	0,0523	0,0317	0,0655	0,0431
24	0,0162	0,0123	0,0107	0,0067	0,0158	0,0207

u.Q. = unter Quantifizierungsgrenze (0,01 ng/L)

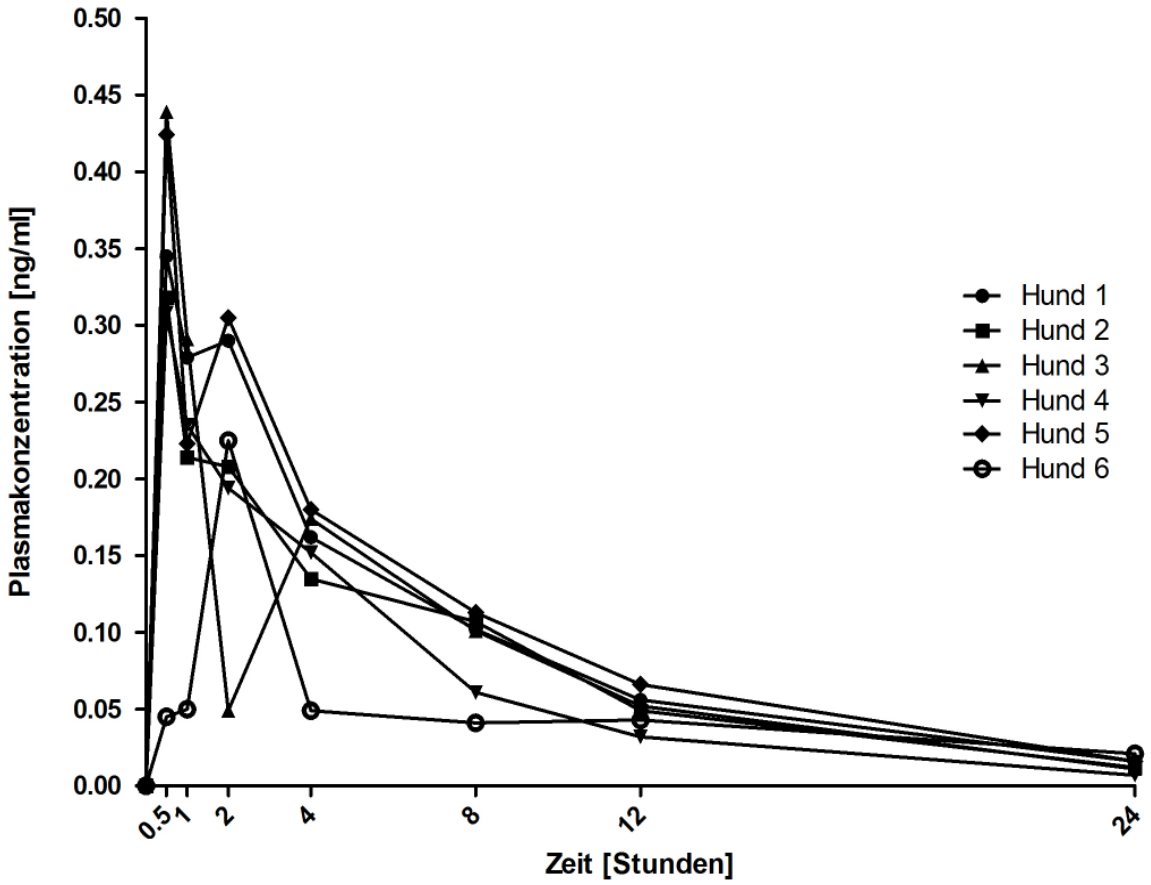

Abb. 5.12: Verlauf der Plasmakonzentration der sechs Hunde nach intramuskulärer Applikation von 0,005 mg/kg Fentanyl.

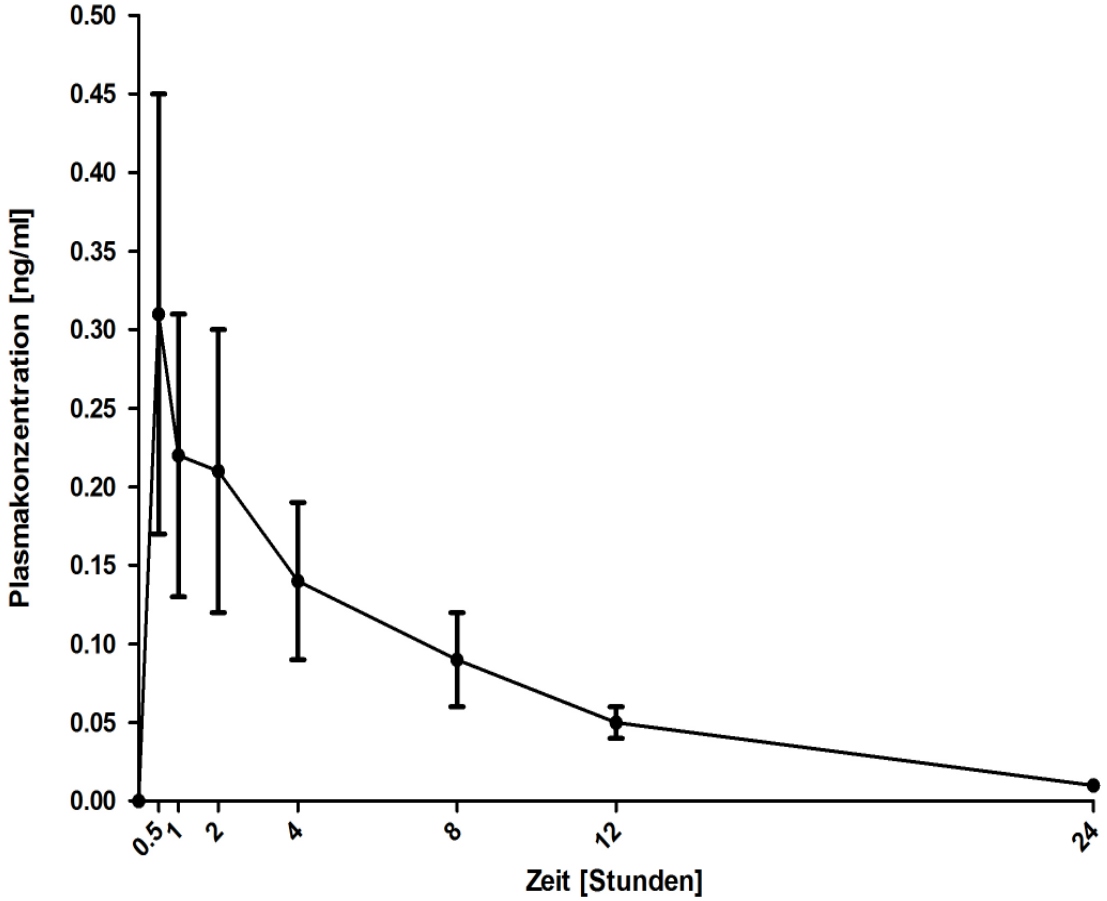

Abb. 5.13: Mittelwerte und Standardabweichung der Plasmakonzentration der sechs Hunde nach intramuskulärer Applikation von 0,005 mg/kg Fentanyl.

Tabelle 5.12: Pharmakokinetische Aussagen nach Applikation von Fentanyl.

	Cmax	*Tmax*	*AUC*	*Half life*	*CL*	*MRT*	*Vss*
	[ng/mL]	[hr]	[hr*ng/mL]	[hr]	[mL/hr/kg]	[hr]	[mL/kg]
Arithmet. Mittel	0,35	1,50	1,70	4,60	3337,17	6,64	19667,71
Standardabw.	0,18	0,87	0,56	3,20	1555,64	4,61	15421,47
Variationskoeff.[%]	0,51	0,58	0,33	0,69	0,47	0,69	0,78
Median	0,34	2,00	1,70	4,24	2964,39	6,12	14882,05
Geometr. Mittel	0,31	1,26	1,61	3,65	3105,14	5,26	16349,47

Cmax = maximale Plasmakonzentration nach Einmalgabe (errechnet)

Tmax = Zeit bis zum Erreichen der maximelen Plasmakonzentration

AUC = Fläche unter der Konzentrations-Zeitkurve

Half life = Eliminations-Halbwertszeit

CL = Körperclearance des Arzneimittels aus dem Plasma

Vss = Verteilungsvolumen

MRT = durchschnittliche Verweilzeit eines Arzneimittelmoleküls im Körper

5.3.2.2 Thermales Schmerzmodell

Fentanyl wurde in einer Dosierung von 0,005 mg/kg Körpergewicht intramuskulär appliziert.

Es wurde zunächst der Nullwert (Mittelwert aus den drei Messungen vor Wirkstoffapplikation) mit den Einzelmessungen nach Wirkstoffapplikation verglichen um den Zeitraum der statistisch signifikanten Erhöhung der Reaktionstemperatur zu berechnen.

Die Post-hoc Analyse bestätigte eine signifikante Erhöhung der Reaktionstemperatur vom Messzeitpunkt 15 Minuten bis zum Messzeitpunkt 150 Minuten nach Wirkstoffapplikation ($p<0,05$) im Vergleich zum Nullwert. Die maximale Erhöhung der Schmerzschwelle wurde zum Messzeitpunkt 60 Minuten erreicht (44,5 ± 2,3 °C).

Von diesem Messzeitraum wurde die Summe AUC gebildet und mit der entsprechenden Summe AUC für den gleichen Zeitraum nach Placebogabe verglichen. Es bestand ein signifikanter Unterschied ($p<0,001$) zwischen der thermischen Schmerzschwelle nach Gabe von Fentanyl im Vergleich zum Placebo für den Zeitraum 15 - 150 Minuten.

Bei keinem der sechs Hunde wurde in dieser Dosierung eine Erhöhung der Schmerzschwelle bis zum Sicherheitsstopp (55 °C) erreicht.

In Abb. 5.14 und Tabelle 5.13 und 5.14 sind jeweils die Mittelwerte mit Standardabweichung der Haut- und Reaktionstemperatur dargestellt. Abb. 5.15 gibt die Excursion (Differenz zwischen Haut- und Reaktionstemperatur) wieder.

Die Hauttemperatur blieb nach Applikation von Fentanyl konstant und lag im Mittel bei 35,7 ± 0,5 °C. Auch die statistische Auswertung ergab keinen signifikanten Unterschied der Hauttemperatur im Vergleich zur Hauttemperatur nach Placebo (p>0,05). Ein Hund reagierte nur sehr schwach auf die Behandlung. Seine mittleren Schmerzschwellenwerte lagen bei 39,8 ± 1,5 °C.

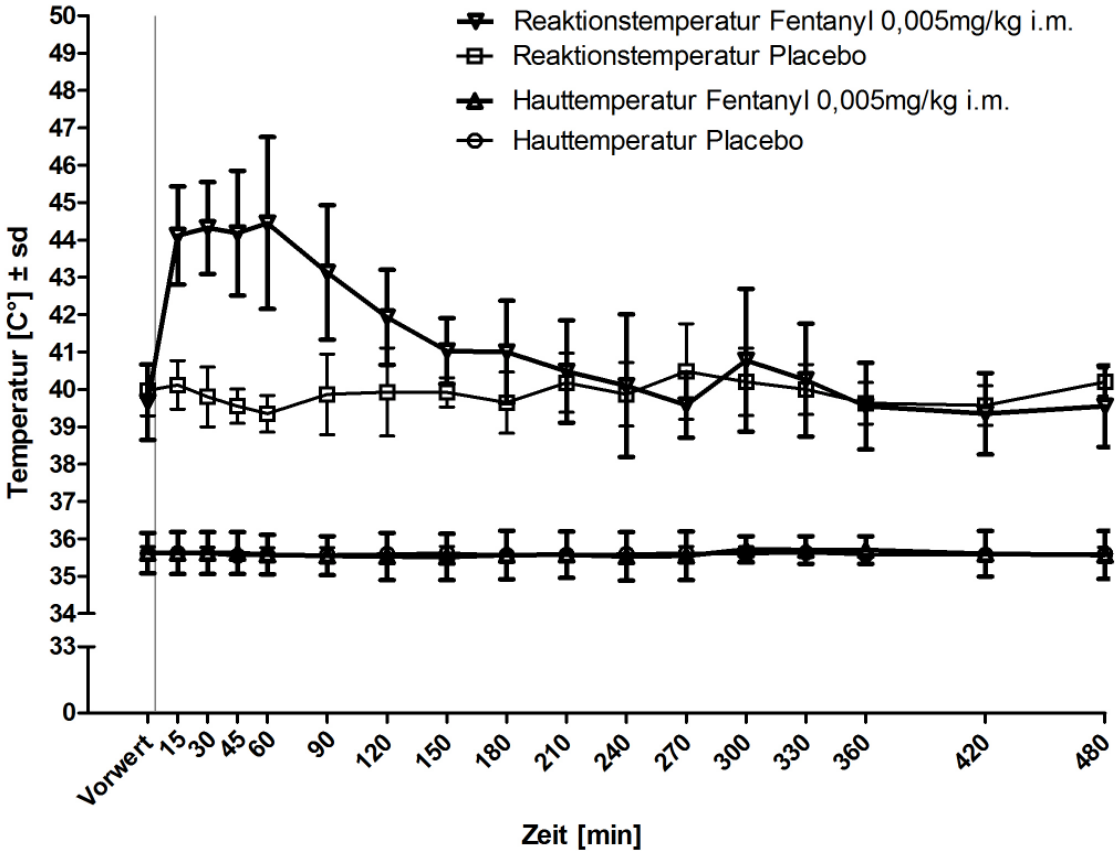

Abb. 5.14: Mittelwerte und Standardabweichung der Haut- und Reaktionstemperatur der sechs Hunde nach Behandlung mit Fentanyl (0,05 mg/kg i.m.). Vertikale Linie: Zeitpunkt der Medikamentenapplikation.

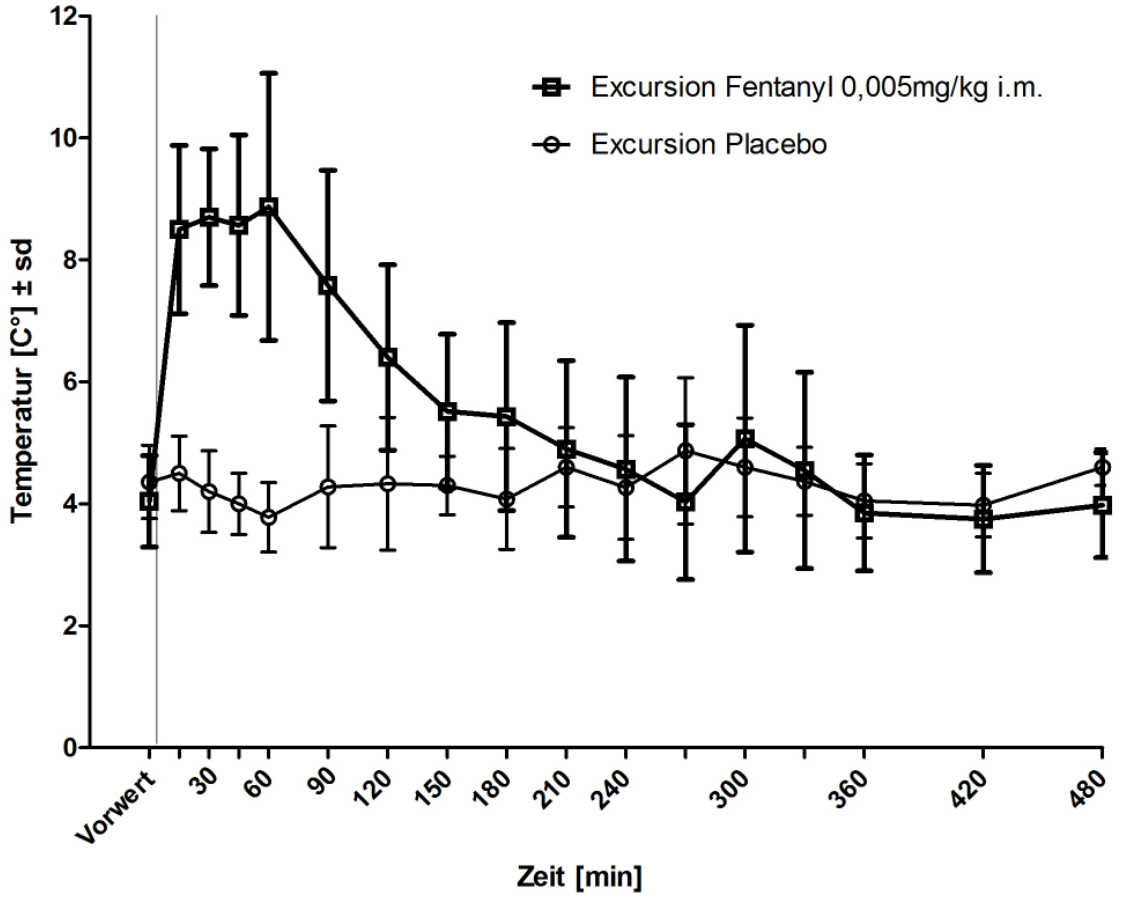

Abb. 5.15: Mittelwerte und Standardabweichung der Excursion (Differenz zwischen Haut- und Reaktionstemperatur) der sechs Hunde nach der Behandlung mit Fentanyl (0,005 mg/kg i.m.) im Vergleich zum Placebo. Vertikale Linie: Zeitpunkt der Medikamentenapplikation.

Tabelle 5.13 Mittelwerte und Standardabweichung der Hauttemperatur der sechs Hunde nach Applikation von 0,005mg/kg Fentanyl und Placebo.

	Mittelwert ± SD Hauttemperatur [°C] zum Zeitpunkt [min]								
	0	15	30	45	60	90	120	150	180
Placebo	35,61 ±0,18	35,62 ±0,17	35,60 ±0,18	35,55 ±0,16	35,57 ±0,19	35,58 ±0,19	35,60 ±0,15	35,62 ±0,18	35,57 ±0,15
Fentanyl	35,62 ±0,54	35,62 ±0,56	35,62 ±0,56	35,62 ±0,56	35,58 ±0,53	35,55 ±0,52	35,53 ±0,63	35,52 ±0,62	35,57 ±0,65
	210	240	270	300	330	360	420	480	
Placebo	35,58 ±0,16	35,60 ±0,15	35,62 ±0,18	35,60 ±0,19	35,63 ±0,14	35,58 ±0,16	35,58 ±0,16	35,60 ±0,18	
Fentanyl	35,58 ±0,62	35,53 ±0,65	35,55 ±0,65	35,72 ±0,35	35,70 ±0,37	35,70 ±0,37	35,60 ±0,61	35,57 ±0,64	

Tabelle 5.14 Mittelwerte und Standardabweichung der sechs Hunde nach Applikation von 0,005mg/kg Fentanyl und Placebo. Für den signifikanten Bereich ist jeweils der P-Wert angegeben.

	Mittelwert ± SD Reaktionstemperatur [°C] zum Zeitpunkt [min]								
	0	15	30	45	60	90	120	150	180
Placebo	39,97 ±0,68	40,12 ±0,65	39,80 ±0,82	39,55 ±0,46	39,35 ±0,49	39,87 ±1,08	39,93 ±1,18	39,92 ±0,39	39,65 ±0,82
Fentanyl	39,66 ±1,01	44,12 ±1,31	44,32 ±1,23	44,18 ±1,67	44,45 ±2,31	43,13 ±1,82	41,93 ±1,27	41,03 ±0,88	41,00 ±1,37
		P<0,001	P<0,001	P<0,001	P=0,002	P=0,003	P=0,005	P=0,037	
	210	240	270	300	330	360	420	480	
Placebo	40,18 ±0,79	39,87 ±0,85	40,48 ±1,28	40,20 ±0,91	40,00 ±0,67	39,63 ±0,56	39,57 ±0,53	40,20 ±0,38	
Fentanyl	40,48 ±1,37	40,10 ±1,91	39,58 ±0,87	40,78 ±1,91	40,25 ±1,51	39,55 ±1,16	39,35 ±1,09	39,55 ±1,09	

5.3.2.3 Mechanisches Schmerzmodell

Fentanyl bewirkte in der getesteten Dosierung von 0,005 mg/kg auch im mechanischen Schmerzmodell einen signifikanten Anstieg des Reaktionsdrucks.

Es wurde zunächst der Nullwert (Mittelwert aus den drei Messungen vor Wirkstoffapplikation) mit den Einzelmessungen nach Wirkstoffapplikation verglichen um den Zeitraum der statistisch signifikanten Erhöhung des Reaktionsdrucks zu berechnen. Die Post-hoc Analyse bestätigte eine signifikante Erhöhung vom Messzeitpunkt 15 Minuten bis zum Messzeitpunkt 150 Minuten nach Wirkstoffapplikation ($p<0,05$) im Vergleich zum Nullwert. Die maximale Erhöhung der Schmerzschwelle wurde nach 45 Minuten erreicht (12,9 ± 4,3 Newton).

Von diesem Messzeitraum wurde die Summe AUC gebildet und mit der entsprechenden Summe AUC für den gleichen Zeitraum nach Placebogabe verglichen. Es besteht ein signifikanter Unterschied ($p=0,004$) zwischen der mechanischen Schmerzschwelle nach Gabe von Fentanyl im Vergleich zum Placebo für den Zeitraum 15 - 150 Minuten nach Applikation von Fentanyl.

In Abb. 5.16 und Tab. 5.15 sind die Mittelwerte und Standardabweichungen des Reaktionsdrucks für Placebo und nach Applikation von 0,005 mg/kg Fentanyl dargestellt.

Keiner der sechs Hunde zeigte nach Applikation von Fentanyl eine Erhöhung des Reaktionsdrucks bis zu einem Druck von 20 Newton (Sicherheitsstopp).

Der Hund, der im thermischen Modell eine deutlich niedrigere Erhöhung der Reaktionstemperatur gezeigt hatte, reagierte auch im mechanischen Modell mit einer niedrigeren Erhöhung des Reaktionsdruckes. Der mittlere Reaktionsdruck lag bei diesem Tier bei 5,2 ± 2,1 Newton.

