

Department für Kleintiere und Pferde der Veterinärmedizinischen Universität Wien

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

D. KERSCHNER und S. VON RITGEN*

eingelangt am 10. März 2021
angenommen am 5. Juli 2021

Schlüsselwörter: Katze, multimodales Schmerzmanagement, Allodynie, Hyperalgesie, neuropathische Schmerzen, Amantadin.

Keywords: cat, multimodal analgesia, allodynia, hyperalgesia, neuropathic pain, amantadine.

■ Zusammenfassung

Eine Fundkatze wurde nach einem Autounfall mit einer Beckenfraktur in der Notambulanz der Veterinärmedizinischen Universität Wien vorgestellt. Kurz nach der chirurgischen Versorgung der Fraktur entwickelte die Katze eine Wundinfektion und Symptome wie Hyperalgesie und Allodynie, die vom Wundbereich ausgehend bis hin zur seitlichen thorakolumbalen Wirbelsäule reichten. Zusätzlich gab es Anzeichen einer Schädigung des *N. ischiadicus*, was sich in einer verminderten Propriozeption und paroxysmal auftretenden Schmerzen der betroffenen Gliedmaße äußerte. Auch zweieinhalb Monate nach der Operation, trotz eines multimodalen medikamentösen Schmerzmanagements mit Tramadol, Meloxicam und Gabapentin zeigte die Katze neben den oben beschriebenen Symptomen zusätzlich ein übermäßiges Lecken im seitlichen thorakolumbalen Bereich. Da die bis dahin durchgeführte medikamentöse Therapie nur wenig Erfolg gezeigt hatte, wurde ein neuer Therapieansatz gewählt: die Katze wurde auf einmal täglich Amantadin *per os* gemeinsam mit einmal täglich Meloxicam *per os* gesetzt. Achtundzwanzig Tage nach Start dieser Therapie verbesserte sich die Katze klinisch deutlich und zeigte kaum mehr Symptome, die mit neuropathischen Schmerzen vereinbar waren und auch das Gangbild verbesserte sich. Daraufhin wurde das Meloxicam abgesetzt und die Amantadintherapie für weitere 28 Tage fortgesetzt. Einen Monat nach Absetzen des Amantadins zeigte sich erneut eine Hyperalgesie im thorakolumbalen Bereich mit übermäßigem Lecken. Innerhalb von sieben Tagen nach Wiederaufnahme der täglichen Amantadindgabe verschwanden diese

■ Summary

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

This case report describes the presentation of neuropathic pain in cats, highlights the recognition of clinical signs such as allodynia and hyperalgesia and describes treatment with amantadine as part of an analgesic protocol for neuropathic pain relief.

A cat found after a road traffic accident was presented at the emergency surgery of the University of Veterinary Medicine, Vienna. The cat had sustained a left oblique fracture of the ilium and a right sacroiliac joint subluxation. Shortly after surgery, the cat exhibited a severe wound infection at the surgical site with additional allodynia and hyperalgesia in the wound area up to the thoracolumbar region. The cat also showed signs of deterioration of the function of the ischiatic nerve in the left hind limb, with reduced proprioception and paroxysmal pain episodes. Although the cat was placed on a multimodal analgesic therapy, including oral tramadol 1 mg/kg twice daily, meloxicam 0.1 mg/kg daily and gabapentin 10 mg/kg twice daily, only mild improvement of the neuropathic pain symptoms was achieved.

Two and a half months after surgery the cat was admitted to the pain surgery at the University of Veterinary Medicine, Vienna. Gait observation revealed poor weight bearing of the left pelvic limb with dragging of the same paw. Muscle atrophy was present throughout the left pelvic limb and the cat still showed symptoms of neuropathic pain, including allodynia and hyperalgesia

*E-Mail: stephanie.vonritgen@vetmeduni.ac.at

Symptome wieder vollständig und traten auch nach dem erneuten Absetzen des Amantadins nicht wieder auf.

Es ist bekannt, dass neuropathische Schmerzen schwierig zu diagnostizieren und zu behandeln sind. Daher beschreibt dieser Fallbericht die Anwendung von Amantadin, als Teil eines multimodalen Therapieansatzes, zur Behandlung neuropathischer Schmerzen bei einer Katze.

Abkürzungen: BID = 2 x täglich; COX = Cyclooxygenase; DTI = Dauertropfinfusion; EKH = Europäisch-Kurzhaar Katze; IASP = International Association for the Study of Pain / Internationale Gesellschaft zur Erforschung des Schmerzes; NMDA = N-Methyl-D-Aspartat; NSAID = non-steroidal anti-inflammatory drug; SID = 1 x täglich; TID = 3 x täglich

■ Einleitung

Die Internationale Gesellschaft zur Erforschung des Schmerzes (IASP) definiert neuropathische Schmerzen als durch eine Läsion, Verletzung oder Fehlfunktion des Nervengewebes verursachte Schmerzen. Das heißt, neuropathische Schmerzen werden direkt im Nervensystem generiert und können auch bestehen bleiben, wenn keine Gewebsschädigung mehr vorliegt (ZIEGLGÄNSBERGER u. LOCHER, 2011; HATCH et al., 2018). Aufgrund der vielfältigen Ursachen für neuropathische Schmerzen (von Verletzungen über nicht ausreichende Analgesie während Operationen bis hin zu chronisch-degenerativen Erkrankungen) ist es oftmals schwierig, eine Diagnose zu stellen (MATHEWS, 2008). Trotzdem geht man davon aus, dass ca. 7 % der Katzenpopulation von neuropathischen Schmerzen betroffen sind und es ist anzunehmen, dass diese Art Schmerzen auch bei der Katze zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität führt (MUIR et al., 2004). Genauso unterschiedlich wie die Ursachen sind, können auch die Symptome sein (WATSON u. SANDRONI, 2016). In der Humanmedizin berichten Patienten meist über Schmerzen in einem Areal mit fehlender Sensorik und über brennende, pulsierende, einschießende oder stechende Schmerzen, anfallsartigen Schmerz oder über ein gestörtes Schmerzempfinden in Form einer Hyperalgesie (übermäßige Schmerzempfindung auf einen normalerweise nicht in dem Maße schmerzhaften Reiz) bzw. Allodynie (gesteigerte Schmerzempfindlichkeit auf einen Reiz, der üblicherweise nicht schmerzhaft ist). Da die Symptome für neuropathische Schmerzen teilweise sehr unspezifisch sind, und Katzen im Allgemeinen schmerzhaft Zustände lange verbergen können, ist es noch schwieriger, neuropathische Schmerzen bei der Katze zu diagnostizieren. Oftmals kann auch nur eine Verdachtsdiagnose geäußert werden. Aber auch die Therapie neuropathischer Schmerzen gestaltet sich oft kompliziert. Wie aus der Humanmedizin bereits bekannt, erreicht eine medikamentöse Therapie oft keine Schmerzfreiheit, das Ansprechen des

in the thoracolumbar area, which the cat licked excessively. Because neuropathic pain treatment can be challenging, the analgesic regime was changed. Oral amantadine 10 mg daily (3 mg/kg) was administered for 14 days in addition to oral meloxicam (0.025 mg/kg daily). Twenty-eight days after starting the new analgesic regime, the cat was markedly improved and no longer displayed clinical signs consistent with neuropathic pain. The meloxicam was stopped and the amantadine therapy continued for another 28 days. A month after discontinuing amantadine, hyperalgesia in the thoracolumbar area with excessive licking reoccurred. The signs resolved completely within seven days of resuming daily amantadine.

Patienten auf verschiedene Medikamente ist teilweise nur unzureichend, oder es treten nicht tolerierbare Nebenwirkungen auf (SCHLERETH et al., 2019). In der Humanmedizin werden neben Gabapentin / Pregabalin und Amitriptylin auch N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptorantagonisten zur medikamentösen Therapie bei neuropathischen Schmerzen eingesetzt. Amantadin ist ein oraler NMDA-Rezeptorantagonist und in seiner Aktivität dem Ketamin ähnlich. Bezüglich der Anwendung von Amantadin in der Veterinärmedizin gibt es aber kaum wissenschaftliche Literatur (MATHEWS, 2008; EPSTEIN, 2020). Derzeit existiert nur eine randomisierte Placebo-kontrollierte Studie zur Verwendung von Amantadin bei chronischen osteoarthritischen Schmerzen in Kombination mit Meloxicam bei der Katze. Hier zeigte aber die Anwendung von Amantadin einen deutlich positiven Effekt auf die Mobilität und Lebensqualität der behandelten Tiere (SHIPLEY et al., 2020). Eine genaue Übersicht zu neuropathischen Schmerzen bei der Katze gibt KERSCHNER (2021).