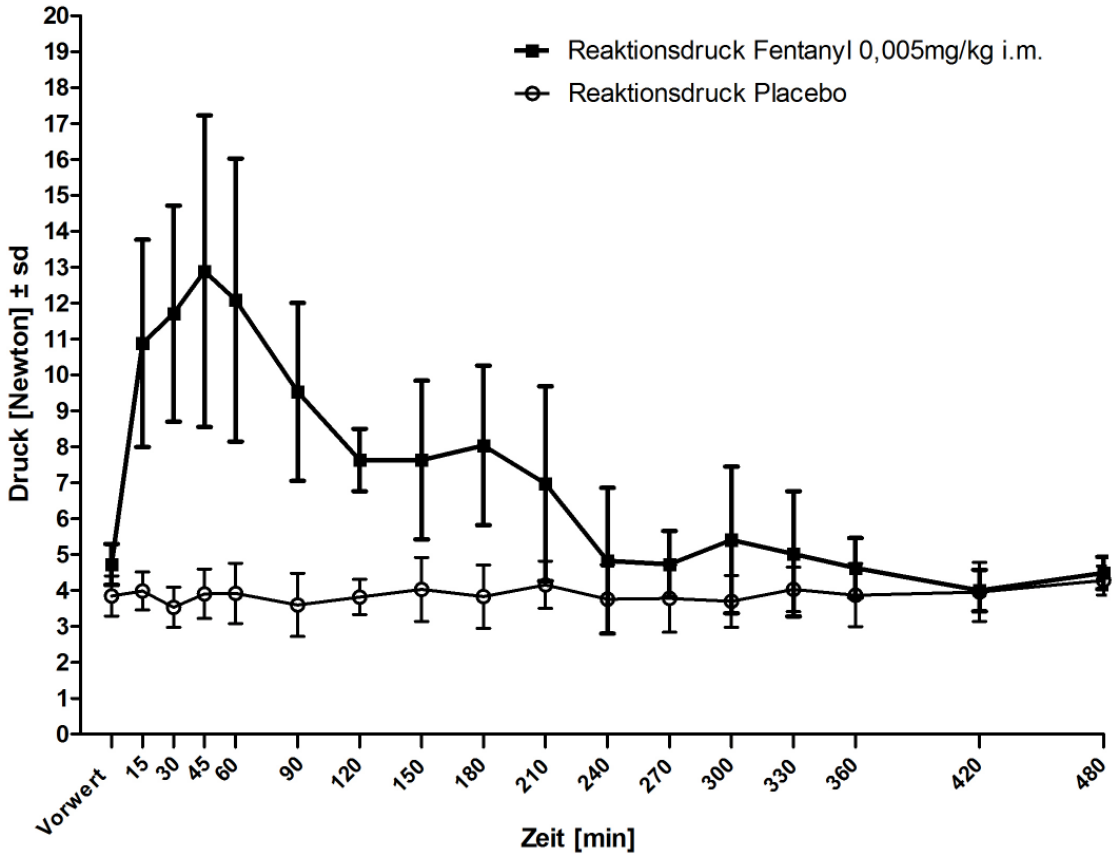

Abb. 5.16: Mittelwerte und Standardabweichung des Reaktionsdrucks der sechs Hunde nach Behandlung mit Fentanyl (0,005 mg/kg i.m.) im Vergleich zum Placebo.

Tabelle 5.15: Mittelwerte und Standardabweichung des Reaktionsdrucks der sechs Hunde nach Applikation von 0,005 mg/kg Fentanyl und Placebo. Für den signifikanten Bereich ist jeweils der P-Wert angegeben.

	Mittelwert ± SD Reaktionsdruck [N] zum Zeitpunkt [min]								
	0	15	30	45	60	90	120	150	180
Placebo	3,85 ± 0,56	3,99 ± 0,53	3,53 ± 0,56	3,91 ± 0,69	3,92 ± 0,84	3,60 ± 0,88	3,82 ± 0,49	4,03 ± 0,89	3,83 ± 0,88
Fentanyl	4,73 ± 0,57	10,88 ± 2,89	11,71 ± 3,01	12,89 ± 4,34	12,09 ± 3,94	9,53 ± 2,48	7,63 ± 2,21	8,04 ± 2,22	6,98 ± 2,71
		P<0,001	P<0,001	P=0,001	P=0,002	P<0,001	P<0,001	P=0,010	
	210	240	270	300	330	360	420	480	
Placebo	4,16 ± 0,66	3,76 ± 0,96	3,78 ± 0,94	3,70 ± 0,72	4,03 ± 0,62	3,87 ± 0,88	3,96 ± 0,82	4,28 ± 0,40	
Fentanyl	6,98 ± 2,71	4,83 ± 2,03	4,73 ± 0,93	5,41 ± 2,04	5,02 ± 1,74	4,63 ± 0,83	4,00 ± 0,58	4,49 ± 0,45	

5.3.2.4 Sedation

Während aller Messzeitpunkte wurde auch der Grad der Sedation anhand eines Sedations Scores bestimmt. Nach der Behandlung mit Fentanyl war bei allen sechs Hunden eine leichte bis tiefe Sedation erkennbar, die zwischen 30 und 180 Minuten andauerte. Die maximale Sedation wurde 60 Minuten nach Medikamentengabe erreicht. Die einzelnen Sedations Scores wurden mit dem Nullwert verglichen um den Zeitraum der signifikanten Sedation zu bestimmen. Dieser Zeitraum wurde mit dem entsprechenden Zeitraum nach Placebogabe (Summe AUC) verglichen. Es kam zum Messzeitpunkt 45 Minuten bis 150 Minuten nach Wirkstoffgabe zu einer signifikanten Erhöhung des Sedations Scores ($p<0,05$). Es gab zudem in diesem Zeitraum einen signifikanten Unterschied zwischen Placebo und Wirkstoff ($p=0,002$) (siehe Abb. 5.17).

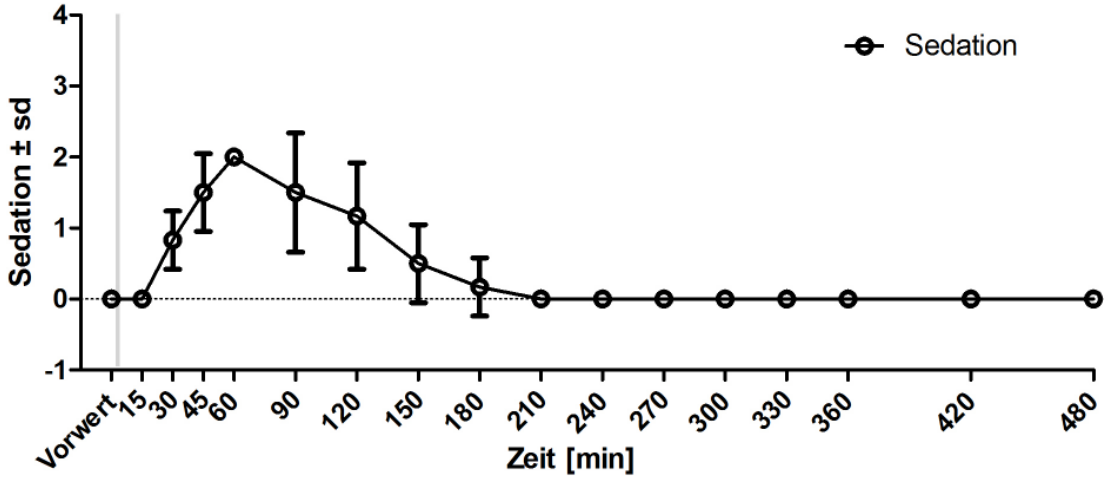

Abb. 5.17: Mittelwerte und Standardabweichung der Sedation der sechs Hunde nach der Behandlung mit Fentanyl (0,005 mg/kg i.m.).

5.3.3 Metamizol

5.3.3.1 Thermales Schmerzmodell

Metamizol wurde in einer Dosierung von 50 mg/kg Körpergewicht intravenös appliziert.

Es wurde zunächst der Nullwert (Mittelwert aus den drei Messungen vor Wirkstoffapplikation) mit den Einzelmessungen nach Wirkstoffapplikation verglichen um den Zeitraum der statistisch signifikanten Erhöhung der Reaktionstemperatur zu berechnen.

Die Post-hoc Analyse bestätigte eine signifikante Erhöhung der Reaktionstemperatur vom Messzeitpunkt 45 Minuten bis zum Messzeitpunkt 60 Minuten nach Wirkstoffapplikation, 120 Minuten bis zu Messzeitpunkt 180 Minuten, sowie zum Messzeitpunkt 240 Minuten nach Wirkstoffapplikation ($p<0,05$) im Vergleich zum Nullwert. Diese Messzeitpunkte wurden mit den jeweiligen Placebomesszeitpunkten verglichen. Der Unterschied zwischen der Reaktionstemperatur nach Applikation von Metamizol und nach Placebogabe war zu diesen Messzeitpunkten signifikant ($p<0,05$). Die maximale Erhöhung der Schmerzschwelle wurde zum Messzeitpunkt 60 Minuten erreicht (42,3 ± 0,84 °C).

Bei keinem der sechs Hunde wurde in dieser Dosierung eine Erhöhung der Reaktionstemperatur bis zum Sicherheitsstopp (55 °C) erreicht.

Die Hauttemperatur blieb nach Applikation von Metamizol konstant und lag im Mittel bei 35,7 ± 0,23 °C. Auch die statistische Auswertung ergab keinen signifikanten Unterschied der Hauttemperatur im Vergleich zur Hauttemperatur nach Placebo (p>0,05). Die Mittelwerte und Standardabweichung der Haut- und Reaktionstemperatur für die Placebo und Metamizol Messungen sind in Tab. 5.16 und 5.17 sowie in Abb. 5.18 und für die Excursion in Abb. 5.19 dargestellt.

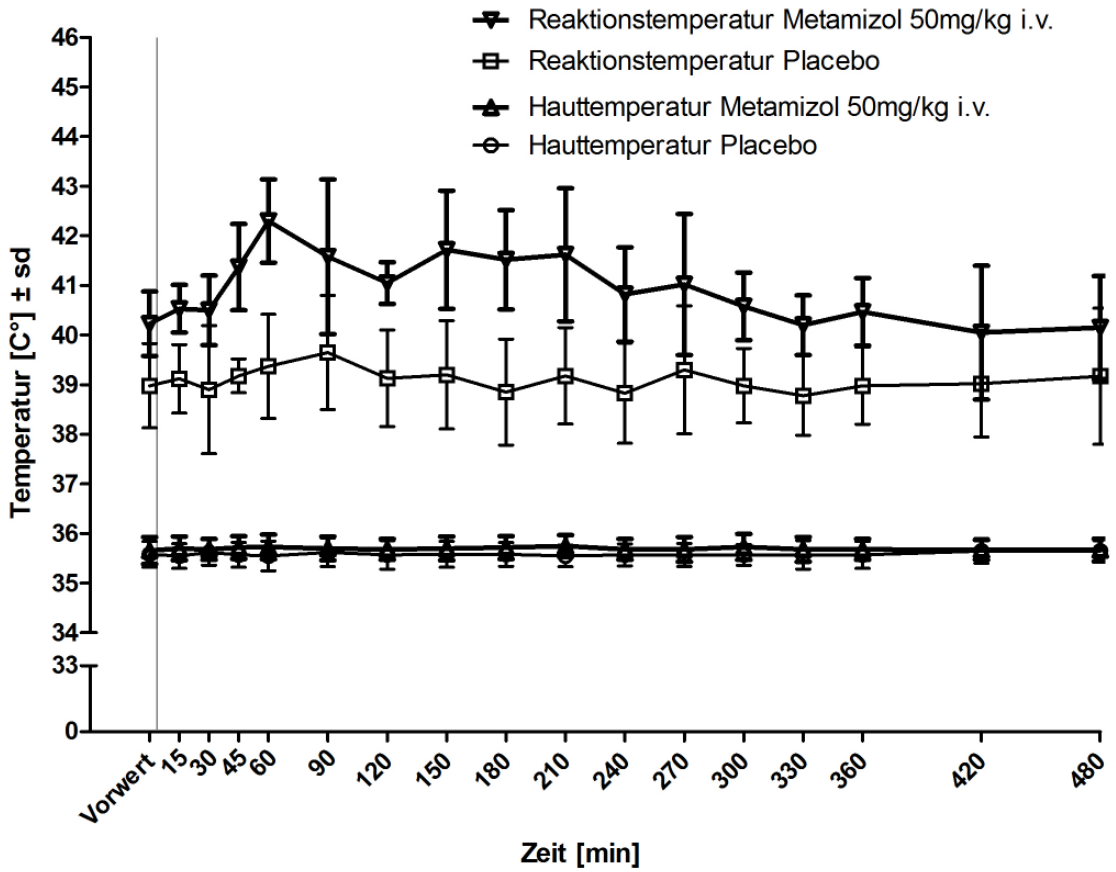

Abb. 5.18: Mittelwerte und Standardabweichung der Haut- und Reaktionstemperatur der sechs Hunde nach Applikation von Metamizol (50 mg/kg i.v.) im Vergleich zum Placebo. Vertikale Linie: Zeitpunkt der Medikamentenapplikation.

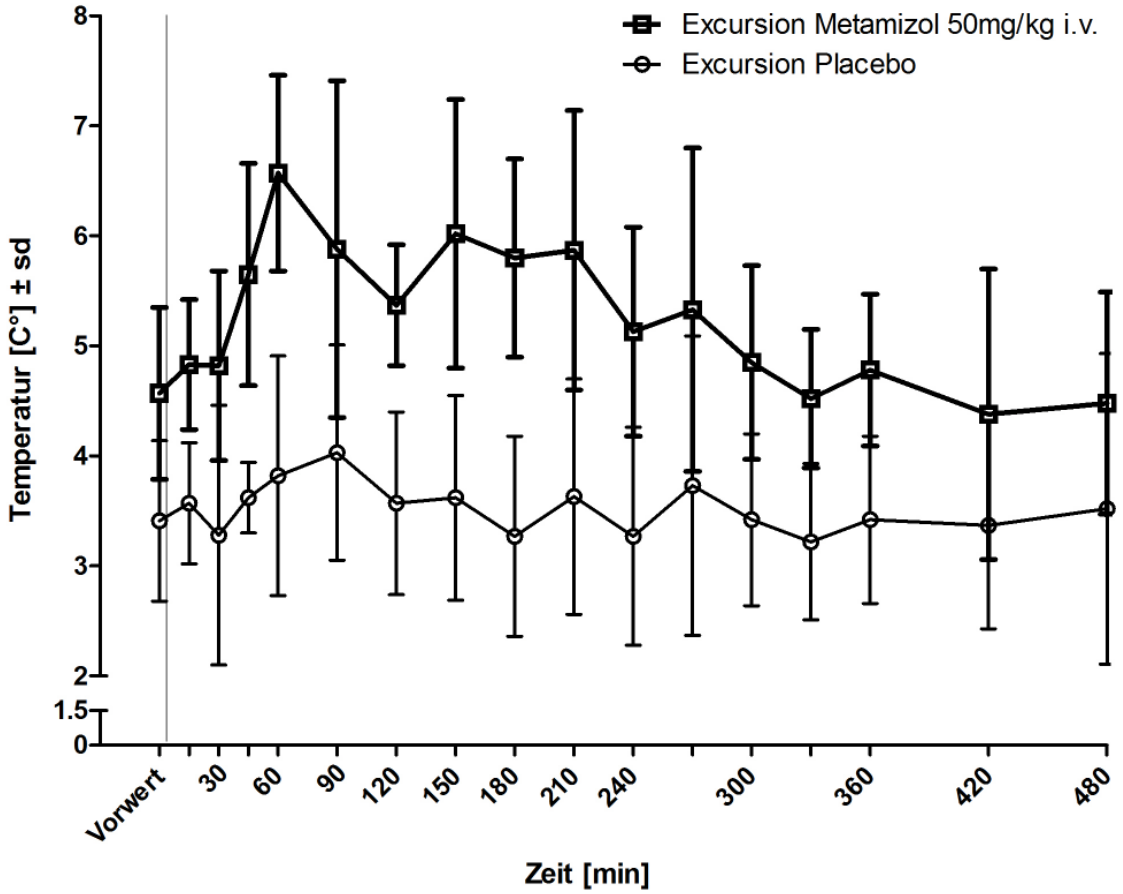

Abb. 5.19: Mittelwerte und Standardabweichung der Excursion (Differenz aus Haut- und Reaktionstemperatur) der sechs Hunde nach Behandlung mit Metamizol (50 mg/kg i.v.) im Vergleich zum Placebo. Vertikale Linie: Zeitpunkt der Medikamentenapplikation.

Tabelle 5.16: Mittelwerte und Standardabweichung der Hauttemperatur der sechs Hunde nach Applikation von 50 mg/kg Metamizol und Placebo.

	Mittelwert ± SD Hauttemperatur [°C] zum Zeitpunkt [min]								
	0	15	30	45	60	90	120	150	180
Placebo	35,58 ±0,26	35,55 ±0,25	35,62 ±0,26	35,57 ±0,25	35,55 ±0,30	35,62 ±0,29	35,57 ±0,29	35,58 ±0,26	35,58 ±0,24
Meta-mizol	35,66 ±0,27	35,70 ±0,24	35,68 ±0,21	35,72 ±0,23	35,73 ±0,25	35,70 ±0,24	35,68 ±0,21	35,70 ±0,24	35,72 ±0,23
	210	240	270	300	330	360	420	480	
Placebo	35,55 ±0,22	35,57 ±0,22	35,57 ±0,23	35,57 ±0,21	35,57 ±0,29	35,57 ±0,27	35,65 ±0,25	35,65 ±0,21	
Meta-mizol	35,48 ±0,34	35,15 ±0,56	35,67 ±0,27	35,18 ±0,31	35,25 ±0,51	35,55 ±0,36	35,35 ±0,39	35,35 ±0,39	

Tabelle 5.17: Mittelwerte und Standardabweichung der Reaktionstemperatur der sechs Hunde nach Applikation von 50 mg/kg Metamizol und Placebo. Für den signifikanten Bereich ist jeweils der P-Wert angegeben.

	Mittelwert ± SD Reaktionstemperatur [°C] zum Zeitpunkt [min]								
	0	15	30	45	60	90	120	150	180
Placebo	38,98 ±0,85	39,12 ±0,69	38,90 ±1,29	39,18 ±0,34	39,37 ±1,05	39,65 ±1,15	39,13 ±0,97	39,20 ±1,09	38,85 ±1,07
Meta-mizol	40,23 ±0,65	40,53 ±0,48	40,50 ±0,70	41,37 ±0,87	42,30 ±0,84	41,58 ±1,56	41,05 ±0,42	41,72 ±1,19	41,52 ±1,00
				P=0,048	P<0,001	P=0,052	P=0,038	P=0,028	P=0,028
	210	240	270	300	330	360	420	480	
Placebo	39,18 ±0,97	38,83 ±1,01	39,30 ±1,29	38,98 ±0,75	38,78 ±0,80	38,98 ±0,78	39,02 ±1,07	39,17 ±1,37	
Meta-mizol	41,62 ±1,34	40,82 ±0,95	41,02 ±1,42	40,58 ±0,68	40,20 ±0,60	40,47 ±0,68	40,05 ±1,35	40,15 ±1,04	
	P=0,053	P=0,032							

5.3.3.2 Mechanisches Schmerzmodell

Metamizol bewirkte in der getesteten Dosierung von 50 mg/kg Körpergewicht im mechanischen Schmerzmodell einen signifikanten Anstieg der Schmerzschwelle. Die Post-hoc Analyse bestätigte eine signifikante Erhöhung der Schmerzschwelle vom Messzeitpunkt 45 Minuten bis zum Messzeitpunkt 60 Minuten nach Wirkstoffapplikation und 150 Minuten, sowie zum Messzeitpunkt 210 Minuten nach Wirkstoffapplikation ($p<0,05$) im Vergleich zum Nullwert. Diese Messzeitpunkte wurden mit den jeweiligen Placebomesszeitpunkten verglichen. Der Unterschied

zwischen der Schmerzschwellenwert Erhöhung nach Applikation von Metamizol und nach Placebogabe war zu diesen Messzeitpunkten signifikant ($p<0,05$)

In Abb. 5.20 und Tab. 5.18 sind die Mittelwerte mit der Standardabweichung des Reaktionsdrucks (5,0 ± 1,3 Newton) im Vergleich zum Nullwert (4,2 ± 0,4 Newton) dargestellt. Die Einzelmessungen sind in Tab. 5.18 als Mittelwerte mit der Standardabweichung aufgelistet. Für den statistisch signifikanten Bereich ist der P-Wert angegeben. Die maximale Erhöhung der Schmerzschwelle wurde nach 45 Minuten erreicht (6,2 ± 1,6 Newton).

Keiner der sechs Hunde zeigte nach Applikation von Metamizol eine Erhöhung des Reaktionsdrucks bis zum Sicherheitstopp (20 Newton).

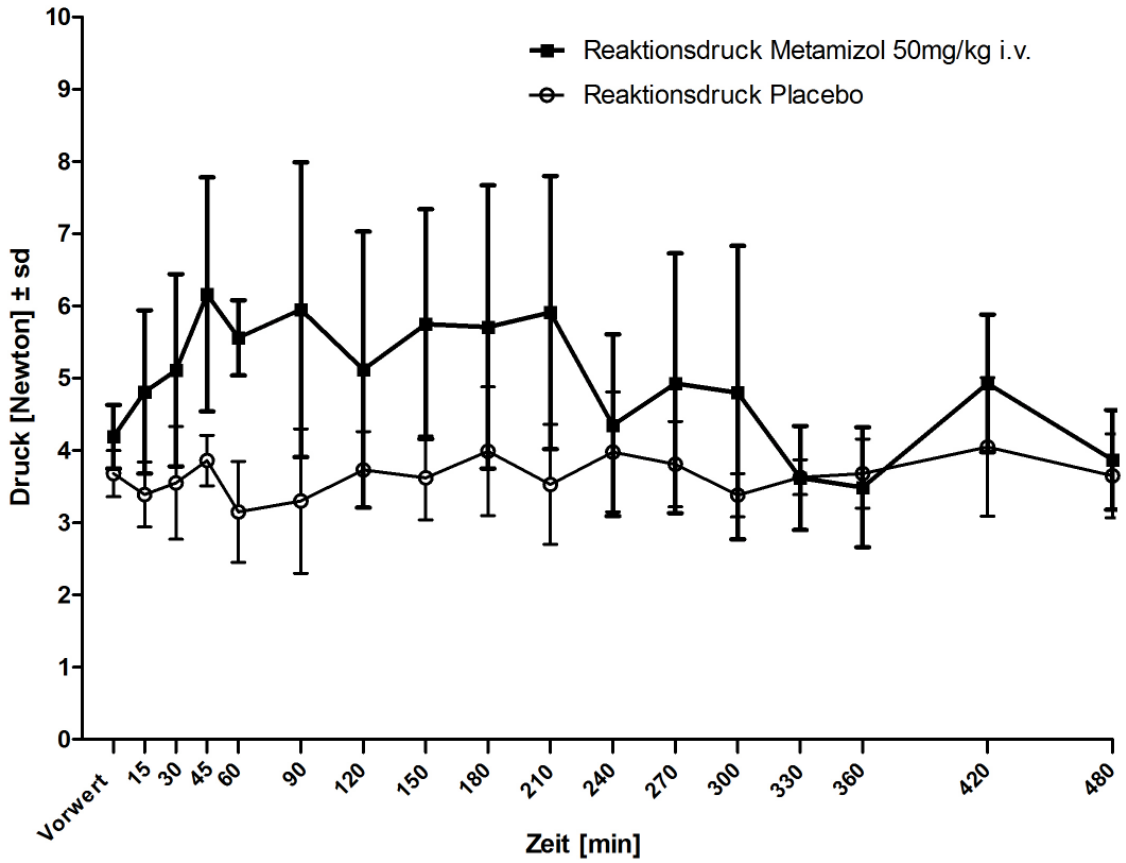

Abb. 5.20: Mittelwerte mit Standardabweichung des Reaktionsdrucks der sechs Hunde nach Applikation von 50 mg/kg Metamizol im Vergleich zu Placebo.