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

■ Fallbeschreibung

Eine weibliche ca. drei Jahre alte Europäisch-Kurzhaar Katze (EKH) mit einem Körpergewicht von 3,3 kg wurde nach einem Autounfall gefunden und an der Notambulanz der Veterinärmedizinischen Universität Wien vorgestellt. Bei der klinischen Untersuchung befanden sich die Vitalparameter der Katze bis auf eine Hypothermie mit 34 °C in der Norm. Bei einer weiterführenden orthopädischen Untersuchung zeigte die Katze allerdings eine hochgradige Schmerzhaftigkeit bei der Extension des rechten Kniegelenks und beider Hüften. Zusätzlich konnte Krepitation im Bereich des linken proximalen Femurs und der Schwanzbasis diagnostiziert werden und der Flexor-Reflex

beider Hintergliedmaßen war mittelgradig vermindert. Röntgenologisch konnten eine Schrägfraktur der linken Darmbeinschaukel und eine Subluxation des rechten Kreuzbein-Darmbein-Gelenks als Ursache der hochgradigen Schmerzen erkannt werden. Die Katze wurde auf der Kleintierchirurgie stationär aufgenommen und bis zur Frakturversorgung auf eine multimodale Analgesie mit Methadon (0,1 mg/kg intravenös (i.v.) alle 4 Stunden), Meloxicam (0,05 mg/kg *per os* (p.o.) einmal täglich (SID)) und einer Ketamin-Dauertropfinfusion (DTI) (2,5 µg/kg/Stunde) gesetzt. Die Fraktur der Katze wurde 2 Tage nach dem Unfall operativ versorgt. Die Katze erhielt intraoperativ zur Schmerzlinderung eine Epiduralanalgesie mit Ropivacain (0,5 mg/kg) sowie eine Fentanyl-DTI (10 µg/kg/Stunde) und wurde postoperativ auch weiterhin auf eine multimodale medikamentöse Analgesie mit Methadon (0,1 mg/kg i.v. alle 4 Stunden), Gabapentin (6 mg/kg p.o. dreimal täglich (TID)) und Meloxicam (0,05 mg/kg p.o. SID) gesetzt. Zwei Tage nach der Operation wurde die Katze auf eine rein orale Medikamentenapplikation umgestellt und Methadon durch Tramadol (1,5 mg/kg p.o. 2 x täglich (BID)) ersetzt. Im Verlauf der nächsten 1–2 Tage nach der Frakturversorgung entwickelte die Katze Symptome einer Hyperalgesie und Allodynie, vom Wundbereich ausgehend bis hin zur thorakolumbalen Wirbelsäule reichend. Die Katze ließ sich in diesem Bereich zeitweise kaum berühren. Zusätzlich gab es Anzeichen einer Schädigung des *N. ischiadicus*, was sich an der linken Hinterextremität durch einen verzögerten Flexor-Reflex, verminderte Propriozeption und paroxysmal auftretende Schmerzen (plötzliches Aufschreien der Katze ohne Ursache) äußerte.

Eine Woche nach der Operation kam es im Bereich der Operationswunde zu Wundheilungsstörungen, die kranialen Wundränder wurden nekrotisch, die Wunde selbst produzierte ein purulentes Sekret. Zusätzlich wurde die Wundinfektion durch einen multiresistenten *Staphylococcus pseudointermedius* Keim kompliziert. In einer weiteren Anästhesie wurde die Wunde mit 2 Drainagen versorgt. Für diese Operation erhielt die Katze intraoperativ zur Schmerzlinderung einen Bolus Methadon (0,2 mg/kg i.v.) und eine Ketamin-DTI (2–5 µg/kg/Stunde) und wurde postoperativ wiederum auf eine multimodale medikamentöse Analgesie mit Methadon (0,1 mg/kg i.v. alle 4 Stunden), Gabapentin (6 mg/kg p.o. TID) und Meloxicam (0,05 mg/kg p.o. SID) gesetzt. Vor allem vor, aber auch nach der Wundversorgung zeigte die Katze weiterhin paroxysmal auftretende Schmerzen und nach wie vor deutliche neurologische Ausfälle und eine schlechte Belastung der linken Hintergliedmaße. Auch die Hyperalgesie und Allodynie im und um den Wundbereich herum besserten sich nur geringfügig. Die Umstellung der Analgesie von präoperativ Tramadol auf intra- und postoperativ Methadon (0,2 mg/kg i.v. alle 4 Stunden) brachte leider keine Besserung der klinischen Symptomatik, daher wurde die Katze, wie auch nach der ersten Operation,

zwei Tage nach der Operation wieder auf eine rein orale Medikamentenapplikation umgestellt und Methadon wieder durch Tramadol (1,5 mg/kg p.o. BID) ersetzt. Etwa drei Wochen nach der Wundversorgung produzierten die Wunden kein purulentes Sekret mehr und begannen abzuheilen. Zu diesem Zeitpunkt fing die Katze auch wieder an die linke Hinterextremität zu belasten, die Hyperalgesie und Allodynie im und um den Wundbereich herum verbesserten sich und die Katze zeigte sich in diesem Bereich deutlich weniger palpationsdolent. Daraufhin wurden Tramadol und Meloxicam im Abstand von jeweils 1 Woche abgesetzt und die Analgesie nur noch mit Gabapentin (5,5 mg/kg p.o. TID) fortgesetzt. Neurologisch besserte sich der Zustand der Katze aber kaum: es waren weiterhin ein mittelgradiges Propriozeptionsdefizit und ein hochgradig reduzierter bis abwesender Flexor-Reflex vorhanden. Beim Laufen zeigte sie weiterhin spontanes Überköten und Überkreuzen der Hinterbeine.

Zwei Monate nach der Wundversorgung zeigten sich neurologisch dann erste Besserungen, die Katze zeigte neben intermittierendem Überköten auch eine korrekte Fußung trotz bestehendem Propriozeptionsdefizit. Zu diesem Zeitpunkt traten auch die zuvor regelmäßigen paroxysmalen Schmerzepisoden nur noch sporadisch auf. Allerdings fiel bei der Katze nun ein übermäßiges Lecken im seitlichen thorakolumbalen Bereich auf; es hatte sich dort bereits eine haarlose, verkrustete Stelle gebildet, die auch bei Palpation deutlich dolent erschien (Hyperalgesie). Die Katze bekam einen Trichter, um das Lecken an dieser Stelle zu verhindern. Aufgrund des geringen Erfolges der bis *dato* durchgeführten medikamentösen Therapie wurde ein neuer Ansatz gewählt: die Katze wurde auf einmal täglich Amantadin (3 mg/kg p.o. SID) in Kombination mit Meloxicam (0,025 mg/kg p.o. SID) umgestellt. Zusätzlich wurde ein physiotherapeutisches Propriozeptionstraining begonnen, das mit Hilfe eines großen Igelballs durchgeführt wurde. Zu Beginn wurde die Katze 2 x täglich für 5 Minuten auf den Igelball gestellt, mit beginnender Verbesserung der Koordination und Kooperationsbereitschaft der Patientin wurde das Training dann langsam auf 3 x täglich 10 Minuten ausgebaut. Bevor allerdings die Medikamente umgestellt werden konnten, wurde zunächst das Gabapentin über 10 Tage ausgeschlichen. Eine durchgeführte Blutuntersuchung ergab keinen Hinweis auf unerwünschte Nebenwirkungen während der Dauer der Schmerztherapie oder auf Nieren- und Leberfunktionsstörungen.