Tabelle 5.18: Mittelwerte und Standardabweichung des Reaktionsdrucks der sechs Hunde nach Applikation von 50 mg/kg Metamizol und Placebo. Für den signifikanten Bereich ist jeweils der P-Wert angegeben.

	Mittelwert ± SD Reaktionsdruck [N] zum Zeitpunkt [min]								
	0	15	30	45	60	90	120	150	180
Placebo	3,68 ± 0,32	3,39 ± 0,45	3,55 ± 0,78	3,86 ± 0,35	3,15 ± 0,70	3,30 ± 1,00	3,73 ± 0,53	3,62 ± 0,58	3,99 ± 0,89
Meta-mizol	4,19 ± 0,44	4,81 ± 1,13	5,11 ± 1,33	6,16 ± 1,62	5,56 ± 0,52	5,95 ± 2,04	5,12 ± 1,91	5,75 ± 1,59	5,71 ± 1,96
				P=0,017	P<0,001			P=0,040	
	210	240	270	300	330	360	420	480	
Placebo	3,53 ± 0,83	3,98 ± 0,83	3,81 ± 0,59	3,38 ± 0,30	3,63 ± 0,24	3,68 ± 0,48	4,05 ± 0,96	3,65 ± 0,58	
Meta-mizol	5,91 ± 1,89	4,35 ± 1,26	4,93 ± 1,80	4,80 ± 2,03	3,62 ± 0,72	3,49 ± 0,83	4,93 ± 0,95	3,87 ± 0,69	
	P=0,041								

5.3.3.3 Sedation

Während aller Messzeitpunkte wurde auch der Grad der Sedation anhand eines Sedations Scores bestimmt. Nach der Behandlung mit 50 mg/kg Metamizol war bei keinem der sechs Hunde eine Sedation erkennbar (siehe Abb. 5.21).

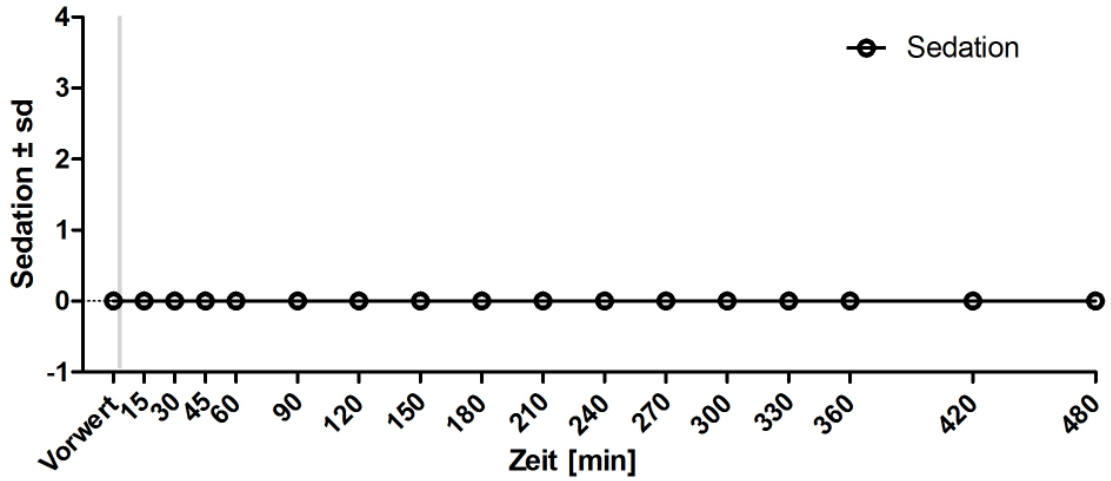

Abb. 5.21: Verlauf des Sedationsgrads der sechs Hunde nach Behandlung mit Metamizol (50mg/kg i.v.).

5.3.4 Acepromazin

5.3.4.1 Thermisches Schmerzmodell

Acepromazin wurde in einer Dosierung von 0,02 mg/kg intramuskulär appliziert. Es wurde zunächst der Nullwert (Mittelwert aus den drei Messungen vor Wirkstoffapplikation) mit den Einzellmessungen nach Wirkstoffapplikation verglichen. Bei keinem der sechs Hunde gab es eine signifikanten Erhöhung der Schmerzschwelle (40,4 ± 1,2 °C) im Vergleich zum Vorwert (40,6 ± 1,2 °C) oder zur Placebomessung (39,9 ± 0,9 °C). Die Mittelwerte und Standardabweichung der Haut- und Reaktionstemperatur der sechs Hunde nach Applikation von 0,02 mg/kg Acepromazin im Vergleich zum Placebo sind in Abb. 5.22 und 5.23, sowie in Tab. 5.19 und 5.20 dargestellt.

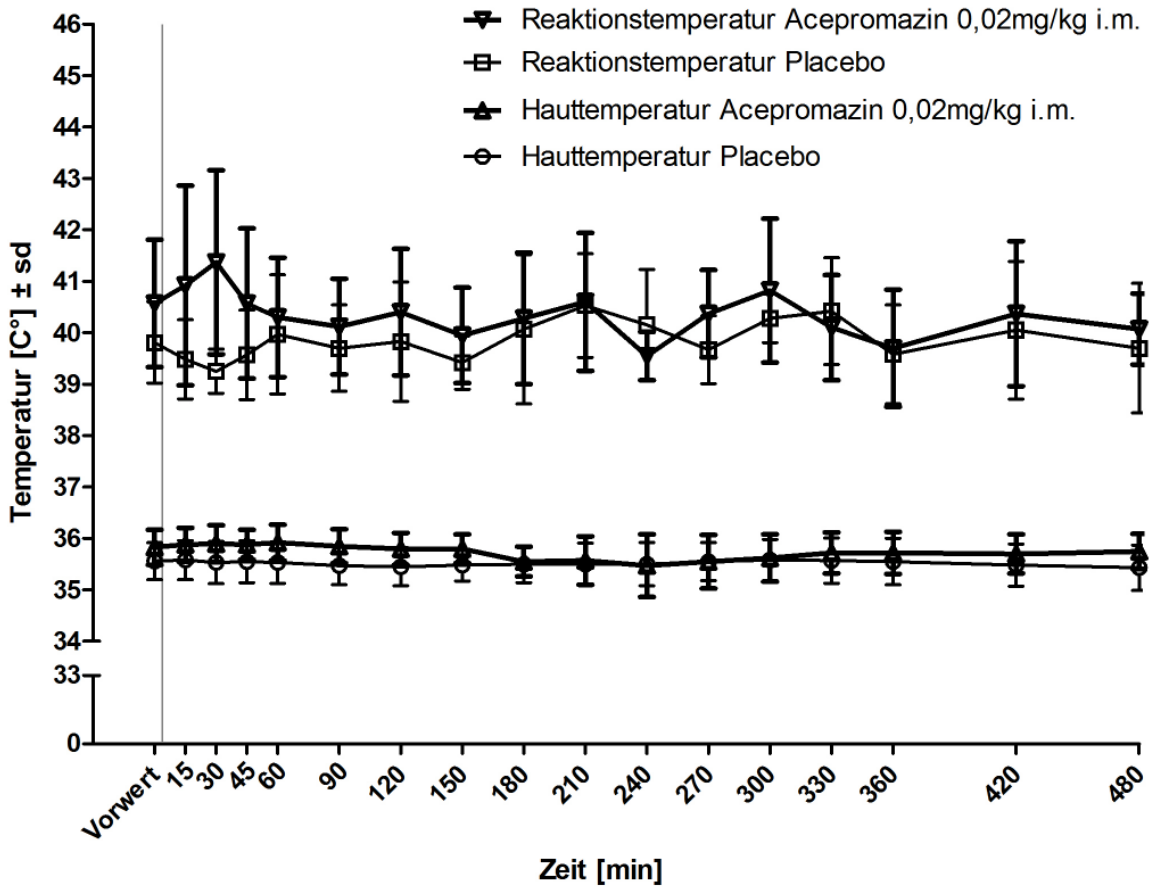

Abb. 5.22: Mittelwerte und Standardabweichung der Haut- und Reaktionstemperatur der sechs Hunde nach Behandlung mit Acepromazin (0,02 mg/kg i.m.) im Vergleich zum Placebo. Vertikale Linie: Zeitpunkt der Medikamentenapplikation.

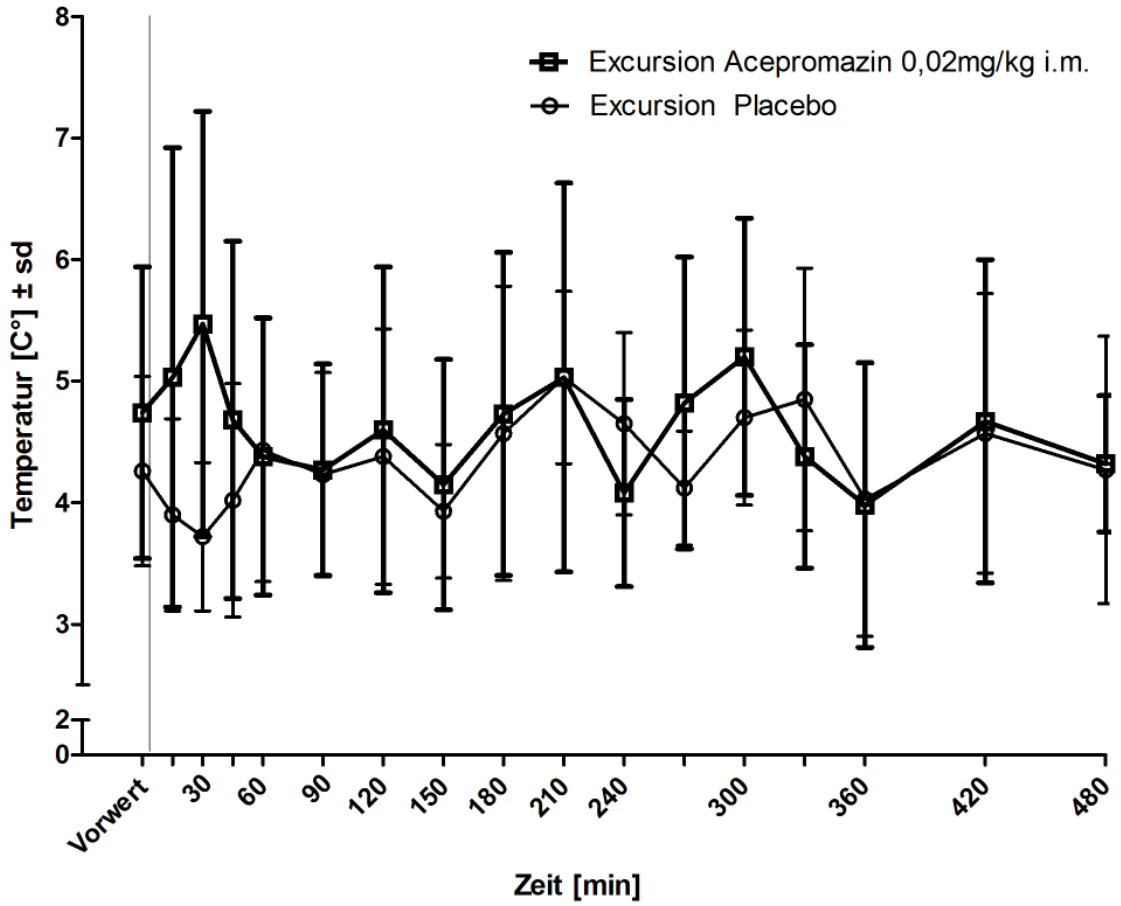

Abb. 5.23: Mittelwerte und Standardabweichung der Excursion (Differenz zwischen Haut- und Reaktionstemperatur) nach Behandlung mit Acepromazin (0,02 mg/kg i.m.) im Vergleich zum Placebo. Vertikale Linie: Zeitpunkt der Medikamentenapplikation.

Tabelle 5.19: Mittelwerte und Standardabweichung der Hauttemperatur der sechs Hunde nach Applikation von 0,02 mg/kg Acepromazin und Placebo.

	Mittelwert ± SD Hauttemperatur [°C] zum Zeitpunkt [min]								
	0	15	30	45	60	90	120	150	180
Placebo	35,56 ±0,36	35,58 ±0,38	35,53 ±0,41	35,55 ±0,41	35,53 ±0,40	35,47 ±0,37	35,45 ±0,37	35,48 ±0,31	35,50 ±0,36
Acepro-mazin	35,83 ±0,34	35,88 ±0,33	35,90 ±0,36	35,88 ±0,29	35,92 ±0,35	35,85 ±0,33	35,80 ±0,31	35,80 ±0,28	35,55 ±0,29
	210	240	270	300	330	360	420	480	
Placebo	35,50 ±0,41	35,50 ±0,42	35,55 ±0,37	35,58 ±0,40	35,57 ±0,44	35,55 ±0,45	35,48 ±0,41	35,43 ±0,44	
Acepro-mazin	35,57 ±0,47	35,47 ±0,61	35,55 ±0,52	35,62 ±0,46	35,72 ±0,40	35,72 ±0,41	35,70 ±0,38	35,75 ±0,34	

Tabelle 5.20: Mittelwerte und Standardabweichung der Reaktionstemperatur der sechs Hunde nach Applikation von 0,02 mg/kg Acepromazin und Placebo. .

	Mittelwert ± SD Reaktionstemperatur [°C] zum Zeitpunkt [min]								
	0	15	30	45	60	90	120	150	180
Placebo	39,81 ±0,79	39,48 ±0,77	39,25 ±0,43	39,57 ±0,87	39,97 ±1,16	39,70 ±0,84	39,83 ±1,16	39,42 ±0,52	40,07 ±1,45
Acepro-mazin	40,57 ±1,24	40,92 ±1,94	41,37 ±1,79	40,57 ±1,46	40,30 ±1,16	40,12 ±0,93	40,40 ±1,23	39,95 ±0,93	40,28 ±1,28
	210	240	270	300	330	360	420	480	
Placebo	40,53 ±1,01	40,15 ±1,08	39,67 ±0,66	40,28 ±0,47	40,42 ±1,04	39,58 ±0,96	40,05 ±1,34	39,70 ±1,26	
Acepro-mazin	40,60 ±1,34	39,55 ±0,47	40,37 ±0,85	40,82 ±1,40	40,10 ±1,02	39,70 ±1,14	40,37 ±1,41	40,07 ±0,69	

5.3.4.2 Mechanisches Schmerzmodell

Acepromazin bewirkte in der getesteten Dosierung von 0,02 mg/kg keine signifikante Erhöhung des Reaktionsdrucks. Der mittlere Reaktionsdruck lag bei 4,2 ± 1,0 Newton im Vergleich zum Vorwert (4,2 ± 0,5 Newton). Der mittlere Reaktionsdruck der Placebomessung lag bei 4,6 ± 1,0 Newton. Es gab zu keinem Messzeitpunkt eine signifikante Erhöhung der Schmerzschwelle. Die Mittelwerte und Standardabweichung des Reaktionsdrucks der sechs Hunde nach Applikation von Acepromazin im Vergleich zum Placebo sind in Abb. 5.24 und Tabelle 5.21 dargestellt.

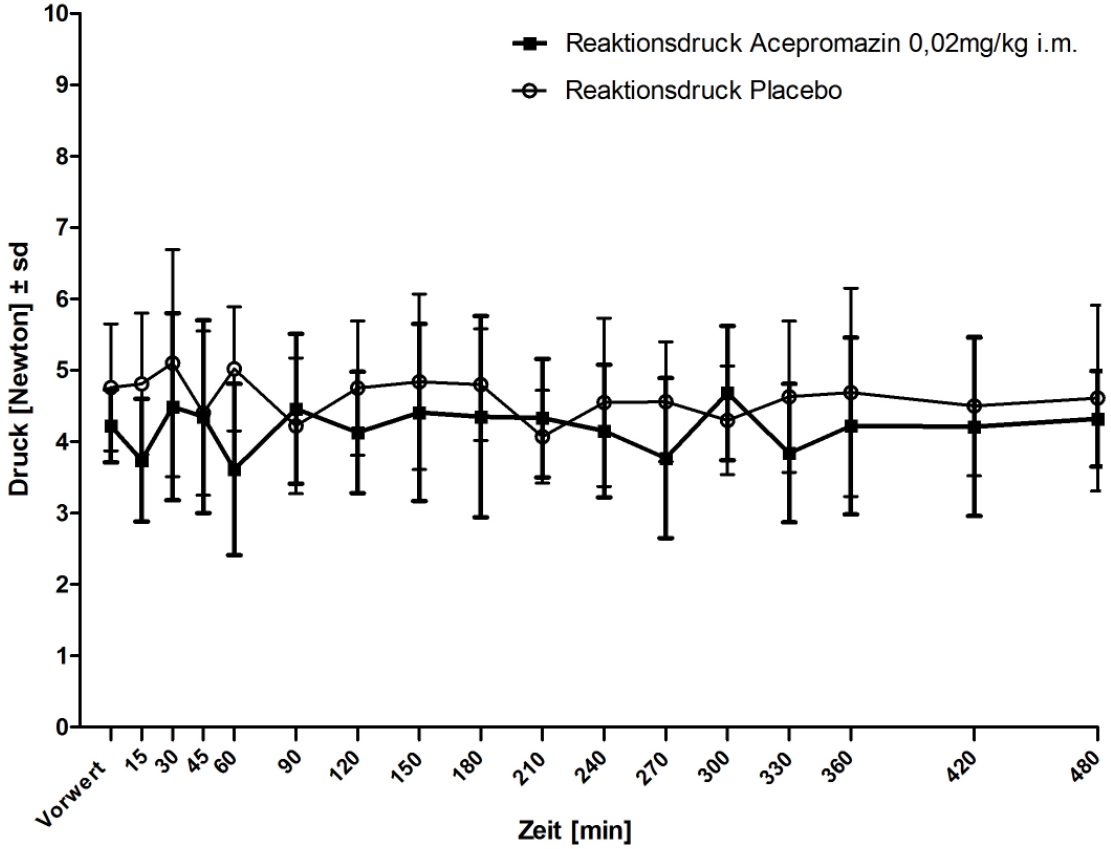

Abb. 5.24: Mitterlwerte und Standardabweichung des Reaktionsdrucks der sechs Hunde nach Behandlung mit Acepromazin (0,02 mg/kg i.m.) im Vergleich zum Placebo.

Tabelle 5.21: Mittelwerte und Standardabweichung des Reaktionsdrucks der sechs Hunde nach Applikation von 0,02 mg/kg Acepromazin und Placebo.

	Mittelwert ± SD Reaktionsdruck [N] zum Zeitpunkt [min]								
	0	15	30	45	60	90	120	150	180
Placebo	4,76 ±0,89	4,81 ±0,99	5,10 ±1,59	4,40 ±1,15	5,02 ±0,87	4,22 ±0,95	4,75 ±0,94	4,84 ±1,23	4,80 ±0,78
Acepro-mazin	4,22 ±0,51	3,74 ±0,86	4,49 ±1,31	4,35 ±1,35	3,61 ±1,20	4,46 ±1,05	4,13 ±0,85	4,41 ±1,24	4,35 ±1,41
	210	240	270	300	330	360	420	480	
Placebo	4,07 ±0,65	4,55 ±1,18	4,56 ±0,84	4,30 ±0,76	4,63 ±1,06	4,69 ±1,46	4,50 ±0,98	4,61 ±1,30	
Acepro-mazin	4,33 ±0,83	4,15 ±0,93	3,77 ±1,12	4,68 ±0,94	3,84 ±0,97	4,22 ±1,24	4,21 ±1,25	4,32 ±0,67	

5.3.4.3 Sedation

Während aller Messzeitpunkte wurde auch der Grad der Sedation anhand eines Sedations Scores bestimmt. Acepromazin führte bei allen sechs Hunden zu einer leichten bis tiefen Sedation in einem Zeitraum von 15 bis 180 Minuten. Die maximale Sedation wurde zwischen 45 und 60 Minuten erreicht. Die einzelnen Sedationsgrade wurden mit dem Nullwert verglichen um den Zeitraum der signifikanten Sedation zu bestimmen. Dieser Zeitraum wurde mit dem entsprechenden Zeitraum nach Placebogabe (Summe AUC) verglichen. Es kam zum Messzeitpunkt 45 Minuten bis 120 Minuten nach Wirkstoffgabe zu einer signifikanten Erhöhung des Sedationsgrades ($p<0{,}05$). In diesem Zeitraum konnte auch ein signifikanter Unterschied zwischen Placebo und Wirkstoff ($p<0{,}001$) nachgewiesen werden (siehe Abb. 5.25).

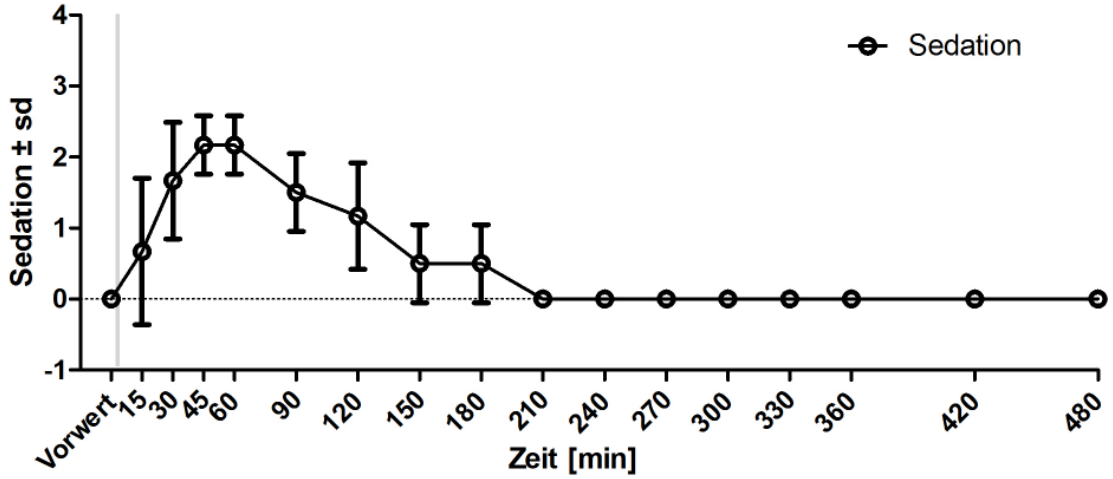

Abb. 5.25: Mittelwerte und Standardabweichung des Sedationsgrades der sechs Hunde nach Behandlung mit Acepromazin (0,02 mg/kg i.m.).

5.3.5 Vergleich der Sedation der angewandten Wirkstoffe

Die Dauer einer signifikanten Erhöhung der Sedation ist bei den einzelnen Wirkstoffen angegeben. Darüber hinaus wurde der Grad der Sedation zwischen den einzelnen sedativ wirkenden Substanzen statistisch (Summe AUC) verglichen. Zwischen Polamivet und Acepromazin bestand bezüglich der Sedation kein signifikanter Unterschied ($p=0{,}06$), während zwischen Polamivet und Fentanyl ein signifikanter Unterschied ($p=0{,}011$) bestand. Zwischen Acepromazin und Fentanyl war bestand ein signifikanter Unterschied ($p=0{,}003$). Zusammenfassend war die

sedative Wirkung zwischen Polamivet und Acepromazin vergleichbar, der Grad der Sedation nach Gabe von Fentanyl war vergleichsweise geringer.

6 Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit war es, ein Schmerzmodell für den Hund zu evaluieren, mit dessen Hilfe die Wirkung und Dosierung verschiedener Analgetika und unterschiedlicher Applikationsformen unter standardisierten Bedingungen geprüft werden kann. Da in der Literatur immer wieder diskutiert wird, in wieweit eine Sedation die Ergebnisse von analgesiometrischen Testsystemen beeinflusst, wurde auch dieser Faktor überprüft. Darüber hinaus sollte die Reproduzierbarkeit über einen längeren Zeitraum untersucht werden.

Das Testsystem sollte eine freie Bewegung der Tiere ermöglichen und der Reiz sollte plötzlich und für den Hund nicht vorher erkennbar appliziert werden. Des Weiteren sollten möglichst verschiedene Reizqualitäten verwendet werden, um die Unterschiede zwischen dem experimentellen und für das Tier z.B. durch Traumatisierung empfundenen Schmerz möglichst gering zu halten. Durch den mechanischen Test werden vermutlich Rezeptoren der Haut, der Muskulatur und des Periosts stimuliert und somit wahrscheinlich A-delta und C-Fasern aktiviert, wohingegen der thermische Reiz hauptsächlich C-Fasern aktiviert (CASEY u. MORROW 1983; LASCELLES u. ROBERTSON 2004).

Die meisten Schmerzmodelle beim Hund erfordern entweder die Fixation der Tiere, oder sie sind so konstruiert, dass die Tiere mit dem bevorstehenden Reiz direkt konfrontiert werden.

Jede Art von Zwangsmaßnahme verursacht sowohl Verhaltens- als auch endokrine Veränderungen, die die Versuchsergebnisse negativ beeinflussen können (CARLSTEAD et al. 1992, 1993; DIXON et al. 2002).

Ein Reiz, der entweder durch eine Berührung, oder eine visuelle Reaktion für den Hund im Voraus erkennbar ist, kann zu einem Lernverhalten führen, welches ebenfalls die Testergebnisse beeinflussen kann (BARNHART et al. 2001).

Durch die vergleichbare Anatomie von Hund und Katze schien eine Adaption eines speziell zur Anwendung an der Katze entwickelten Schmerzmodells an den Hund

möglich. Unter enger Zusammenarbeit mit dem Hersteller wurden das thermische und das mechanische Testsystem an den Hund adaptiert (DIXON et al. 2010).

Zur Evaluierung dienten verschiedene Testsubstanzen, deren Wirkung beim Hund gut bekannt sind.

6.1 Methodik

6.1.1 Versuchstiere

Um standardisierte Bedingungen zu erzielen, wurden Hunde der gleichen Rasse verwendet. Alle sechs Hunde hatten ein vergleichbares Alter und kamen aus der gleichen Haltung. Die Beurteilung von Schmerz sollte dadurch erleichtert werden, da es rasse- und altersbedingt zu unterschiedlichen Schmerzempfindungen und Schmerzäußerungen kommen kann (HART u. MILLER 1985; WRIGHT et al. 1985; JOHNSON 1991). Darüber hinaus werden Beagle kontinuierlich als Laborhunde zur Entwicklung neuer Medikamente oder Untersuchungsmethoden aber auch für klinische Studien eingesetzt (BERT et al. 2008).

Alle sechs Hunde tolerierten das gesamte Prozedere ausgesprochen gut.

Die Hunde wurden vor Beginn der Versuche, sowie im Verlauf einmal wöchentlich einer klinischen Allgemeinuntersuchung, sowie einer speziellen Untersuchung der rasierten Hautbereiche unterzogen. Alle sechs Hunde durchliefen die Testphase ohne Beeinträchtigung ihres klinischen Allgemeinbefindens.

Eine unbekannte Umgebung, Manipulation, Lärm und fremde Menschen können einen negativen Einfluss auf das Schmerzempfinden der Tiere haben (SACKMANN 1991; PASCOE 1992; WATERMAN-PEARSON 1997), daher wurden die Hunde über mehrere Wochen sowohl an die Untersucherin, als auch an den Untersuchungsraum und die Gehege, sowie die Materialien gewöhnt. Der Tagesablauf der Hunde war an Versuchstagen immer gleich.

Da Verhaltensänderungen in der Literatur beständig als die beste Methode zum Nachweis von Schmerzen bei Tieren gelten (LASCELLES u. WATERMAN 1997, HOLTAN et al. 1998; FLECKNELL u. WATERMAN-PEARSON 2000), ist es unerlässlich, dass sich die Hunde frei bewegen können (DIXON et al. 2007). Dies war in den Gehegen gewährleistet.

Auch die Raumtemperatur wurde möglichst konstant gehalten (22-23°C), um eine Veränderung der Hauttemperatur im Verlauf der Messungen zu vermeiden. Die Tests wurden in einer ruhigen Umgebung durchgeführt und die Tiere hatten immer die gleiche Bezugsperson.

6.1.2 Thermisches Schmerzmodell

6.1.2.1 Adaption und Handhabung

Das thermische Schmerzmodell ließ sich einfach an den Hund adaptieren. Es mussten lediglich die elastischen Bänder an den Thoraxumfang der Hunde angepasst werden.

Das Anlegen der elastischen Bänder sowie das Anschließen der zur Messung nötigen Kabel, wurden von den Hunden problemlos toleriert. Anders als bei der Anwendung an der Katze, konnten die Kabel den ganzen Messtag lang am Tier belassen werden, so dass bei der Anwendung am Hund noch weniger Manipulation am Tier nötig war, als bei der Verwendung des gleichen Systems bei der Katze (SPIEKER-HAUSER 2004). Es kam nur einmal zu einem Bissschaden an einem Kabel.

Trotz der Verkabelung konnten sich die Hunde frei in ihrem Gehege bewegen.

Das thermische Testsystem war einfach zu handhaben und erfüllte weitestgehend die an ein Schmerzmodell gestellten Anforderungen. Demnach sollen Reiz und Reaktion natürlich sein, einen definierbaren Start- und Endpunkt haben, messbar, reproduzierbar und nicht invasiv sein. Des Weiteren soll der Reiz nach Auftreten einer Reaktion sofort gestoppt werden können und es sollen keine Gewebeschäden entstehen (BEECHER 1957; VIERCK u. COOPER 1984; DUBNER 1985).

Die Hunde wurden trotz der von Anfang an guten Toleranz über einen Zeitraum von sechs Wochen an das Tragen der elastischen Bänder, die Kabel und den Aufenthalt in den Gehegen an sich, gewöhnt.

Die hier verwendete von DIXON et al. (2002, 2006) entwickelte Methode, thermische Reizschwellen zu benutzen, um das Empfinden von Schmerz zu messen, wurde bereits in verschiedenen Studien an Katzen angewendet, um den antinozizeptiven Effekt vieler verschiedener Analgetika inklusive Buprenorphin, Butorphanol, Morphin, Methadon und Tramadol zu testen (ROBERTSON et al. 2003, 2005; LASCELLES u. ROBERTSON 2004; STEAGALL et al. 2006, 2007; SLINGSBY u. TAYLOR 2009).

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass sich das thermische Testsystem auch sehr gut zur Schmerzschwellenwert Messung beim Hund eignet. Darüber hinaus schienen die Hunde das Tragen der Gurte und die Verkabelung durch die thermische Sonde besser zu tolerieren als in vergleichbaren Studien an Katzen (SPIEKER-HAUSER 2004). In den hier durchgeführten Tests an Hunden, konnten die Kabel aufgrund der hohen Toleranz der Tiere größten Teils an den Sonden belassen werden. Die eigentliche Manipulation am Tier zwischen den Tests konnte dadurch weiter reduziert werden.

6.1.2.2 Thermischer Schmerzreiz und Reaktion

Säugetiere empfinden eine Temperatur ab ca. 43 °C als schmerzhaft (LaMOTTE u. CAMPBELL 1978; TILMAN et al. 1995), dies entspricht auch in etwa den Beobachtungen dieser Untersuchung. Neurophysiologische Studien haben ergeben, dass sogenannte C-Faser mechano-hitze Nozizeptoren (CMH) in unserem Gehirn das subjektive Empfinden von Hitzeschmerz hervorrufen (LaMOTTE u. CAMPBELL 1978).

Beim Menschen kann ein emotionaler Faktor hinzukommen. In einer Studie von MOSELEY und ARNTZ (2007) empfanden Menschen eine thermische Stimulation als schmerzvoller und intensiver, wenn sie dabei auf ein rotes Signal schauten. Sie assoziierten mit der Farbe Rot etwas sehr heißes und vermeintlich Gewebeschädigendes, welches Einfluss auf ihr Schmerzempfinden hatte.

Die Reaktionen auf den thermalen Stimulus ließen eine Unterscheidung zwischen Reflexen (z.B. Pannikulusreflex) und einer bewussten Reaktion wie Umsehen zur Sonde zu.

Basierend auf den Arbeiten von DIXON et al. (2000, 2002) und MURRELL et al. (2007) wurde in dieser Arbeit bereits das Hautzucken (welches immer direkt gefolgt

von einer bewussten Reaktion war) als Schmerzschwelle bewertet. Dies wird in der Literatur kritisch diskutiert. Laut RICE und KENSHALO (1962), CHAPMAN et al. (1985), HARGRAVES et al. (1988), sowie KAYSER und GUILBAUD (1987) sollte eine Differenzierung zwischen Reflex und Reaktion unbedingt vorgenommen werden. Dem gegenüber stehen die Erfahrungen des Herstellers, bereits die erste Reaktion auch wenn sie ein Reflex ist zu messen (DIXON et al. 2002).

6.1.2.3 Hautläsionen

Der Einsatz thermischer Testsysteme zur Schmerzschwellenwert Messung ist beim Tier weit verbreitet, birgt aber das Risiko von Hautverbrennungen (ELFENBEIN et al. 2009).

Laut MORITZ und HENRIQUES (1947) kommt es bei einer Hauttemperatur von 44 °C über einen Zeitraum von sechs Stunden zu milden Hautläsionen. DIXON et al. (2002) beschreibt minimale Hautveränderungen durch die thermische Stimulation an Katzen, bei einem Sicherheitsstopp von 60 °C.

Durch die vorliegenden Versuche entstanden bei allen Tieren Hautläsionen in Form von Verbrennungen, obwohl bei den hier verwendeten Wirkstoffen und Dosierungen es nur sehr selten zum Erreichen des Sicherheitsstopps von 55 °C kam. Über das Ausmaß der Hautläsionen bei Wirkstoffen oder Dosierungen die bei mehreren Messzeitpunkten zum Erreichen des Sicherheitsstopps führen, kann an dieser Stelle daher nur spekuliert werden.

Die verursachten Hautläsionen sind ein großer Nachteil dieses Modells. Eine mögliche weitere Ursache für die Hautverbrennungen könnte darin liegen, dass die thermischen Sonden von Hand gefertigt sind und es dadurch zu einer ungleichmäßigen Hitzeverteilung an der Sondenoberfläche gekommen sein könnte. Die Sonden wurden nach Durchführung dieser Arbeit vom Hersteller verbessert, um Verbrennungen zukünftig zu vermeiden (DIXON u. TAYLOR 2009).

6.1.3 Mechanisches Schmerzmodell

6.1.3.1 Adaption und Handhabung

Das speziell zur Anwendung an der Katze entwickelte mechanische Schmerzmodell (DIXON et al. 2006) wurde in Zusammenarbeit mit dem Hersteller für den Hund

modifiziert und adaptiert (DIXON et al. 2010). Der speziell entwickelte Druckmesszylinder ließ sich leicht anlegen und wurde ebenso wie die daran angeschlossenen Luftschläuche gut toleriert. Die Toleranz war so gut, dass die Luftschläuche im Rahmen eines Messtages am Hund belassen werden konnten und nicht zwischen den Messungen entfernt wurden. Dadurch konnte auch im mechanischen Schmerzmodell die Manipulation am Tier auf ein Minimum reduziert werden. Es kam lediglich zu einem Bissschaden an den Luftschläuchen.

Dies ist ein großer Vorteil gegenüber anderen mechanischen Testsystemen beim Hund. In einer Studie von BARNHART et al. (2000) wurde ebenfalls ein thermischer und mechanischer Test zur Schmerzschwellenwert Messung am Beagle verwendet. Die Hunde mussten sich in dieser Studie in Seitenlage befinden und die Testsysteme waren durch einen Fieberglasverband fixiert, wodurch eine freie Bewegung und somit ein natürliches Verhalten der Tiere nicht mehr möglich war.

Trotz der von Anfang an guten Toleranz, wurden die Hunde über einen Zeitraum von sechs Wochen an das Tragen der Druckmesszylinder und baugleichen Dummies, sowie an die Luftschläuche und den Aufenthalt in den Gehegen an sich, gewöhnt.

Die Handhabung des mechanischen Schmerzmodells bedurfte einer gewissen Übung. Die bestand vor allem in einer gleichmäßigen Druckapplikation, die durch die beiden Warnleuchten angezeigt wurde. Man geht davon aus, dass die Reizschwelle durch die Druckrate beeinflusst wird (LeBARS et al. 2001; LASCELLES et al. 1998).

Eine manuelle, und dadurch nie ganz gleiche Druckapplikation, muss kritisch gesehen werden, auch wenn die Druckrate durch die beiden Warnleuchten vergleichsweise gleichmäßig war. Eine maschinell erzeugte Drucksteigerung würde die Handhabung des mechanischen Modells verbessern und wäre präziser.

Das von DIXON et al. (2006) entwickelte System wurde bereits in vielen Studien zur Überprüfung verschiedener analgetisch wirksamer Substanzen eingesetzt (DIXON et al. 2006, 2010; STEAGALL et al. 2006; MILETTE et al. 2008). Eine Verwendung der beiden Testsysteme am Hund war zum Zeitpunkt dieser Arbeit neu und wurde daher in enger Zusammenarbeit mit dem Hersteller durchgeführt (DIXON et al. 2010).

6.1.3.2 Mechanischer Schmerzreiz und Reaktion

In einer Studie von SLINGSBY und WATERMAN-PEARSON (2001) führte ein Schmerzreiz zwischen 3,5 und 4,5 Newton bei Hunden zu einer nozifensiven Reaktion. SLINGSBY et al. erzielte (2006) eine mittlere Schmerzschwelle von 5,9 Newton nach mechanischer Reizung am Karpalgelenk von Hunden.

In dieser Arbeit führte eine mechanische Reizung von 3,8 (±0,7) Newton zu einer nozifensiven Reaktion der Hunde. Dieser Wert ist der gemittelte Nullwert aller Messungen. Dies entspricht den Werten in der Literatur. Die Reaktionen im mechanischen Schmerzmodell waren eindeutig bewusste Handlungen. Dies ist ein Vorteil gegenüber dem thermischen Schmerzmodell, bei dem auch ein reflexartiges Hautzucken als Reaktion vorkam (DIXON et al. 2002).

.

6.1.3.3 Hautläsionen

Direkt nach der Anwendung des mechanischen Schmerzmodells, waren Abdrücke der drei Metallpins in der Haut aller Hunde erkennbar, die jedoch palpatorisch nicht schmerzhaft waren. Diese Abdrücke waren bereits nach zwei bis drei Stunden nicht mehr zu erkennen. Auch nach mehrmaligem Erreichen des Sicherheitsstopps von 20 Newton kam es zu keinen Hautläsionen.

Dies ist ein deutlicher Vorteil des mechanischen Schmerzmodells im Vergleich zum thermischen.

Lediglich der Einsatz des nicht elastischen Klebebandes zur Befestigung der Druckmesszylinder am Bein der Tiere ist kritisch zu sehen. Bei Entfernung des Bandes am Ende eines Messtages kam es zu Haarverlusten und teilweise zu Abwehrreaktionen der Hunde. Dies wurde in neueren Modellen jedoch bereits durch den Einsatz eines speziell entwickelten Klettbandes vom Hersteller verbessert (DIXON et al. 2010).

6.2 Vergleich der Ergebnisse des thermischen und mechanischen Schmerzmodells

Beim Empfinden von Schmerz spielen verschiedene Nozizeptoren eine Rolle. Daher sind Studien, in denen mehr als eine Reizquelle verwendet werden, besser zur

Untersuchung von klinischem Schmerz und Analgesie geeignet (STEAGALL et al. 2008). In dieser Arbeit wurde der thermische Test verwendet, der vor allem C-Fasern aktiviert und der mechanische Test, der neben Nozizeptoren der Haut auch die der Muskulatur und des Periosts anspricht. Die Schmerzweiterleitung erfolgt dabei über Aδ- und C-Fasern (CASEY u. MORROW 1983; LASCELLES u. ROBERTSON 2004, STEAGALL et al. 2008).

In der vorliegenden Arbeit war die Dauer der Analgesie nach Applikation von Fentanyl mit dem thermischen Modell 30 Minuten länger messbar als mit dem mechanischen Testsystem. Dagegen konnte nach Gabe von Levomethadon mit dem mechanischen Modell 30 Minuten länger ein analgetischer Effekt gemessen werden als mit dem thermischen. Nach Applikation von Metamizol war die Wirkung wieder mit dem thermischen Modell 30 Minuten länger messbar.

Da in der vorliegenden Arbeit nur ein relativ geringer Unterschied in der Wirkungsdauer zwischen den beiden Testverfahren ermittelt werden konnte, erscheinen nach den Ergebnissen dieser Studie sowohl der thermische als auch der mechanische Test geeignet zur Überprüfung des analgetischen Effekts der reinen μ-Agonisten Fentanyl und Levomethadon, sowie auch des schwachen Analgetikums Metamizol.

In der Literatur wird vielfach der mechanische Test als sensitiver beurteilt im Vergleich zum thermischen da er nicht nur C-Fasern sondern auch Aδ-Fasern anspricht (CASEY u. MORROW 1983; LASCELLES u. ROBERTSON 2004, STEAGALL et al. 2008). So wurden in einer Studie von STEAGALL et al. (2006) beide Testsysteme an Katzen verwendet. Nach Gabe von Buprenorphin war mit dem mechanischen Modell deutlich länger ein analgetischer Effekt nachweisbar, als mit dem thermischen. Im Gegensatz dazu steht eine Studie von MILETTE et al. (2008) in der Katzen Meperidin verabreicht wurde und die Wirkung im thermischen Modell 15 bis 60 Minuten, sowie 120 Minuten nach Wirkstoffapplikation signifikant erhöht war und im mechanischen Modell nur 30 Minuten nach Wirkstoffgabe und somit deutlich kürzer.

Auch die Applikation von Methadon und Morphium erzielte in einer anderen Studie eine länger messbare Analgesie im thermischen Modell (STEAGALL et al. 2006).

Über die Gründe der teilweise extrem in Bezug auf die Analgesiedauer variierenden Ergebnisse zwischen thermischen und mechanischen Testsystemen in der Literatur lässt sich an dieser Stelle nur spekulieren und kann in dieser Form in der vorliegenden Studie auch nicht bestätigt werden. Mögliche Ursachen könnten in den unterschiedlichen Wirkmechanismen verschiedener Analgetika liegen. So werden beispielsweise bei den Opioiden reine µ-Agonisten, κ-Agonisten und partielle Agonisten/Antagonisten unterschieden.

6.3 Wirkstoffe

6.3.1 Opioide

Die verwendeten Wirkstoffe sind bekannte und lange auf dem Markt befindliche Analgetika.

Levomethadon und Fentanyl führten mit beiden Testsystemen zu einer signifikanten Erhöhung der Schmerzschwelle. Das thermische Testsystem wurde bereits in zahlreichen Studien zur Beurteilung eines analgetischen Effekts nach Opioidgabe getestet (DIXON et al. 2002; ROBERTSON et al. 2003; LASCELLES u. ROBERTSON 2004). In einer Studie wurde Katzen 5mg/kg Pethidin intramuskulär verabreicht, woraufhin es 30 bis 60 Minuten lang zu einer signifikanten Erhöhung der thermischen Schmerzschwelle kam (DIXON et al. 2002). LASCELLES und ROBERTSON verwendeten (2004) das thermische Schmerzmodell an Katzen. Nach intravenöser Applikation von 0,4 mg/kg beziehungsweise 0,8 mg/kg Butorphanol kam es 15 bis 90 und 135 Minuten nach Wirkstoffapplikation zu einer signifikanten Erhöhung der Reaktionstemperatur.