Drei Wochen nach Umstellung der Analgesie nahm die Hyperalgesie im ehemaligen Wundbereich deutlich ab. Bis zu diesem Zeitpunkt trug die Katze einen Trichter, der nun zeitweise abgenommen wurde, ohne dass vermehrtes Lecken beobachtet wurde. Eine weitere Woche später verbesserte sich auch das Gangbild deutlich und das Überköten der linken Hintergliedmaße war nahezu verschwunden. Meloxicam wurde daraufhin abgesetzt und Amantadin drei Wochen später

ausgeschlichen (die bisherige Dosis wurde fünf Tage lang nur noch jeden zweiten Tag verabreicht). Vier Wochen nach dem Absetzen des Amantadins begann die Katze allerdings erneut im ehemaligen Wundbereich zu lecken, woraufhin Amantadin für weitere vier Wochen (3 mg/kg, p.o. SID) verabreicht

wurde. Bereits sieben Tage nach Beginn der erneuten Therapie mit Amantadin war die Katze symptomfrei, d.h. es war kein Lecken mehr zu beobachten. Nach dem erneuten Absetzen des Amantadins ist es bis dato (telefonische Verlaufskontrolle nach 1 Jahr) zu keinem weiteren Rückfall mehr gekommen (siehe auch den zeitlichen Verlauf der Krankengeschichte in Abb. 1).