In einer Studie von DIXON et al. (2010) wurde die Eignung des mechanischen Schmerzmodells zur Beurteilung der analgetischen Wirkung nach intramuskulärer Applikation von 0,25 mg/kg Butorphanol an Hunden und Katzen bestätigt.

6.3.1.1 Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Levomethadon

In der Literatur findet man verschiedene Angaben über die Halbwertszeiten von Levomethadon beim Hund. Nach intramuskulärer Applikation liegt die Halbwertszeit

bei 1,75-4,3 Stunden (SCHLITT et al. 1978; GARRETT et al. 1985; SCHMIDT et al. 1994; DALE et al. 2002; EAP et al. 2002; KUKANICH et al. 2005). In der vorliegenden Arbeit lag die Halbwertszeit nach intramuskulärer Applikation von 0,2 mg/kg bei 3,65 Stunden und somit wie in der Literatur beschrieben.

MISRA et al. (1974) beschrieben beim Hund eine maximale Plasmakonzentration nach zwei Stunden, wobei die Applikationsart nicht weiter beschrieben wird. Die maximale Plasmakonzentration wurde in dieser Arbeit nach 1,25 Stunden erreicht. Eine signifikante Erhöhung der thermischen Schmerzschwelle reichte bis zwei Stunden nach Applikation und die der mechanischen Schmerzschwelle bis zweieinhalb Stunden. In einer Studie von INGVAST-LARSSON et al. (2010) an Hunden wurde ebenfalls die maximale Plasmakonzentration nach subkutaner Applikation nach 1,26 Stunden erreicht, die maximale Plasmakonzentration lag bei 23,9 ± 14,4 ng/ml und damit unterhalb der in dieser Studie erzielten Konzentration von 46,3 ± 10,5 ng/ml nach intramuskulärer Applikation.

In der vorliegenden Arbeit lag die Plasmakonzentration während einer signifikanten Schmerzschwellenwert Erhöhung zwischen 22,60 und 46,3 ng/ml. In der Literatur gibt es keine Angaben, welche Levomethadon-Plasmakonzentrationen zu einer Analgesie beim Hund führen (INGVAST-LARSSON et al. 2010). In einer Studie an Katzen kam es nach subkutaner Injektion von 0,2 mg/kg Methadon 30 Minuten bis vier Stunden zu einer Erhöhung der Reaktionstemperatur nach thermischer Stimulation und 30 bis 120 Minuten zu einer Erhöhung des Reaktionsdrucks (STEAGALL et al. 2006). Leider wurden in dieser Studie keine Plasmakonzentrationen von Methadon bestimmt.

6.3.1.2 Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Fentanyl

Die pharmakokinetische Auswertung der Analysenergebnisse nach Applikation von Fentanyl ergab eine Halbwertszeit von 4,6 Stunden. Diese liegt im Bereich der in der Literatur beschriebenen Zeitspanne von 2-6 Stunden (MICHIELS et al. 1977, HUG und MURPHY 1979, MONBALIU et al 1988, KYLES et al. 1996).

Die maximale Plasmakonzentration wurde nach eineinhalb Stunden erreicht. MICHIELS et al. (1977) beschreiben nach subkutaner Injektion die höchste Plasmakonzentration nach zwei Stunden. Sie lag bei etwa 1 ng/ml nach Gabe von

0,02 mg/kg. In der vorliegenden Arbeit lag die Plasmakonzentration, die zu einem analgetischen Effekt beim Hund geführt hat zwischen 0,21 ng/ml und 0,35 ng/ml.

Die Schmerzschwelle war im thermischen Modell bis 150 Minuten nach Applikation signifikant erhöht, mit einer maximalen Erhöhung nach 60 Minuten. Im mechanischen Modell kam es bis 120 Minuten nach Wirkstoffapplikation zu einer Schmerzschwellenerhöhung mit einem Maximum mach 45 Minuten. Diese Zeiten liegen deutlich über der für Kleintiere beschriebenen Wirkungsdauer von etwa 30 Minuten (MC KELVEY u. HOLLINGSHEAD 1999). Auch ROBERTSON et al. (2005) beschrieben nach intravenöser Injektion von 10 µg/kg Fentanyl bei Katzen eine signifikante Erhöhung der thermischen Reizschwelle von 5 - 110 Minuten und 125 - 155 Minuten im Vergleich zum Basalwert.

6.3.2 Metamizol

In dieser Arbeit sollte auch die Brauchbarkeit der beiden Modelle für schwächere Analgetika überprüft werden. Hierfür wurde das NSAID Metamizol verwendet. Mit beiden Testsystemen war eine signifikante Erhöhung der Schmerzschwelle nach Applikation von Metamizol im Vergleich zum Placebo messbar, Reaktionsdruck und Reaktionstemperatur waren dabei deutlich niedriger als nach Gabe von Levomethadon und Fentanyl.

In einer Studie von STEAGALL et al. (2007) konnte durch die Gabe des NSAID´s Carprofen dagegen keine Erhöhung der thermischen oder mechanischen Schmerzschwelle erzielt werden.

Da der analgetische Effekt herkömmlicher NSAID´s eine floride Entzündung voraussetzt, kann die analgetische Wirkung dieser primär antiphlogistisch wirkenden Analgetika nur nach einer zuvor experimentell erzeugten Entzündung detektiert werden (DOBROMYLSKYJ et al. 2000).

So konnte in einer Studie von TAYLOR et al. (2007) ein analgetischer Effekt durch Carprofen mittels mechanischem Testsystem festgestellt werden, nachdem bei den Tieren eine Entzündung durch intradermale Applikation von Kaolin ausgelöst worden war. Diese beiden Studien verdeutlichen den Unterschied in der analgetischen Wirkung von Metamizol und herkömmlichen NSAID´s.

Es ist inzwischen wissenschaftlich nachgewiesen, dass zentrale und periphere Wirkmechanismen für die potente analgetische Wirkung von Metamizol verantwortlich sind (WUJANZ et al. 1984; WEITHMANN u. ALPERMANN 1985; SHIMADA et al. 1994; CHAMBERS et al. 1995; LAIRD et al. 1998; AGUIRRE-BANUELOS u. GRANADOS-SOTO 1999; CAMPOS et al. 1999).

Früher stufte man Metamizol eher als schwaches Analgetikum ein, inzwischen wird seine analgetische Wirkung mit der von Opioiden verglichen (HEMPEL 1986; AGUIRRE-BANUELOS u. GRANADOS-SOTO 1999; HERNANDEZ u. VANEGAS 2001).

In vorliegender Untersuchung konnte der analgetische Effekt des NSAID´s Metamizol sowohl im thermischen als auch im mechanischen Testsystem ermittelt werden, ohne vorherige Auslösung einer Entzündungsreaktion. Dies verdeutlicht den unterschiedliche Wirkmechanismus zwischen Metamizol auf der einen und der herkömmlicher NSAID´s auf der anderen Seite, deren Hauptwirkmechanismus die Entzündungshemmung aufgrund der Hemmung der Prostaglandinsynthese ist.

In wieweit Metamizol die Prostaglandinsynthese durch Hemmung der Zyklooxygenase inhibiert, wird in der Literatur kontrovers diskutiert (WEITHMANN u. ALPERMANN 1985; SHIMADA et al. 1994; LAIRD et al. 1998).

In einer Studie an Katzen konnte gezeigt werden, dass die intravenöse Gabe von Metamizol die Aktivität der C-Fasern und spinalen Neurone senkt (NEUGEBAUER et al. 1994). Beide hier verwendeten Schmerzmodelle aktivieren C-Fasern (CASEY u. MORROW 1983; LASCELLES u. ROBERTSON 2004, STEAGALL et al. 2008), wodurch eine Erhöhung der Schmerzschwelle im thermischen und mechanischen Schmerzmodell nach Applikation von Metamizol zu erwarten ist.

6.4 Individuelle Unterschiede im Schmerzempfinden

In vorangegangenen Studien zeigten sich immer wieder stark variierende analgetische Effekte nach Opioidgabe, abhängig von Individuum, Alter, Pharmakokinetik und physischem Allgemeinzustand (SLINGSBY u. WATERMAN-PEARSON 1998; LASCELLES u. ROBERTSON 2004; ROBERTSON 2005). Daher

wurden in dieser Arbeit von den beiden Opioiden Levomethadon und Fentanyl jeweils die Plasmakonzentration bestimmt, um individuelle Unterschiede in der Reaktion auf den thermischen und mechanischen Reiz besser interpretieren zu können und von Schwankungen durch Material oder Methode abgrenzen zu können.

Auch in der vorliegenden Arbeit zeigten sich individuelle Unterschiede im Schmerzempfinden. Besonders deutlich wurde dieses nach der Applikation von Fentanyl. Ein Hund reagierte mit einer deutlich niedrigeren Erhöhung der thermischen und mechanischen Schmerzschwelle, im Vergleich zu den anderen fünf Hunden. Die mittlere Plasmakonzentration der sechs Hunde, die zu einem analgetischen Effekt geführt hat lag zwischen 0,21 ng/ml und 0,35 ng/ml. Der Hund, der einen deutlich schwächeren analgetischen Effekt nach Fentanylgabe zeigte, hatte in diesem Zeitraum Plasmakonzentrationen zwischen 0,045 ng/ml und 0,23 ng/ml. Da die Fentanyl-Plasmakonzentration bei diesem Hund wesentlich niedriger lag als bei den anderen Hunden, beruht die abgeschwächte analgetische Reaktion dieses Hundes vermutlich auf einer abweichenden Pharmakokinetik und nicht auf interindividuellen Unterschieden im Schmerzempfinden oder methodischen Mängeln.

Individuelle Unterschiede im antinozizeptiven Effekt von Opioiden wurden bereits bei vielen Tierarten festgestellt. Die Variabilität scheint dabei multifaktoriell, abhängig von Geschlecht, Genotyp, Art der Stimulation und dem Rezeptor (LASAGNER u. BEECHER 1954; PICK et al. 1991; CICERO et al. 1996; ELMER et al. 1998; KEST et al. 1999; NEGUS u. MELLO 1999; COOK et al. 2000; MOGIL 2000; BERNAL 2001; BARRETT et al. 2002a,b; CRAFT u. TERNER et al. 2003a,b; WILSON et al. 2003; MOGIL et al. 2000, 2003, 2005). Ein Beispiel für Variabilität des antinozizeptiven Effekts bezüglich Tierart und Art der Stimulation kann durch Butorphanol verdeutlicht werden. In einer Studie an Hunden wurde ein viszeraler Reiz gesetzt und die Tiere zeigten eine Wirkungsdauer von 53 Minuten (SAWYER et al. 1991). In zwei Studien in denen somatischer Schmerz an Pferden getestet wurde, lag der analgetische Effekt durch Butorphanol bei 30 Minuten (KALPRAVIDH et al. 1984) und 60 Minuten (KALPRAVIDH et al. 1984). In einer Studie an Pferden, in der ein viszerales Schmerzmodell verwendet wurde, lag die Dauer einer Analgesie nach Applikation von Butorphanol zwischen 57 Minuten und vier Stunden (MUIR u.

ROBERTSON 1985). Nach thermischer Stimulation an Schafen lag die analgetische Wirkung durch Butorphanol bei bis zu 130 Minuten (WATERMAN u. LIVINGSTON 1991).

6.5 Sedation

Um den möglichen Einfluss einer durch die Opioide Levomethadon und Fentanyl hervorgerufenen Sedation und eine damit verbundene Maskierung des Schmerzempfindens für beide Testsysteme zu evaluieren, wurde zusätzlich das Sedativum Acepromazin getestet. Das ideale Medikament sollte Ängste nehmen ohne dabei einen antinozizeptiven Einfluss zu haben, der den Test beeinflussen und somit seine Aussagekraft in Frage stellen könnte. Acepromazin hat alle diese Eigenschaften (PUGH 1964; BARNHART et al. 2000; GROSS 2001; VAISANEN et al. 2002) und wurde daher als Testsubstanz verwendet. Es besitzt beim Hund keinen analgetischen Effekt (HALL et al. 2001; McKELVEY u. HOLLINGSHEAD 2003).

Nach Gabe von Acepromazin konnte bei allen sechs Hunden bis zu 180 Minuten eine leichte bis tiefe Sedation nachgewiesen werden, deren Maximum zwischen 45 und 60 Minuten nach Wirkstoffapplikation lag. Weder für das thermische noch für das mechanische Testsystem konnte eine Schmerzschwellenerhöhung unter dem Einfluss von Acepromazin nachgewiesen werden.

In einer Studie von BARNHART et al. (2000) an Hunden wurde wie auch in der vorliegenden Arbeit eine Dosierung von 0,02 mg/kg Acepromazin verwendet. Die Reizschwelle auf einen mechanischen Stimulus entsprach in der Studie, der des Placebos. Die Reizschwelle durch Hitzestimulation sank nach Acepromazin Gabe sogar im Vergleich zum Placebo, was in der vorliegenden Studie jedoch nicht bestätigt werden konnte.

Diese Ergebnisse bestätigen das von SPIEKER-HAUSER (2004) erzielte Resultat an Katzen, die unter Einfluss von Acepromazin ebenfalls keine signifikante Veränderung der Schmerzschwelle unter Verwendung des gleichen thermischen Testsystems erkennen ließen, sowie die Ergebnisse von CHAMBERS et al. (1994) der nach der Gabe von Acepromazin bei Schafen, keine Steigerung der mechanischen Reizschwelle feststellen konnte.

Opioide haben häufig auch einen sedativen Effekt (DODAM et al. 2004). Dieser resultiert aus ihrer Interaktion mit den μ und κ Rezeptoren (MUIR 2002). Es kann manchmal schwierig sein, den Einfluss einer Sedation von einem analgetischen Effekt zu unterscheiden (PETERSON-FELIX et al. 1996; QUIEROZ-NETO et al. 1998). Nur weil ein Tier nicht auf einen Schmerzreiz reagiert, bedeutet dies nicht automatisch, dass es keinen Schmerz empfindet. Es besteht die Möglichkeit, dass die Methode um eine Analgesie festzustellen inadequat ist, wenn die Schmerzantwort auf einen schmerzvollen Reiz durch eine Sedation maskiert wird (ZAMUR u. QUIEROZ-NETO 2002).

Da die durch Levomethadon hervorgerufene Sedation in etwa mit der nach Acepromazingabe vergleichbar war, der durch Fentanyl ausgelöste sedative Effekt jedoch niedriger war als nach Acepromazinapplikation, kann nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie ein Einfluss der Sedation auf die Schmerzbeurteilung beider Testsysteme als klinisch nicht relevant eingestuft werden.

Dennoch wird der Einfluss einer Sedation auf analgesiometrische Testsysteme in der Literatur kontrovers diskutiert. Es gilt als umstritten, ob man nozizeptive Testsysteme verwenden kann, um einen analgetischen Effekt von sedativ wirkenden Substanzen zu testen, da eine Sedation die Reaktion des Tieres auf den Stimulus beeinflussen könnte (TAYLOR u. HOULTON 1984; SLINGSBY u. WATERMAN-PEARSON 1998; SLINGSBY u. TAYLOR 2007). Im Gegensatz zu den Ergebnissen in dieser Arbeit und denen von CHAMBERS et al. (1994) und SPIEKER-HAUSER (2004) führte in einer Studie von STEAGALL et al. (2005) an Katzen das Sedativum Acepromazin zwei Stunden nach Applikation zu einer Erhöhung der mechanischen Reizschwelle.

6.6 Reproduzierbarkeit

Beide Testsysteme werden inzwischen immer wieder für analgesiometrische Messungen verwendet, aber es gibt kaum Informationen über die Reproduzierbarkeit über einen längeren Zeitraum. Um eine Eignung der Systeme zur Erforschung und Entwicklung analgetischer Substanzen und Dosierungen sicher zu stellen, sollte

nach Meinung der Autorin auch die Reproduzierbarkeit der Testergebnisse gewährleistet sein.

In dieser Arbeit wurde die Reproduzierbarkeit des thermischen und mechanischen Schmerzmodells über einen Zeitraum von sechs Monaten (Messungen im Februar, April, Mai und Juli) überprüft. Dabei wurden auch Jahreszeitliche Unterschiede mit einbezogen. In einer Studie von SPIEKER-HAUSER (2004) an Katzen wurde ebenfalls die Reproduzierbarkeit des thermischen Testsystems über einen Zeitraum von neun Monaten untersucht.

In der vorliegenden Studie ergab der Vergleich von vier Placebomessungen zu keinem Zeitpunkt einen signifikanten Unterschied zwischen den Messungen bzw. den verschiedenen Monaten in denen gemessen wurde. Des Weiteren konnte auch kein Unterschied zwischen den einzelnen Hunden bezüglich der unterschiedlichen Placebodurchläufe ermittelt werden. Dies entspricht den Ergebnissen von SPIEKER-HAUSER (2004).

Die Reproduzierbarkeit der Messergebnisse konnte somit für beide Testsysteme am adulten Hund bestätigt werden.

7 Abschließende Beurteilung

Ziel dieser Arbeit war die Adaption und Evaluierung zweier Testsysteme zur Schmerzschwellenwert Messung am Hund. Des Weiteren sollte durch die Bestimmung der Plasmakonzentration von Levomethadon und Fentanyl eine genaue Einschätzung zwischen Wirkstoff und mit den Testsystemen bestimmter Analgesie ermöglicht werden.

In dieser Arbeit konnten sowohl der thermische als auch der mechanische Test an den Hund adaptiert werden. Durch die Untersuchungen konnte gezeigt werden, das beide Systeme geeignet sind, den analgetischen Effekt von starken Analgetika wie Opioiden zu testen. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass sowohl der thermische als auch der mechanische Test einen Hinweis auf die Effektivität schwächerer Analgetika, wie in diesem Fall Metamizol geben können.

Durch die Bestimmung der Plasmakonzentrationen konnte ein niedrigerer analgetischer Effekt bei einem Tier von methodischen Mängeln abgegrenzt werden.

Ein weiterer wichtiger Untersuchungspunkt war die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse. Durch die Wiederholung der Placebomessungen über einen Zeitraum von sechs Monaten konnte die Reproduzierbarkeit bestätigt werden.

Kritisch müssen jedoch die durch die Anwendung des thermischen Testsystems entstandenen Hautverbrennungen betrachtet werden. In neueren Modellen sollen diese durch Überarbeitung der Sonden reduziert worden sein (DIXON et al. 2009). In diesem Zusammenhang sollte in Folgestudien auch eine neu entwickelte Befestigungsmethode (DIXON et al. 2010) für den mechanischen Test verwendet werden, um Haarverluste durch das nicht elastische Klebeband zukünftig zu vermeiden.

8 Ausblick

Studien am Menschen haben geschlechtliche Unterschiede im Schmerzempfinden belegt (GREENSPAN et al. 2007; QUITON u. GREENSPAN 2007). Da diese Unterschiede hormonell bedingt sein könnten und somit auch auf Tiere übertragbar wären, sollte dieser Aspekt in der weiteren Schmerzforschung und Therapie mit einbezogen werden. In einer Studie von TERNER et al. (2003) wurde die Antinozizeption von vier Opioiden an Ratten getestet und zeigte geschlechtliche Unterschiede im Schmerzempfinden.

Darüber hinaus wäre auch die Anwendung verschiedener Dosierungen eines Wirkstoffes interessant, um die Qualität der Ergebnisse des thermischen und mechanischen Testsystems besser einschätzen zu können. Auch die Kombination der beiden Testsysteme mit einer dritten Reizquelle wäre denkbar.

9 Zusammenfassung (deutsch)

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

Marina Hoffmann

Ziel dieser Arbeit war die Adaption zweier zur Anwendung an der Katze entwickelter Schmerztests (thermisch und mechanisch) an den Hund und deren Evaluierung mittels eines starken Analgetikums. Da in der Literatur immer wieder der Einfluss einer Sedation auf die gemessene Schmerzschwelle diskutiert wird, wurde in dieser Arbeit auch der Effekt nach Applikation des Sedativums Acepromazin überprüft. Des Weiteren wurde die Reproduzierbarkeit durch vier Placebo-Messungen in einem Zeitraum von insgesamt sechs Monaten untersucht. Die Tests erfolgten an sechs Beaglen mit vergleichbarem Alter und Körpergewicht.

Für den thermischen Test wurde eine Temperatursonde an die rasierte Thoraxwand der Tiere angebracht und durch eine umfunktionierte Blutdruckmanschette ein konstanter Kontakt an die Haut gewährleistet. Diese Sonde war über ein Kabel mit der Steuereinheit verbunden, über die die Temperatur der Sonde abgelesen werden konnte. Durch Drücken eines Start- und Stoppknopfes erfolgte die Temperaturerhöhung der Sonde. Die Hunde reagierten am häufigsten mit einem Hautzucken, gefolgt von einem Umdrehen zur Sonde. Sobald eine Reaktion auf den ausgelösten Reiz erkennbar war, wurde die Erwärmung der Sonde gestoppt. Notiert wurden jeweils die Haut- und Reaktionstemperatur. Um Verbrennungen der Tiere zu verhindern, gab es einen Sicherheitsstopp bei einer Temperatur von 55°C.

Für das mechanische Testsystem wurde ein Druckzylinder mit drei Metallpins an die rasierte Haut der Vordergliedmaße angebracht. Über einen Luftschlauch war der Druckzylinder mit der Steuereinheit verbunden. Durch Drücken einer speziellen

Spritze wurde Luftdruck über den Luftschlauch auf den Zylinder übertragen und die drei Metallpins gegen die Haut gedrückt, bis der Hund reagierte. Die häufigsten Reaktionen auf den mechanischen Reiz waren ein Anheben oder Schütteln der Gliedmaße. Sobald der Hund reagierte, wurde die Druckapplikation gestoppt und der Reaktionsdruck an der Steuereinheit abgelesen und notiert. Um Gewebeschäden zu vermeiden, gab es einen Sicherheitsstopp bei 20 Newton.

Beide Tests wurden zu den gleichen Messzeitpunkten in einer randomisierten Reihenfolge durchgeführt. Es erfolgten zunächst drei Messungen vor der Wirkstoffapplikation, die zu einem Nullwert gemittelt wurden. Dann wurde der Wirkstoff appliziert und es erfolgten weitere Messungen 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, 330, 360, 420 und 480 Minuten nach Wirkstoffapplikation.

Die verwendeten Wirkstoffe waren zum einen die beiden µ-Agonisten Levomethadon und Fentanyl um die Tauglichkeit der beiden Testsysteme für starke Analgetika zu testen. Des Weiteren wurde Metamizol als schwächeres Analgetikum und Acepromazin zur Überprüfung einer Beeinflussung der Testergebnisse durch einen sedativen Effekt angewendet. Für jeden Wirkstoff wurde eine Placebomessung zu den gleichen Messzeitpunkten durchgeführt. Diese Daten dienten zum einen für den Vergleich zwischen Wirkstoff und Placebo und zum anderen für die Einschätzung der Reproduzierbarkeit der Daten.

Um den Grad der Sedation zwischen den einzelnen Wirkstoffen vergleichen zu können, wurde zu jedem Messzeitpunkt ein Sedations Score ermittelt. Darüber hinaus wurden von Levomethadon und Fentanyl die Plasmakonzentrationen bestimmt und ausgewertet. Dadurch konnte der jeweiligen Schmerzschwelle auch eine Plasmakonzentration zugeordnet werden.

Beide Opioide bewirkten eine signifikante Erhöhung im thermischen und mechanischen Schmerzmodell. Die Wirkung von Fentanyl war erstaunlich lang. Ein Hund reagierte wesentlich schwächer nach Applikation von Fentanyl und hatte auch deutlich niedrigere Plasmakonzentrationen als die anderen Hunde.

Nach Applikation von Metamizol kam es ebenfalls zu einer signifikanten Erhöhung der thermischen und mechanischen Schmerzschwelle. Die Wirkungsintensität lag erwartungsgemäß weit unter der durch die starken Analgetika. Acepromazin hatte zu keinem Zeitpunkt einen Effekt auf die Schmerzschwelle. Der Grad der Sedation war der durch Levomethadon entsprechend und lag über der durch Fentanyl. Die Placebo Messungen unterschieden sich nicht.

Sowohl der thermische, als auch der mechanische Test sind geeignet die Wirkung starker Analgetika zu testen. In dieser Studie konnte auch eine Erhöhung der Schmerzschwelle nach Gabe eines weniger starken Analgetikums dargestellt werden. Opioide haben häufig auch eine sedative Wirkung. Durch den Vergleich mit einem reinen Sedativum konnte ein Einfluss auf die Testergebnisse durch eine Sedation ausgeschlossen werden.

Die Reproduzierbarkeit der Testergebnisse konnte über einen Zeitraum von sechs Monaten bestätigt werden.

10 Summary (english)

Adaptation of a thermal and mechanical threshold testing device developed for cats to the use in dogs and the evaluation with two opioids and a NSAID.

Marina Hoffmann

The aim of this study was the adaptation of a thermal and mechanical threshold testing device developed for the use in cats to dogs and the evaluation by a potent analgesic. Since threshold testing devices might be influenced by sedation the effect of a sedative (acepromazine) was also tested in this study. Baseline reproducibility was checked over a six months period. Six healthy beagle dogs with a comparable age and body weight were used in this study.

For the thermal threshold testing a probe containing a heater element and a temperature sensor was attached to the dogs shaved skin of the thoracic wall by an elasticated band in the centre of an inflatable bladder to provide a reproducible contact between the probe and the skin. The probe was connected to a control unit by a ribbon cable. A hand held toggle switch activated the probe heater. The threshold temperature was recorded by pressing the hold button on the voltmeter when the dog reacted visible to the stimulus. Most common reactions were a skin flitch and a head turning to the probe. Simultaneously, the toggle switch was operated again to switch off the heater. There was an automatic cutoff at 55℃ to prevent skin lesions.

For the mechanical threshold testing system a rolling diaphragm actuator with three round-ended pins was secured to the shaved skin of the dog`s forelimb with non-elastic tape. Pressure within the actuator was increased by manual inflation using a 20 ml syringe with a vent hole sealed by the operator`s thumb. Pressure was released at threshold by lifting the thumb, thereby removing the stimulus. The actuator was connected to a transducer showing the threshold pressure. A safety

stimulus cut-off was set at 20 Newton to prevent tissue damage if the animal did not respond before this force was reached.

Both tests were used at the same measuring points in a randomised order. Three baseline readings were taken at 15 minute intervals before any treatment was given. These three readings were averaged as one baseline. After that treatment was given and further readings were made at 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, 330, 360, 420 and 480 minutes after treatment.

Two µ-agonist levomethadone and fentanyl were given to asses the tests capability for the analgesic effect of potent analgesics. Furthermore metamizole a less potent analgesic and acepromazine as a sedative were given to verify their influence on both testing systems. A placebo control was performed for every treatment groups over a six months period to asses baseline reproducibility.

To compare the grade of sedation a sedation score was performed at every test. Beyond that pharmacokinetic analyses of the plasma concentration from levomethadone and fentanyl were made. Thus gave the possibility to compare threshold and drug plasma levels.

Both µ-agonists caused a significant rise of the thermal and mechanical threshold. The duration of impact after fentanyl application was surprisingly long. One dog had an obvious lower threshold rise after fentanyl than the others. This dog also had lower fentanyl plasma levels. As expected the effect after metamizole was much lower compared to the opioids but caused a significant thermal and mechanical threshold rise. Acepromazine and placebo did not change thermal or mechanical thresholds.

The grade of sedation between levomethadone and acepromazine was comparable and higher than the sedation after fentanyl.

The thermal and mechanical testing systems are a good method to asses the effects of strong analgesics. In this study the testing devices were also suitable to demonstrate the effect of less potent analgesic agents such as metamizole. Sedation did not influence the results. Baseline reproducibility was stable over the six months period.

11 Literaturverzeichnis

AGUIRRE-BANUELOS, P. u. V. GRANADOS-SOTO (1999):
Evidence for a peripheral mechanism of action for the potentiation of the antinociceptive effect of morphine by dipyrone.
J. Pharmacol. Toxicol. Methods 42, 79-85

AMMANN, K. (1952):
Polamivet ein Analgetikum mit narkoseähnlicher Wirkung und dessen Anwendung beim Hund.
Schweiz. Arch. Tierheilk. 94, 806-813

ANDREWS, H. L. u. W. WORKMAN (1941):
Pain Threshold Measurements in the Dog.
J. Pharmacol. Exp. Therap. 73, 99-103

ARENDT-NIELSEN, L. u. P. BJERRING (1988):
Sensory and pain threshold characteristics to laser stimuli.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. 51, 35-42

ASMARDI, G. u. F. JAMALI (1985):
Pharmacokinetics of dipyrone in man; role of the administration route.
Eur. J. Drug. Metab. Pharmacokinet. 10, 121-125

BALDESSARINI, R. J. u. F. I. TARAZI (2001):
Drugs and the treatment of psychiatric disorders: psychosis and mania.
in: J. G. Hardman u. L. R. Limbird (Hrsg.): The Pharmacological Basis of Therapeutics.
10. Aufl., Verlag McGraw-Hill, New York, S. 485-520

BARNHART, M. D., J. A. E. HUBBELL u. W. W. MUIR (2000):
Evaluation of the analgesic properties of acepromazine maleate, oxymorphone, medetomidine and a combination of acepromazine-oxymorphone.
Vet. Anaesth. Analg. 27, 89-96

BARNHART, M. D., J. A. E. HUBBELL, W. W. MUIR, R. A. SAMS u. R. M. BEDNARSKI (2001):
Pharmakokinetics, pharmacodynamics, and analgesic effects of morphine after rectal, intramuscular, and intravenous administration in dogs.
Am. J. Vet. Res. 61, 24-28

BARRETT A. C., C. D. COOK, J. M. TERNER, E. L. ROACH, C. SYVANTHONG u. M.J. PICKER (2002a):
Sex and rat strain determine sensitivitiy to kappa opioid-induced antinociception.
Psychopharmacology 160, 170-181

BARRETT A. C., E. S. SMITH u. M. J. PICKER (2002b):
Sex-related differences in mechanical nociception and antinociception produced by mu- and kappa-opioid receptor agonists in rats.
Eur. J. Pharmacol. 452, 163-173

BEECHER, H. K. (1953):
Limiting factors in experimental pain.
J. Chron. Dis. 4, 11-26

BEECHER, H. K. (1957):
Measurement of pain; prototype for the quantitative study of subjective responses.
Pharmacol. Rev. 9, 59-209

BENEDETTI, C. u. S. H. BUTLER (1990):
Systemic analgesics.
In: J. J. Bonica (Hrsg.): The Management of Pain.
2. Aufl., Verlag Lea and Febiger, Philadelphia, S. 1640-1675

BENSON, G. J. (1995):
Clinical and hormonal assessment of perioperative distress.
Proceedings, Spring Conference of the Association of Veterinary Anaesthetists, Naantali, Turku, Finnland, 17-28

BENSON, G. J. u. J. C. THURMAN (1987):
Species difference as a consideration in alleviation of animal pain and distress.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 191, 127-130

BENSON, G. J., L. G. WHEATON, J. C. Thurmon, W. J. TRANQUILLI, W. A. OLSON u. C. A. DAVIS (1991):
Postoperative catecholamine response to onychectomy in isoflurane-anesthetized cats. Effects of analgesics.
Vet. Surg. 20, 222-225

BERT, B., I. Hartje, J.-P. VOIGT, G. ARNDT, H.-F. ULBRICHT, H. FINK u. P. HAUFF (2008):
Repeated anaesthesia with isoflurane and xylazine/levomethadone/fenpipramide premedication in female Beagle dogs: influence on general health and wellbeing.
Lab. Anim. 42, 473-482

BERTOLINI, G., C. MINELLI, N. LATRONICO, A. CATANEO, G. MURA, R. M. MELOTTI, u. G. IAPICHINO (2002):
The use of analgesic drugs in postoperative patients: the neglected problem of pain control in intensive care units. An observational, prospective, multicenter study in 128 Italien intensive care units.
Eur. J. Clin. Pharmacol. 58, 73-77

BIANCHI, C. u. J. FRANCESCHINI (1954):
Experimental observations on Haffner's method for testing analgesic drugs.
Br. J. Pharmacol. 9, 280-284

BLEY, C. R., G. NEIGER-AESCHBACHER, A. BUSATO u. U. SCHATZMANN (2004):
Comparison of perioperative racemic methadone, levo-methadone and dextromoramide in cats using indicators of post-operative pain.
Vet. Anaesth. Analg. 31, 175-182

BOLZ, W. u. H. SOMMER (1963):
Die Abhängigkeit der Atmung, des Blutsauerstoffgehaltes und des Kreislaufes von der Injektionsgeschwindigkeit intravenöser Polamivetgaben beim Hund.
Dtsch. Tierärztl. Wochenschr. 70, 270-274

BONICA, J.J. (1990):
Definitions and taxonomy of pain.
In: Bonica J.J. (Hrsg.): The Management of Pain.
2. Aufl., Verlag Lea and Febiger, Philadelphia, S. 18-27

BUDD, K. (1989):
Recent advances in the treatment of chronic pain.
Br. J. Anaesth. 63, 207-212

CAMBELL, J. N., R. A. MEYER u. R. H. LAMOTTE (1979):
Sensitization of myelinated nociceptive afferents that innervate monkey hand.
J. Neurophysiol. 42, 1669-1679

CAMPOS, C., R. DE GREGORGIO, F. GAGO, P. ORTIZ u. S. ALEMANY (1999):
Regulation of cyclooxygenase activity by metamizol.
Eur. J. Pharmacol. 387, 339-347

CARLSTEAD K, J.L. BROWN, S.L. MONFORT, R. KILLENS u. D.E. WILDT (1992):
Urinary monitoring of adrenal responses to psychological stressors in domestic and nondomestic felids.
Zool. Biol. 1,165-176

CARLSTEAD K., J. L. BROWN u. W. STRAWN (1993):
Behavioural and physiological correlates of stress in laboratory cats.
Appll. Anim. Behav. Sci. 38,143-158

CASEY, K. L. u. T. J. MORROW (1983):
Nocifensive responses to cutaneous thermal stimuli in the cat: stimulus-response profiles, latencies and afferent activity.
J. Neurophysiol. 50, 1497-1515

CHAMBERS, J. P., A. E. WATERMAN-PEARSON u. A. LIVINGSTON (1994):
Further development of equipment to measure nociceptive threshold in large animals.
Vet. Anaesth. Analg. 21, 66-72

CHAMBERS, J. P., A. E. WATERMAN-PEARSON u. A. LIVINGSTON (1995):
The effects of opioid and alpha 2 adrenergic blockade on non-steroidal anti-inflammatory drug analgesia in sheep.
J. Vet. Pharmacol. Ther. 18, 161-166

CHAPMAN, C. R., K. L. CASEY, R. DUBNER, K. M. FOLEY, R. H. GRACELY u. A. E. READING (1985):
Pain measurement: an overview.
Pain 22, 1-31

CHIN, J. H. u. E. F. DOMINO (1961):
Effects of morphine on brain potentials evoked by stimulation of the tooth pulp of the dog.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 132, 74-86

CICERO T.J., B. NOCK u. E.R. MEYER (1996):
Gender-related differences in the antinociceptive properties of morphine.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 279, 767-773

CONZEMIUS, M. G., J. L. SAMMARCO, u. S. Z. PERKOWSKI (1997):
Correlation between subjective and objective measures used to determine severity of postoperative pain in dogs.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 210, 1619-1622

COOK C. D., A. C. BARRETT, E. L. ROACH, J. R. BOWMAN u. M. J. PICKER 2000):
Sex-related differences in the antinociceptive effects of opioids: importance of rat genotype, nociceptive stimulus intensity, and efficacy at the mu opioid receptor.
Psychopharmacology 150, 430-442

COOK, A. J., C. J. WOOLF, P. D. WALL u. S. B. McMAHON (1987):
Dynamic receptive field plasticity in rat spinal cord dorsal horn following C-primary afferent in puts.
Nature 325, 151-153

CORDERRE, T. J. u. P. D. WALL (1987):
Ancle joint urate arthritis (AJUA) in rats: an alternative model of arthritis to that produced by Freund's adjuvance.
Pain 28, 379

CORNICK, J. L. u. S. M. HARTSFIELD (1992):
Cardiopulmonary and behavioral effects of combinations of acepromazine/butorphanol and acepromazine/oxymorphone in dogs.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 200, 1952-1956

CUNHA T. M., W. A. VERRI, G. G. VIVANCOS, I. F. MOREIRA, S. REIS, C. A. PARADA, F. Q. CUNHA u. S. H. FERREIRA (2004):
An electronic pressure-meter nociceptive paw test for mice.
Braz. J. Med. Biol. Res. 37, 401-407

CRAFT R. M. u. S. A. BERNAL (2001):
Sex differences in opioid antinociception: kappa and ´mixed action`agonists.
Drug. Alcohol. Depend. 63, 215-228

D'AMOUR, F. E. u. D. L. SMITH (1941):
A method for determining loss of pain sensation.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 72, 74-79

DALE O., C. HOFFER, P. SHEFFELS u. E. D. KHARASCH (2002):
Disposition of nasal, intravenous, and oral methadone in healthy volunteers.
Clin. Pharmacol. Ther. 72, 536-545

DARIAN-SMITH, I., K. O. JOHNSON u. R. DYKES (1973):
'Cold' fibre population innervating palmar and digital skin of the monkey: responses to cooling pulses.
J. Neurophysiol. 36, 325-346

DIXON M. J. u. P. M. TAYLOR (2009):
Refinement of a thermal threshold probe to prevent burns.
WCVA Kongress Glasgow

DIXON M. J., P. M. TAYLOR, L. SLINGSBY, M. V. HOFFMANN, S. B. R. KÄSTNER u. J. MURRELL (2010):
A small, silent, low friction, linear actuator for mechanical nociceptive testing in veterinary research.
Lab. Animals 44, 247-253

DIXON, M. J., P. M. TAYLOR, P. V. M. STEAGALL, J. T. BRONDANI u. S. P. L. LUNA (2007):
Development of a pressure nociceptive device for evaluation of analgesics in cats.
Res. Vet. Sci. 82, 85-92

DIXON, M. J., S. A. ROBERTSON u. P. M. TAYLOR (2002):
A thermal threshold testing device for evaluation of analgesics in cats.
Res. Vet. Sci. 72, 205-210

DOBROMYLSKYJ, P., P. A. FLECKNELL, B. D. X. LASCELLES, A. LIVINGSTON, P. M. TAYLOR u. A. WATERMAN-PEARSON (2000):
Pain assessment in animals.
In: P. A. Flecknell u. A. Waterman-Pearson (Hrsg.): Pain Manegement in Animals
Verlag WB Saunders, London, S. 53-79

DODAM, J., L. COHNS, H. DURHAM u. B. SZLADOVITS (2004):
Cardiopullmonary effects of medetomidine, oxymorphone or butorphanol in selegiline-treated dogs.
Vet. Anaesth. Analg. 31, 129-137

DORSI, M. J., L. CHEN, B. B. MURINSON, E. M. POGATZKI-ZAHN, R. A. MEYER, u. A. J. BELZBERG (2008):
The tibial neuroma transposition (TNT) model of neuroma pain and hyperalgesia.
Pain 134, 320-334

DOWNIE, W. W., P. A. LEATHAM, V. M. RHIND, V. WRIGHT, J. A. BRANCO u. J. A. ANDERSON (1978):
Studies with pain rating scales.
Ann. Rheum. Dis. 37, 378-381

DUBNER, R. (1985):
Specialization in nociceptive pathways: sensory discrimination, sensory modulation, and neural connectivity.
In: H. L. Fields, R. Dubner u. F. Cervero (Hrsg.): Advances in pain research and therapy.
Raven Press, New York, S. 111-137

DUBNER, R. (1994):
Methods of assessing pain in animals.
in: P. D. Wall u. R. Melzack (Hrsg.): Textbook of pain.
3. Auflage, Verlag Churchill Livingstone, Edinburgh, S. 293-302

DUBNER, R., R. E. BEITEL u. F. J. BROWN (1976):
A behavioural animal model for the study of pain mechanisms in primates.
in: M. Weisenberg u. B. Tursky (Hrsg.): Pain: new perspectives in therapy and research
Verlag Plenum, New York, S. 155-170

DUBNER, R., R. SUMINO u. W. I. WOOD (1975):
A peripheral 'cold' fiber population responsive to innocuous and noxious thermal stimuli applied to monkey's face.
J. Neurophysiol. 38, 1373-1389

DYSON, D. u. G. PETTIFER (1997):
Evalution of the arrhythmogenicity of a low dose of acepromazine: comparison with xylazine.
Can. J. Vet. Res. 61, 241-245

EAP, C. B., T. BUCLIN u. P. BAUMANN (2002):
Interindividual variability of the clinical pharmacokinetics of methadone, implications for the treatment of opioid dependence.
Clin. Pharmacokinet. 41, 1153-1193

EBERT, U., H.-H. FREY u. R. SCHULZ (2002):
Pharmakologie des zentralen Nervensystems (ZNS).
in: H.-H. Frey u. W. Löscher (Hrsg.): Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin.
2. Aufl., Enke Verlag, Stuttgart, S. 87-138

ELFENBEIN J. R., L. C. SANCHEZ, S. A. ROBERTSON, C. A. COLE u. R. SAMS (2009):
Effect of detomidine on visceral and somatic nociception and duodenal motility in conscious adult horses.
Vet. Anaes. Analg. 36, 162-172

ELMER G. I., J. O. PIEPER, S. S. NEGUS S. S. u. J. H. WOOD (1998):
Genetic variance in nociception and its relationship to the potency of morphine-induced analgesia in thermal and chemical tests.
Pain 75, 129-140

ERHARDT, W., J. HENKE u. R. KROKER (2004):
Pharmaka im Rahmen der Anästhesie und der perioperativen Schmerzlinderung.
in: W. Erhardt, J. Henke u. J. Haberstroh (Hrsg.): Anästhesie und Analgesie beim Klein- und Heimtier
Schattauer Verlag, Stuttgart, S. 16-138

FAGELLA, A. M. (1997):
Management of pain in the critically ill patient.
Semin. Vet. Med. Surg. (Small Anim.), 12, 115-121

FIRTH, A. M. u. S. L. HALDANE (1999):
Development of a scale to evaluate postoperative pain in dogs.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 5, 651-659

FLECKNELL P. A. und A. E. WATERMAN-PEARSON (2000):
Pain assessment.
in: P. Flecknell u. A. Waterman-Pearson (Hrsg.) Pain management in Animals.
Verlag WB Saunders, London, S. 53-79

FOLEY, K.M. (1993):
Opioid analgesics in clinical pain management.
in: A. Herz (Hrsg): Opioids II.
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, S. 697-743

FORSTER, C., F. ANTON, P. W. REEH u. H. O. HANDWERKER (1988):
Measurement of the analgesic effects of aspirin with a new experimental algesimetric procedure.
Pain 32, 215-222

FOWLER, D., K. ISAKOW, N. CAULKETT u. C. WALDNER (2003):
An evaluation of the analgesic effects of meloxicam in addition to epidural morphine/mepivacaine in dogs undergoing cranial cruciate ligament repair.
Can. Vet. J. 44, 643-648

FREY, H.-H., R. SCHULZ u. E. WERNER (1996):
Pharmakologie des Zentralnervensystems (ZNS): Analgetika.
in: H.-H. Frey u. W. Löscher (Hrsg.): Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinarmedizin.
Verlag Enke, Stuttgart, S. 184- 203

FREY, M. von (1897):
Untersuchungen über die Sinnesfunktionen der menschlichen Haut: Druckempfindung und Schmerz.
AbH. Ges. Wiss. 40, 175-266

FRUHSTORFER, H. (1996):
Nozizeption und Schmerz.
in: R. Klinke u. S. Silbernagl (Hrsg.), Lehrbuch der Physiologie 2. Auflage.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York S. 546-568

GARRETT, E. R. u. V. R. CHANDRAN (1985):
Pharmacokinetics of morphine and its surrogates VI: Bioanalysis, solvolysis kinetics, solubility, pKa values, and protein binding of buprenorphine.
J. Pharm. Sci. 74, 515-524

GARRETT, E. R., H. DERENDORF u. A. G. MATTHA (1985):
Pharmacokitnetics of morphine and its surrogates. High-performance liquid chromatopraphic analyses and pharmacokinetics of methadone and its derived metabolites in dogs.
J. Pharm. Sci. 74, 1203-1214

GEBHART, G. F. u. T. J. NESS (1991):
Central mechanisms of visceral pain.
Can. J. Physiol. Pharmacol. 69, 627-634

GREENSPAN, J. D., R. M. CRAFT, L. LERESCHE, L. ARENDT-NIELSEN, K. J. BERKLEY, R. B. FILLINGIM, M. S. GOLD, A. HOLDCROFT, S. LAUTENBACHER, E. A. MEYER, J. S. MOGIL, A. Z. MURPHY u. R. J. TRAUB (2007):
Studying sex and gender differences in pain and analgesia: A consensus report.
Pain 32, 26-45

GROSS, M. E. (2001):
Tranquillizers, α-adrenergic agonists and related agents.
Vet. Pharmacol. Therapeut. 19, 299-342

HAFFNER, F. (1929):
Experimentelle Prüfung schmerzstillender Mittel.
Dtsch. Med. Wochenschr. 55, 731-733

HALL, L. W., K. W. CLARKE u. C. M. TRIM (2001):
Principles of sedation, analgesia and premedication.
in: L. W. Hall, K. W. Clarke u. C. M. Trim (Hrsg.): Veterinary Anaesthesia
10. Aufl., Verlag WB Saunders, London, S. 75-112

HAMLIN, R. L., L. S. BEDNARSKI, C. J. SCHULER, P. L. WELDY, u. R. B. COHEN (1988):
Method of objective assessment of analgesia in the dog.
J. Vet. Pharmacol. Ther. 11, 215-220

HARDY, J. D., H. G. WOLFF u. H. GOODELL (1940):
Studies on pain. A new method for measuring pain threshold: Observation on spatial summation of pain.
J. Clin. Invest. 19, 649-657

HARGREAVES, K., R. DUBNER, F. BROWN, C. FLORES u. J. JORIS (1988):
A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia.
Pain 32, 77-88

HART, B. L. u. M. F. MILLER (1985):
Behavioral profiles of dog breeds.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 186, 1175-1180

HEARD, D. J., A. I. WEBB u. R. T. DANIELS (1986):
Effect of acepromazine on the anaesthetic requirement of halothane in the dog.
Am. J. Vet. Res. 47, 2113-2115

HELLEBREKERS, L. J. (2001):
Pathophysiologie des Schmerzes bei Tieren und die Konsequenzen für eine analgetische Therapie.
in: L. J. Hellebrekers (Hrsg.): Schmerz und Schmerztherapie bei Tier.
Verlag Schlütersche GmbH und Co.KG, Hannover, S. 53-59

HELLYER, P. W. (2002):
Treatment of pain in dogs and cats.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 221, 212-215

HEMPEL, V. (1986):
Pyrazolones in the treatment of postoperative pain.
Agents Actions Suppl. 19, 331-337

HENKE, J. u. W. ERHARDT (2004):
Analgesie.
In: W. Erhardt, J. Henke u. J. Haberstroh (Hrsg.): Anästhesie und Analgesie beim Klein- und Heimtier.
Schattauer Verlag, Stuttgart, S. 370-405

HERNANDEZ, N. u. H. VANEGAS (2001):
Antinociception induced by PAG-microinjected dipyrone (metamizol) in rats: involvement of spinal endogenous opioids.
Brain. Res. 896, 175-178

HERSKIN, M. S., R. MÜLLER, L. SCHRADER u. J. LADEWIG (2002):
A laser-based method to measure thermal nociception in dairy cows: Short-term repeatability and effects of power output and skin condition.
J. Anim. Sci. 81, 945-954

HOELLT, V. u. H. J. TESCHEMACHER (1975):
Hydrophobic interactions responsible for unspecific binding of morphine-like drugs.
Naunyn-Schmiedeberg´s Arch. Pharmacol. 288, 163-177

HOELZLER, M. G., R. C. HARVEY, D. A. LIDBETTER u. D. L. MILLIS (2005):
Comparison of perioperative analgesic protocols for dogs undergoing tibial plateau levelling osteotomy.
Vet. Surg. 34, 337-344

HOFMEISTER, E. H. u. M. C. EGGER (2005):
Evaluation of diphenhydramine as a sedative for dogs.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 226, 1092-1094

HOLTAN, L. L., E. M. SCOTT, A. M. NOLAN, J. REID u. E. WELSH (1998):
Relationship between physiological factors and clinical pain in dogs scored using numerical rating scale.
J. Small. Anim. Pract. 39, 469-474

HUG, C. C. u. M. R. MURPHY (1979):
Fentanyl disposition in cerebrospinal fluid and plasma and its relationship to ventilatory depression in the dog.
Anesthesiology 50, 342-349

HUGONNARD, M., A. LEBLOND, S. KEROACK, J. CADORÉ u. E. TRONCY (2004):
Attitudes and concerns of French veterinarians towards pain and analgesia in dogs and cats.
Anaesth. Analg. 31, 154-163

HUNSKAAR, S., O. G. BERGE u. K. HOLE (1986):
A modified hot-plate test sensitive to mild analgesics.
Behav. Brain Res. 21, 101-108

IASP Subcommittee on Taxonomy (1979):
Pain terms: A list with definitions and notes on usage.
Pain 6, 249-252

INGVAST-LARSSON C., A. HOLGERSSON, U. BONDESSON, A. LAGERSTEDT u. K. OLSSON (2010):
Clinical pharmacology of methadone in dogs.
Vet. Anaesth Analg 37, 48-56

JAGE, J. (1989):
Methadon – Pharmakokinetik und Pharmakodynamik eines Opiates.
Anaesthesist 38, 159-166

JAGE, J. (1990):
Wirkungen und Nebenwirkungen von Methadon.
Dtsch. Med. Wochenschr. 115, 552-555

JÄNIG, W. (1993):
Biologie und Pathologie der Schmerzmechanismen.
in: M. Zenz u. I. Jurna (Hrsg.): Lehrbuch der Schmerztherapie. Grundlagen, Therapie und Praxis für Aus-, und Weiterbildung.
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart:, S. 15-33

JOHNSON, J. A., S. A. ROBERTSON u. B. H. PYPENDOP (2007):
Antinociceptive effects of butorphanol, buprenorphin, or both, administered intramuscularly in cats.
Am. J. Vet. Res. 68, 699-703

JOHNSON, M. J. (1991):
The veterinarian´s responsibility: Assessing and amaging acute pain in dogs and cats. Part I, II.
Compend. Contin. Educ. Pract. Vet. 13, 804-921

KALPRAVIDH M., W. V. LUMB, M. WRIGHT u. R. B. HEALTH (1994a):
Analgesic effects of butorphanol in horses: dose-response studies.
Am. J. Vet. Res. 45, 211-216

KALPRAVIDH M., W. V. LUMB, M. WRIGHT u. R. B. HEALTH (1994b):
Effects of butorphanol, flunixin, levorphanol, morphine, and xylazine in ponies.
Am. J. Vet. Res. 45, 217-223

KAYSER, V. u. G. GUILBAUD (1987):
Local and remote modifications of nociceptive sensitivity during carrageenin-induced inflammation in the rat.
Pain 28, 99-107

KAYSER, V., I. E. ELFASSI, B. AUBEL, M. MELFORT, D. JULIUS, J. A. GINGRICH, M. HAMON u. S. BOURGOIN (2007):
Mechanical, thermal and formalin-induced nociception is differentially altered in 5-HT1A-/-, 5-HT2A -/-, 5-HT3A -/- and 5-HTT -/- knock-out male mice.
Pain 130, 235-248

KENSHALO, D. R., D. G. DUNCAN u. C. WEYMARK (1967):
Thresholds for thermal stimulation of the inner thigh, footpad, and face of cats.
J. Com. Physiol. Psychol. 63, 133-138

KERR, D. D., E. W. JONES, D. HOLBERT u. K. HUGGINS (1972):
Comparison of the effects of xylazine and acetylpromazine maleate in the horse.
Am. J. Vet. Res. 33, 777-784

KEST B., S. G. WILSON u. J. S. MOGIL (1999):
Sex differences in supraspinal morphine analgesia are dependent on genotype.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 289, 1370-1375

KIETZMANN, M., R. SCHERKL, u. R. SCHULZ (2002):
Pharmakologie der Entzündung und der Allergie.
In: H.-H. Frey u. W. Löscher (Hrsg.): Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin.
2. Aufl., Enke Verlag, Stuttgart, S. 318-344

KITCHELL, R. L., H. H. ERICKSON, E. CARSTENS u. L. E. DAVIS (1983):
Animal Pain: Perception and alleviation.
Am. Physiol. Soc., S. 221-226

KRAMER, S., I. NOLTE u. W. JÖCHLE (1996):
Clinical comparison of medetomidine with xylazine/l-methadone in dogs.
Vet. Rec. 138, 128-133

KROIN, J. S., R. J. MCCARTHY, R. D. PENN, T. J. LUBENOW, u. A. D. IVANKOVICH (2003):
Continuous intrathecal clonidine and tizanidine in conscious dogs: analgesic and hemodynamic effects.
Vet. Anaesth. Analg. 96, 776-782

KUKANICH, B., B. D. X. LASCELLES u. M. G. PAPICH (2005):
Assessment of a von Frey device for evaluation of the antinociceptive effects of morphine and its application in pharmacodynamic modelling of morphine in dogs.
Am. J. Vet. Res. 66, 1616-1622

KUKANICH, B. B. D. LASCELLES, A. M. AMAN, K. L. MEALEY u. M. G. PAPICH (2005):
The effects of inhibiting cytochrome P 450 3A, p-glycoprotein and gastric acid secretion on the oral bioavailability of methadone in dogs.
J. Vet. Pharmacol. Ther. 28, 461-466

KYLES, A. E., M. PAPICH u. E. M. HARDIE (1996):
Disposition of transdermaly administered fentanyl in dogs.
Am. J. Vet. Res. 57, 715-719

LAIRD, J. M., C. ROZA u. T. OLIVAR (1998):
Antinociceptive activity of metamizol in rats with experimental ureteric calculosis: central and peripheral components.
Inflamm. Res. 47, 389-395

LAMONT, L. A. (2002):
Feline perioperative pain management.
Vet. Clin. North. Am. Small. Anim Pract. 32, 747-763

LAMONT, L. A., W. J. TRANQUILLI u. K. A. GRIMM (2000):
Physiology of pain.
Vet. Clin. North. Am. Small Anim. Pract. 30, 703-728

LaMOTTE R. H. u. J. N. CAMPBELL (1978):
Comparison of responses of warm and nociceptive C-fiber afferents in monkey with human judgement of thermal pain.
J. Neurophysiol. 41, 509-528

LaMOTTE, R. H., J. G. THALHAMMER u. C. J. ROBINSON (1983):
Peripheral neuronal correlates of magnitude of cutaneous pain and hyperalgesia: A comparison of neuronal events in monkey with sensory judgements in human.
J. Neurophysiol. 50, 1-26

LARSEN, R. (1995):
Anästhesie.
in: R. Larsen (Hrsg.): Anästhesie.
5.Aufl., Verlag Urban& Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore, S.479-488

LASAGNA L. u. H. K. BEECHER (1954):
The optimal dose of morphine.
J. Am. Med. Assoc. 156, 230-234

LASCELLES, B. D. u. S. A. ROBERTSON (2004):
Use of thermal threshold response to evaluate the antinociceptive effects of butorphanol in cats.
Am. J. Vet. Res. 65, 1085-1089

LASCELLES, B. D., P. J. CRIPPS u. A. E. WATERMAN-PEARSON (1998):
Efficacy and kinetics of carprofen, administered preoperatively or postoperatively, for the prevention of pain in dogs undergoing ovariohysterectomy.
Vet. Surg. 27, 568-82

LASCELLES, B. D. X., A. E. WATERMAN, R. MORRIS u. A. JONES (1994):
A novel handheld analgesiometric device for use in the dog.
5th International Congress of Veterinary Anaesthesia, Guelph, Canada

LASCELLES, B. D. X., C. A. CAPNER u. A. E. WATERMAN-PEARSON (1999):
Current British veterinary attitudes to perioperative analgesia for cats and small mammals.
Vet. Rec. 145, 601-604

LASCELLES, D. u. A. WATERMAN (1997):
Analgesia in cats.
In Practice 19, 203-213

LASCELLES, D. A., P. J. CRIPPS, A. JONES u. A. E. WATERMAN (1997):
Post-operative central hypersensitivity and pain: the pre-emptive value of pethidine for ovariohysterectomy.
Pain 73, 461-471

LE BARS, D., M. GOZARIU u. S. W. CADDEN (2001):
Animal models of nociception.
Pharmacol. Rev. 53, 597-652

LEACH, E. H., R. A. PETERS u. R. J. ROSSITER (1943-44):
Experimental thermal burns, especially the moderate temperature burn.
Quart. J. Exper. Physiol. 32, 67-86

LEBLANC, P. H., J. P. CARON, J. S. PATTERSON, M. BROWN, u. M. A. MATTA (1988):
Epidural xylazine for perineal analgesia in horses.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 193, 1405-1408

LEHMANN, K. A., M. ABU-SHIBIKA u. G. HORRICHS-HAERMEYER (1990):
Postoperative Schmerztherapie mit l-Methadon und Metamizol. Eine randomisierte Untersuchung im Rahmen der intravenösen On-Demand Analgesie.
Anaesth. Intensivther. Notfallmed. 25, 152-159

LEMKE, K. A., C. L. RUNYON u. B. S. HORNEY (2002):
Effects of preoperative administration of ketoprofen on whole blood platelet aggregation, buccal mucosal bleeding time, and hematologic indices in dogs undergoing elective ovariohysterectomy.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 12, 1818-1822

LEVINE, J. D., Y. O. TAIWO, S. D. COLLINS u. J. K. TAM (1986):
Noradrenalin hyperalgesia is mediated through interaction with sympathetic postganglionic neurone terminals rather than activation of primary afferent nociceptors.
Nature 323, 158-160

LEVY, M., D. FLUSSER, E. ZYLBER-KATZ u. L. GRANIT (1984):
Plasma kinetics of dipyrone metabolites in rapid and slow acetylators.
Eur. J. Clin. Pharmacol. 27, 453-458

LEVY, M., E. ZYLBER-KATZ u. B. ROSENKRANZ (1995):
Clinical pharmacokinetics of dipyrone and its metabolites.
Clin. Pharmacokinet. 28, 216-234

LEWIS, T. u. J. H. KELLGREN (1939):
Observations relating to referred pain, visceromotor reflexes, and other associated phenomena.
Clin. Sci. 4, 47-71

LEY, S. J., A. LIVINGSTON u. A. E. WATERMAN (1989):
The effect of chronic clinical pain on thermal and mechanical threshold in sheep.
Pain, 39, 353-357

LEY, S. J., A. E. WATERMAN, u. A. LIVINGSTON (1990):
The analgesic action of fentanyl on the mechanical threshold response in sheep in chronic pain with lameness cause by footrot.
in: Van Ree (Hrsg.): New Leads in Opioid Research (INRC)
Verlag Excerpta Medica, Amsterdam, S. 94-96

LEY, S. J., A. E. WATERMAN, u. A. LIVINGSTON (1994):
Effect of chronic pain associated with lameness on plasma cortisol concentrations in sheep: a field study.
Res. Vet. Sci. 57, 332-335

LEY, S. J., A. E. WATERMAN, u. A. LIVINGSTON (1995):
A field study of the effect of lameness on mechanical nociceptive thresholds in sheep.
Vet. Rec. 137, 85-87

LIN, H. C., G. J. BENSON u. J. C. THURMON (1993):
Influence of anesthetic regimes on the perioperative catecholamine response associated with onchyectomy in cats.
Am. J. Vet. Res. 54, 1721-1724

LINEBERRY, C. G. (1981):
Laboratory animals in pain research.
In: W.I. Gay (Hrsg.) Methods in Animal Experimentation
Academic Press, New York, S. 237-311

LIVINGSTON, A., A. E. WATERMAN, A. NOLAN, R. MORIS, S. J. LEY u. P. M. HEADLEY (1992):
In: C.E. Short u. A. Van Poznak (Hrsg.),The sheep as a model of experimental pain studies.
Churchill Livingstone,
Edingburgh, UK, S.364-371

LÖSCHER, W. (2006):
Pharmaka mit Wirkung auf das Zentralnervensystem.
in: W. Löscher, F. R. Ungemach u. R. Kroker (Hrsg.). Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren.
7.Auflage, Parey-Verlag, Stuttgart, S. 63–124

MADDISON, J. u. K. A. Johnston (2002):
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and chondroprotective agents
In: J.E. MADDISON, S.W. PAGE u. D.B. CHURCH (Hrsg.)Small Animal Clinical Pharmacology.
WB Saunders, S. 256-259

MARTIN, W. R., C. G. EADES, H. FRASER u. A. WINKLER (1963):
The use of hindlimb reflexes of the chronic spinal dog for comparing analgesics.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 144, 8-11

MARTIN, W. R., C. G. EADES, J. A. THOMPSON, G. HUPPLER, u. P. GILBERT (1976):
The effects of morphine-and-nalorphine-like drugs in the non-dependent and morphine-dependent chronic spinal dog.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 197, 517-532

MARTIN, W. R., C. G. EADES, W. O. THOMPSON, J. A. THOMPSON, u. H. G. FLANARY (1974):
Morphine physical dependence in the dog.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 189, 759-771

MCKELVEY, D. u. K. W. HOLLINGSHEAD (1999):
Analgesia.
In: D. McKelvey u. K. W. Hollingshead (Hrsg.): Small Animal Anesthesia & Analgesia.
2. Aufl., Verlag Elsevier Science, S. 287

MCKELVEY, D. u. K. W. HOLLINGSHEAD (2003):
Veterinary Anesthesia and Analgesia.
Verlag Mosby, St. Louis, Baltimore, S. 448

MCMaster, P. D. u. S. Hudack (1932):
Induced alterations in the permeability of the lymphatic capillary.
Ibid. 56, 239-253

MICHIELS, M., R. HENDRIKS u. J. HEYKANTS (1977):
A sensitive radioimmunoassay for fentanyl: plasma level in dogs and man.
Eur. J. Clin. Pharmacol. 12, 153-158

MILLETTE, V. M., P. V. M. STEAGALL, T. DUKE-NOVEKOVSKI u. A. J. LIVINGSTON (2008):
Effects of meriperidine or saline on thermal, mechanical and electrical nociceptive threshold in cats.
Vet. Anaesth. Analg. 35, 543-547

MISRA, A. L., R. BLOCH, N. L. VADLAMANI u. S. J. MULE (1974):
Physiological disposition and biotransformation of levo-Methadone-1-3H in the dog.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 188, 34-44

MITCHELL, C. L. (1964):
A comparison of drug effects upon the jaw jerk response to electrical stimulation of the tooth pulp in dogs and cats.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 146, 1-6

MOENS, Y., F. LANZ, M. G. DOHERR, u. U. SCHATZMANN (2003):
A comparison of the antinociceptive effects of xylazine, detomidine and romifidine on experimental pain in horses.
Vet. Anaesth. Analg. 30, 183-90

MOGIL J. S. (1999):
The genetic mediation of individual differences in sensitivity to pain and its inhibition.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96, 7744-7751

MOGIL J. S., E. J. CHESLER E, S. G. WILSON, J. M. JURASKA u. W. F. STERNBERG (2000):
Sex differences in thermal nociception and morphine antinociception in rodents depend on genotype.
Neurosci. Biobehav. Rev. 24, 375-389

MOGIL J. S., J. RITCHIE, S. B. SMITH, K. STRASBURG, L. KAPLAN, M. R. WALLACE, R. R. ROMBERG, H. BIJL, E. Y. SARTON, R. B. FILLINGIM u. A. DAHAN (2005):
Melanocortin-1 receptor gene variants affect pain and mu-opioid analgesia in mice and humans.
J. Med. Genet. 42, 583-587

MOGIL J. S., S. G. WILSON, E. J. CHESLER, A. L. RANKIN, K. V. S. NEMMANI, W. R. LARIVIERE, M. K. GROCE, M. R. WALLACE, L. KAPLAN, R. STAUD, T. J. NESS, T. L. GLOVER, M. STANKOVA, A. MAYOROV, V. J. HRUBY, J. E. GRISEL u. R. B. FILLINGIM (2003):
The melanocortin-1 receptor gene mediates female-specific mechanisms of analgesia in mice and humans.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100, 4867-4872

MONBALIU, J., A. D. DEGRYSE, L. A. A. OOMS, P. VAN DIJK, E. LAGERWEIJ, M. R. MICHIELS, R. WOESTENBORGHS u. J. HEYKANTS (1988):
Hypnoanalgesia with R 8110/fentanyl in the dog: pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions.
J. Vet. Pharm. Ther. 11, 63-70

MORGAN, M. M., E. N. FOSSUM, B. M. STALDING u. M. M. KING (2006):
Morphine antinociceptive potency on chemical, mechanical, and thermal nociceptive tests in the rat.
Pain 7, 358-366

MORITZ A. R. u. F. C. HENRIQUES (1947):
The relative importance of time and surface temperature in the causation of cutaneous burns.
Am. J. Path. 23, 695-720

MOSELEY G. L. u. A. ARNTZ (2007):
The context of a noxious stimulus affects the pain it evokes.
Pain 133, 64-71

MUIR W. W. u. J. T. Robertson (1985):
Visceral analgesia: effects of xylazine, butorphanol, meperidine, and pentazocine in horses.
Am. J. Vet. Res. 46, 2081-2084

MUIR, W. W., L. L. WERNER u. R. L. HAMLIN. (1975):
Effects of xylazine and acetylpromazine upon induced ventricular fibrillation in dogs anesthetized with thiamylaland halothane.
Amer. J. Vet. Res. 36, 1299

MUIR, W. W. (2002):
Drugs used to treat pain.
in: J. S. Gaynor u. W. W. Muir (Hrsg.): Handbook Veterinary Pain Management.
Verlag Mosby, St Louis, S. 142-163

MUIR, W. W., L. L. WERNER u. R. L. HAMLIN (1975):
Effects of xylazine and acetylpromazine upon induced ventricular fibrillation in dogs anesthetized with thiamylal and halothane.
Am. J. Vet. Res. 36, 1299-1303

MURELL, J. C., S. A. ROBERTSON, P. M. TAYLOR, J. L. MCCOWN, M. BLOOMFIELD u. J. W. SEAR (2007):
Use of transdermal matrix patch of buprenorphine in cats: Preliminary kinetic and dynamic data.
Vet. Rec. 160, 578-583

MURPHY, M. R., W. A. OLSON u. C. C. HUG (1979):
Pharmacokinetics of 3H-fentanyl in the dog anesthetized with enflurane.
Anesthesiology 50, 13-19

MURRELL, J. C., E. P. Psatha, J. REID u. L. J. HELLEBREKERS (2008):
Application of a modified form of the Glasgow pain scale in a veterinary teaching centre in the Netherlands.
Vet. Rec. 162, 403-408

NAGY, I., C. A. MAGGI, A. DRAY, C. J. WOOLF u. L. URBAN (1993):
The role of neurokinin and N-methyl-D-aspartate receptors in synaptic transmission from capsaicinsensitive primary afferents in the rat spinal cord in vitro.
Neuroscience 52, 1029-1037

NEGUS S. S. u. N. K. MELLO (1999):
Opioid antinociception in ovariectomized monkeys: comparison with antinociception in males and effects of estradiol replacement.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 290, 1132-1140

NEUGEBAUER, V., H. G. SCHAIBLE, X. HE, T. LUCKE, P. GUNDLING u. R. F. SCHMIDT (1994):
Electrophysiological evidence for a spinal antinociceptive action of dipyrone.
Agents Actions 41, 62-70

NOLAN, A. u. J. REID (1991):
The use of intraoperative fentanyl in spontaneously breathing dogs undergoing orthopaedic surgery.
J. Vet. Anaesth. 18, 30-34

NOLAN, A., A. LIVINGSTON, R. MORRIS u. A. WATERMAN (1987):
Techniques for comparison of thermal and mechanical nociceptive stimuli in the sheep.
J. Pharm. Meth. 17, 39-49

OKUDA, K., H. NAKAHAMA, H. MIYAKAWA u. K. SHIMA (1984):
Arthritis induced in cat by sodium urate; a possible animal model for tonic pain.
Pain 18, 287-297

OPPEL, T. W. u. J. D. HARDY (1937):
Studies in temperatur sensations. I. A comparison of the sensation produced by infrared and visible radiation. II. The temperatur changes responsible for the stimulation of the heat end organs.
J. Clin. Invest. 16, 517-531

OTTO, K. (2001):
Pathopysiologische Mechanismen von Schmerz und Gewebeschädigung.
in: K. Otto (Hrsg.): Schmerztherapie bei Klein-, Heim- und Versuchstieren.
Verlag Parey, Berlin, S. 19-32

PARRY, B. W., G. A. ANDERSON u. C. C. GAY. (1982):
Hypotension in the horse induced by acepromazine maleate.
Austr. Vet. J. 59,148-152

PASCOE, P. J. (1992):
The case of routine use of analgesics.
Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 22, 357-359

PASCOE, P. J. (2000):
Opioid analgesics.
Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 30, 757-772

PETERSEN-FELIX, S., L. ARENDT-NIELSEN, P. BAK, M. FISCHER u. A. M. ZBINDEN (1996):
Psychophysical and electrophysiological response to experimental pain may be influenced by sedation: comparison of the effects of a hypnotic (propofol) and an analgesic (alfentanil).
Br. J. Anaesth. 77, 165-171

PICK C. G., J. CHENG, D. PAUL, G. W. PASTERNAK (1991):
Genetic influences in opioid analgesic sensitivity in mice.
Brain Res: 566, 295-298

PIPPI, N. L. u. W. V. LUMB (1979):
Objective tests of analgesic drugs in ponies.
Am. J. Vet. Res. 40, 1082-1086

POPILSKIS, S., D. F. KOHN, L. LAURENT u. P. DANILO (1993):
Efficacy of epidural morphine versus intravenous morphine for post-thoracotomy pain in dogs.
J. Vet. Anaesth. 20, 21-22

PORRECA, F. u. T. F. BURKS (1993):
Supraspinal opioid receptors in antinociception.
in: A. Herz (Hrsg): Opioids II.
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, S. 21-51

PORTENOY, R. K. (1992):
Cancer pain: pathophysiology and syndromes.
Lancet 339, 1026-1031

PUGH, D. M. (1964):
Acepromazine in veterinary use.
Vet. Rec. 76, 439-443

QUEIROZ-NETO, A., G. ZAMUR, S. C. GONçALVES, A. B. CARREGARO, M. I. MATAQUEIRO, J. D. HARKINS u. T. TONBIN (1998):
Characterization of the antinociceptive and sedative effect of amitraz in horses.
J. Vet. Pharmacol. Therapeutics 21, 400-405

QUITON, R. L. u. J. D. GREENSPAN (2007):
Sex differences in endogenous pain modulation by distracting and painful conditioning stimulation.
Pain 132, 134-149

RANDALL, L. O. u. J. J. SELITTO (1957):
A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue.
Arch. Int. Pharmacodyn. 4, 409-419

RANG, H. P. u. L. URBAN (1995):
New molecules in analgesia.
Br. J. Anaesth. 75, 145-156

RANG, H. P., S. BEVAN u. A. DAY (1991):
Chemical activation of nociceptive peripheral neurons.
Br. Med. Bull. 47, 534-538

RICE, C. E. und D. R. KENSHALO (1962):
Nociceptive threshold measurement in the cat.
J. Appl. Physiol. 17, 1009-1012

RISDAHL, J. M., C. CHAO, M. P. MURTAUGH, P. K. PETERSON u. T. W. MOLITOR (1992):
Acute and Chronic Morphine Administration in Swine.
Pharmacol. Biochem. Behav 43, 799–806

ROBERTSON, S. A. (2005):
Managing pain in feline patients.
Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 35, 129-146

ROBRTSON, S. A., B. D. X. LASCELLES u. P. M TAYLOR (2003):
Effect of low-dose ketamine on thermal thresholds in cats.
Vet. Anaesth. Analg. 30, 109

ROBERTSON S. A., P. M. TAYLOR, B. D. X. LASCELLES u. M. J. DIXON (2003):
Changes in thermal threshold response in eight cats after administration of buprenorphine, butorphanol and morphine.
Vet. Rec. 153, 462-465

ROBERTSON S. A., P. M. TAYLOR, J. W. SEAR u. G. KEUHNEL (2005):
Relationship between plasma concentrations and analgesia after intravenous fentanyl and disposition after other routes of administration in cats.
J. Vet. Pharmacol. Therap. 28, 87-93

ROTH, H. J. (1986):
Pharmacokinetics and biotransformation of pyrazolinones.
Agents Actions Suppl. 19, 205 - 221

ROUGHAN, J. V. u. P. A. FLECKNELL (2002):
Buprenorphin: a reappraisal of its antinociceptive effects and therapeutic use in alleviating post-operative pain in animals.
Lab. Anim. 36, 322-343

SACKMAN, J. E. (1991):
Pain. Part II. Control of pain in animals.
Compend. Conti. Educ. Pract. Vet. 13, 181-192

SAGER, M. (1993):
Schmerzprophylaxe und Schmerztherapie bei kleinen und großen Haustieren.
Tierärztl. Prax. 21, 87-94

SANDKÜHLER, J. u. B. HEINKE (2000):
Schmerzforschung ohne Schmerzen: In-vitro und In-vivo Modelle.
Der Tierschutzbeauftragte 9, 7

SANFORD, J., R. EWBANK, V. MOLONY, W. D. TAVERNOR u. O. UVAROV (1986):
Guidelines for the recognition and assessment of pain in animals.
Vet. Rec. 118, 334-338

SAWYER, D. C., R. H. RECH, R. A. DURHAM, T. ADAMS, M. A. RICHTER u. E. L. STRILER (1991):
Dose response to butorphanol administered subcutaneously to increase visceral nocicetive threshold in dogs.
Am. J. Vet. Res. 52, 1826-1830

SAWYER, D. C. u. R. H. RECH (1987):
Analgesia and behavioural effects of butorphanol, nalbuphine and pentazocine in the cat.
J. Am. Anim. Hosp. Assoc. 23, 438-446

SAXON, W. D. (1994):
The acute abdomen.
Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 24, 1207-1224

SCHAIBLE, H.-G. (2007):
Pathopysiologie des Schmerzes.
Der Orthopäde 36, 8-16

SCHLENKER, G. (1996):
Schmerzentstehung, Schmerzwahrnehmung und Schmerzreaktionen.
Tierärztl. Umsch. 51, 3-7

SCHLINGLOFF, Y.-C. (1997):
Untersuchung zur Pharmakokinetik von Metamizol und Dexamethason unter Berücksichtigung dopingrelevanter Aspekte beim Pferd.
Hannover, Tierärztliche Hochschule, Dissertation

SCHLITT S. C., L. M. SCHROETER, J. E. WILSON u. G. D. OLSEN (1978):
Methadone-induced respiratory depression in the dog, comparison of steady-state and rebreathing techniques and correlation with serum drug concentration.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 207, 109-122

SCHMIDT N., K. BRUNE, K. M. WILLIAMS u. G. GEISSLINGER (1994):
Stereoselective pharmacokinetics of methadone in beagle dogs.
Chirality 6, 492-495

SCOTT, J. u. E. C. HUSKISSON (1976):
Graphic representation of pain.
Pain 2, 175-184

SCOTT, J. u. E. C. HUSKISSON (1979):
Vertical or horizontal visual analogue scales.
Ann. Rheum. Dis. 38, 560

SELIGMAN, M. E. P. u. S. F. MAIER (1967):
Failure to escape traumatic shock.
J. Exp. Psychol. 74, 1-9

SHIMADA, S. G., I. G. OTTERNESS u. J. T. STITT (1994):
Failure to escape traumatic shock.
Agents Actions 41, 188-192

SILBERNAGEL, S. u. A. DESPOPOULOS (1991):
Taschenatlas der Physiologie,
4. Auflage, Georg-Thieme- Verlag, Stuttgart-New York

SLINGSBY, L. S. u. A. E. WATERMAN-PEARSON (2001):
Analgesic effects in dogs of carprofen and pethidine together compared with the effects of either drug alone.
Vet. Rec. 148, 441-444

SLINGSBY, L. S., A. JONES u. A. E. WATERMAN-PEARSON (2001):
Use of a new finger-mounted device to compare mechanical nociceptive thresholds in cats given pethidine or no medication after castration.
Res. Vet. Sci. 70, 243-246

SLINGSBY, L. S. u. A. E. WATERMAN-PEARSON (1998):
Comparison of pethidine, buprenorphine and ketoprofen for postoperative analgesia after ovariohysterectomy in the cat.
Vet. Rec. 143, 185-189

SLINGSBY, L. S. u. A. E. WATERMAN-PEARSON (2000):
Postoperative analgesia in the cat after ovariohysterectomy by use of carprofen, ketoprofen, meloxicam or tolfenamic acid.
J. Small. Anim. Pract. 10, 447-450

SLINGSBY, L. S. u. A. E. WATERMAN-PEARSON (2001):
Analgesic effects in dogs of carprofen and pethidine together compared with effects of either drug alone.
Vet. Rec. 148, 441-444

SLINGSBY, L. S. u. P.M. TAYLOR (2009):
Thermal antinociception after dexmedetomidine administration in cats: a comparison between intramuscular and oral transmucosal administration.
J. Feline Med. Surg. 11, 829-834

SLINGSBY, L. S., P. J. MURISON, L. GOOSSENS, M. ENGELEN u. A. E. WATERMAN-PEARSON (2006):
A comparison between pre-operative carprofen and a long-acting sufentanil formulation for analgesia after ovariohysterectomy in dogs.
Vet. Anaesth. Analg. 33, 313-327

SMITH, J. D., S. W. ALLEN u. J. E. QUANDT (1996):
Indicators of postoperative pain in cats and correlation with clinical criteria.
Am. J. Vet. Res. 57, 1674-1678

SOSNOWSKI, M., P. LEBRUN u. L. FODDERIE (1992):
Receptors, neuropathways and mechanisms.
Anesth. Clin. North Am. 10, 211-228

SPIEKER-HAUSER, U. (2004):
Prüfung von Flupiritin im Vergleich mit analgetisch und sedative wirsamen Stoffen in einem thermischen Schmerzmodell bei Katzen.
Hannover, tierärztl. Hochsch., Diss.

STEAGALL, P. V. M., P. M. TAYLOR, J. T. BRONDANI, S. P. LUNA u. M. J. Dixon (2008):
Antinociceptive effects of tramadol and acepromazine in cats.
J. Feline Med. Surg. 10, 24-31

STEAGALL, P.V.M., P. CARNICELLI, P.M. TAYLOR, S.P.L. LUNA, M.J. DIXON u. T.H. FERREIRA (2006):
Effects of subcutaneous methadone, morphine, buprenorphine or saline on thermal and pressure threshold in cats.
J. Vet. Pharmacol. Therap. 29, 531-537

STEAGALL, P. V. M., P. M. TAYLOR, J. T. BRONDANI, S. P. LUNA, M. J. Dixon u. T.H. FERREIRA (2007):
Effects of buprenorphine, carprofen and saline on thermal and mechanical nociceptive thresholds in cats.
Vet. Anaesth. Analg. 34, 344-350

STEIN, C. (1993):
Peripheral mechnanisms of opioid analgesics.
in: A. Herz (Hrsg): Opioids II.
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, S. 91-103

TABORSKY, G. J., J. B. HALTER u. D. PORTE (1982):
Morphine suppresses plasma catecholamine response to laparotomy but not to 2-deoxyglucose.
Am. J. Physiol. 242, 317-322

TAYLOR, P. M. u. J. E. F. HOULTON (1984):
Post-operative analgesia in the dog: a comparison of morphin, buprenorphin and pentazocine.
J. Small Anim. Pract. 25, 437-451

TAYLOR, P. M., S. A. ROBRTSON u. M. J. DIXON (2003):
Adaptation of thermal threshold analgesiometry for NSAIDs in cats: effects of ketoprofen.
Vet. Anaesthes. Analg. 30, 91

TERNER J. M., A. C. BARRETT, C. D. COOK u. M. J. PICKER (2003a):
Sex differences in (-)- pentazocine antinociception: comparison to morphine and spiradoline in four rat strains using a thermal nociceptive assay.
Behav Pharmacol 14, 77-85

TERNER J. M., L. M. LOMAS, E. S. SMITH, A.C. BARRETT u. M. J. PICKER (2003b):
Pharmacogenetic analysis of sex differences in opioid antinociception in rats.
Pain 106, 381-391

THOMPSON, S. W., A. E. KING u. C. J. WOOLF (1990):
Activity-dependent changes in rat ventral horn neurons in vitro; summation of prolonged afferent evoked postsynaptic depolarizations produce a d-APV sensitive windup.
Eur. J. Neurosci. 2, 638-649

THURMON, J. C., W. J. TRANQUILLI u. G. J. BENSON (1996):
Preanesthetics and anesthetic adjuncts.
in: J. C. THURMON, W. J. TRANQUILLI, G. J. BENSON, (Hrsg.): Lumb and Jones 'Veterinary Anesthesia'.
3. Auflage; Verlag Williams and Wilkins, Baltimore, S. 183-209

THURMON, J. C., W. J. TRANQUILLI u. G. J. BENSON (1996):
Perioperative pain and distress.
In: J. C. THURMON, W.J. TRANQUILLI u. G. J. BENSON (Hrsg.): Lumb and Jones ‘Veterinary Anaesthesia’.
Verlag Williams and Wilkinson, Baltimore, S. 40-60

TILLMANN D. B., R. D. TREEDE, R. A. MEYER u. J. N. CAMPBELL (1995):
Response of C fibre nociceptors in the anaesthetized monkey to heat stimuli: correlation with pain threshold in humans.
J. Physiol. 485 (Pt 3), 767-774

TOREBJORK, H. E., L. E. LUNDBERG u. R. H. LAMOTTE (1992):
Central changes in processing of mechanoreceptive input in capsaicin-induced secondary hyperalgesia in humans.
J. Physiol. 448, 765-780

TRANQUILLI W. J., K. A. GRIMM u. L. A. LAMONT (2000):
Pain Terminology, Physiology, Recognition and Clinical Strategies for Management.
In: W. Tranquilli, K. Grimm u. L. Lamont (Hrsg.) Pain management for the small animal practioner.
Teton New Media. Jackson, WY, S. 13 -14

TREEDE, R. D., R. A. MEYER, S. N. RAJA u. J. N. CAMBELL (1992):
Peripheral and central mechanisms of cutaneous hyperalgesia.
Prog. Neurobiol. 38, 397-421

TRYBA, M. u. M. ZENZ (1993):
Unterschiede zwischen akutem und chronischem Schmerz.
in: M. Zenz u. I. Jurna (Hrsg.): Lehrbuch der Schmerztherapie. Grundlagen, Therapie und Praxis für Aus-, und Weiterbildung.
Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, S. 335-343

VÄISÄNEN, M., M. RAEKALLIOM, E. KUUSELA, P. HUTTUNEN, J. LEPPÄLUOTO, P. KIRVES u. O. VAINIO (2002):
Evaluation of the perioperative stress Response in dogss administered medetomidine or acepromazine as part of two preanesthetic Medication.
Am. J. Vet. Res. 63, 969-975

VALVERDE, A., S. CANTWELL, J. HERNÁNDEZ u. C. BROTHERSON (2004):
Effects of acepromazine on the incidence of vomiting associated with opioid administration in dogs.
Vet. Anaesth. Analg. 31, 40-45

VAN WIJNGAARDEN, I. u. W. SOUDIJN (1968):
The metabolism and excretion of the analgesic fentanyl (R4263) by Wistar rats.
Life. Sci. 7, 20-23

VERSTEGEN, J., J. DELEFORGE, D. DERNBLON u. D. ROSILLON (2008):
Non-linear relationship between bioavailability and dose after oral administration of four single doses of acepromazine in dogs and cats.
Vet. Anaesth. Analg. 23, 47-51

VIERCK, C. J. u. B. Y. COOPER (1984):
Guidelines for assessing pain reactions and pain modulation in laboratory animal subjects.
in: L. Kruger u. J. C. Liebeskind (Hrsg.) Advances in pain research and therapy.
Raven Press, New York, S. 305-322

VOLZ, M. u. H. - M. KELLNER (1980):
Kinetics and metabolism of pyrazolones (propyphenazone, aminpyrine and dipyrone).
Br. J. Clin. Pharmacol. 10, 299-308

WATERMAN A. E., A LIVINGSTON u. A AMIN (1991):
Analgesic activity and respiratory effects of butorphanol in sheep.
Res Vet Sci 51, 19-23

WATERMAN-PEARSON, A. E. (1997):
Peri-operative analgesia.
6th Int. Congr. Veterinary Anaesth., Thessaloniki 1997. Proc., S. 13-20

WEBB, A. I. u. J. M. O`BRIEN (1988):
The effect of acepromazine maleate on the anesthetic potency of halothane and isoflurane.
J. Am. Anim. Hosp. Assoc. 24, 609-613

WEITHMANN, K. U. u. H. G. ALPERMANN (1985):
Biochemical and pharmacological effects of dipyrone and its metbolites in modelites in model systems related to arachidonic acid cascade.
Arzneimittelforschung 35, 947-952

WILLER, J. C. (1987):
Comparative study of perceived pain and nociceptive flexion in man.
Pain 3, 69-80

WILLIAMSON, H. A., D. V. E. CUMMING, M. A. COBB, C. W. PATTISON, M. H. YACOUB u. D. G. JONES (1991):
Development of an opiate-based anaesthetic technique for use in dogs with cardiomyopathy.
Vet. Rec. 129, 398-400

WILSON S. G., S. B. SMITH, E. J. CHESLER, K. A. MELTON, J. J. HAAS, B. MITTON, K. STRASBURG, L. HUBERT, S. L. RODRIGUEZ-ZAS u. J. S. MOGIL (2003):
The heritability of antinociception: common pharmacogenetic mediation of five neurochemically distinct analgesics.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 304, 547-559

WOOLF, C. J. u. M. CHONG (1993):
Preemptive analgesia-treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization.
Anaest. Analg. 77, 362-379

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

WOOLF, C. J. (1989):
Resent advances in the pathophysiology of acute pain.
Br. J. Anaesth. 63, 139-146

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

WOOLFE, G. u. A. L. MAC DONALD (1944):
The evaluation of the analgesic action of pethidin hydrochloride (Demerol).
J. Pharmacol. Exp. Ther. 80, 300-307

WRIGHT, E. M., K. L. MARCELLA u. J. F. WOODSON (1985):
Animal pain: evaluation and control.
Lab. Anim. 3, 20-36

WUJANZ, G., M. FURLL u. A. STRAUCH (1984):
Untersuchungen zum anaphylaktischem Schock des Schweines- Untersuchungen zur protektiven Wirkung der Metapyrin®-Prämedikation bei der experimentellen Anaphylaxie.
Arch. Exp. Veterinärmed. 38, 539-550

YAKSH, T. L. (1993):
The spinal actions of opioids.
in: A. Herz (Hrsg): Opioids II.
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, S. 53-90

ZAMUR, G. u. A. QUEIROZ-NETO (2002):
Comparison of the sedative and antinociceptive effects of midazolam and diazepam in horses.
ARS VETERINARIA 18, 210-217

12 Danksagung

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich bei Frau PD Dr. Sabine Kramer für die Überlassung des interessanten Themas und die stets engagierte, kompetente und freundliche Unterstützung.

Der Bayer HealthCare AG danke ich für die Überlassung des thermischen Testsystems.

Bei Herrn Prof. Dr. Ingo Nolte bedanke ich mich für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes.

Ganz besonders möchte ich mich auch bei allen „Neuros“ für die liebe Unterstützung bedanken, vor allem bei Christina für die Hilfe bei der Formatierung.

Bei allen Tierpflegern der Kleintierklinik der Tierärztlichen Hochschule Hannover bedanke ich mich für die Hilfe mit den Beaglen.

Vielen Dank meinen Freunden und Mitdoktorandinnen.

Von ganzem Herzen danke ich meiner Familie, meiner Freundin Meike und Roncalli für die grenzenlose Unterstützung bei der Realisierung meiner Ziele und ihren unermüdlichen Zuspruch.