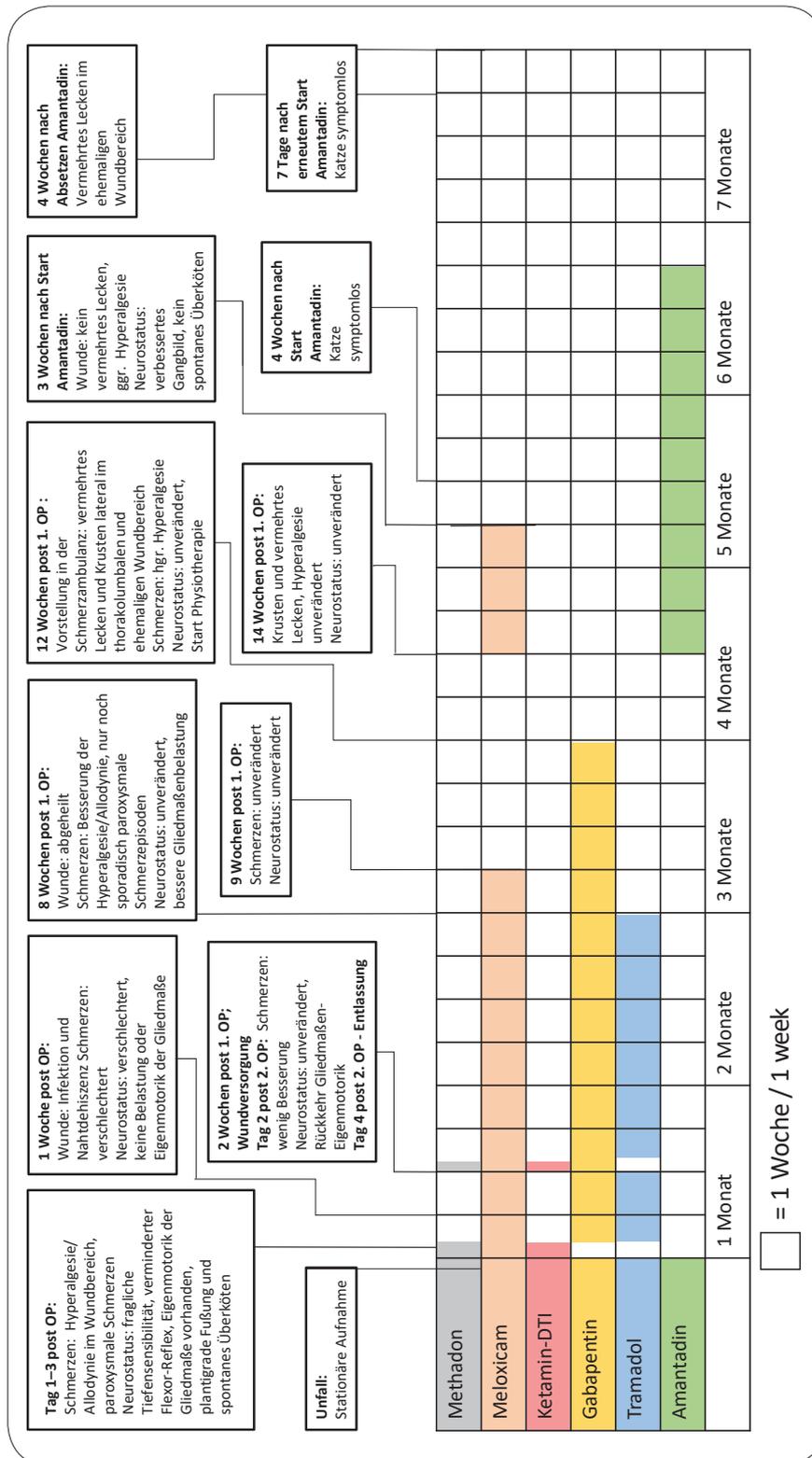


Abb. 1: Zeitlicher Verlauf der Krankengeschichte / Timeline of the course of the disease

Bezugsquellennachweis

Amantadin: Amantadinsulfat 10 mg-Kapseln, magistrale Zubereitung der Anstaltsapothek der Veterinärmedizinischen Universität Wien; Fentanyl: Fentanyl-Janssen 0,5 mg Ampullen, JANSSEN-CILAG Pharma GmbH, Wien, Österreich; Gabapentin: Gabapentin 20 mg-Kapseln, magistrale Zubereitung der Anstaltsapothek der Veterinärmedizinischen Universität Wien; Ketamin: Narketan 10 %, Vetoquinol Austria GmbH, Wien, Österreich; Meloxicam: Metacam®, Boehringer Ingelheim-Vetmedica GmbH, Ingelheim, Deutschland; Methadon: Methadon, Streuli Pharma AG, Uznach, Schweiz; Ropivacain: Ropinest 7,5 mg/ml, Gebro Pharma GmbH, Fieberbrunn, Österreich; Tramadol: Tramadol 5 mg-Kapseln, magistrale Zubereitung der Anstaltsapothek der Veterinärmedizinischen Universität Wien

Diskussion

Die Diagnose neuropathischer Schmerzen bei Katzen stellt aufgrund des Fehlens verbaler Kommunikation immer eine Herausforderung für den Tierarzt dar. Zudem gibt es auch nur wenig Fachliteratur, die bei der Diagnosefindung hilfreich wäre. Berichte über neuropathische Schmerzen bei Hunden beschreiben Allodynie, Hyperalgesie und Parästhesie als klassische Symptome, die sich klinisch mitunter als Selbstverstümmelung (TARVIN u. PRATA, 1980) und/oder paroxysmale Schmerzepisoden (CASHMORE et al., 2009) äußern können. Bei Katzen werden teilweise deutlich subtilere Veränderungen beschrieben: sie putzen sich generell weniger oder aber intensiver in bestimmten Regionen,

was bis zur Automutilation führen kann. Einige Katzen ziehen sich aufgrund der Schmerzen zurück, interagieren weniger mit ihren Besitzern und wehren sich vermehrt gegen Streicheln, Aufgehobenwerden, Blutabnehmen oder Schneiden der Krallen. Bei neuropathischen Schmerzen im Maul ist auch vermehrtes Putzen im Maulbereich oder Zungen-Schlagen bis hin zur Anorexie beschrieben. Manche Katzen zeigen auch ein Zucken der Haut am Rücken oder springen scheinbar ohne Auslöser auf und laufen panisch davon (MATHEWS, 2008; EPSTEIN, 2020).

Allgemein werden neuropathische Schmerzen definiert als Schmerzen, die als direkte Folge einer Schädigung oder Läsion des somatosensorischen Systems auftreten (TREEDE et al., 2008; FINNERUP et al., 2016). Im vorliegenden Fall wurde aufgrund der Verletzungen und der neurologischen Ausfälle der linken Hinterextremität von einer Nervenschädigung des *N. ischiadicus* ausgegangen, was bereits die erste Voraussetzung für neuropathische Schmerzen erfüllt. Im weiteren Verlauf zeigte die Katze Hyperalgesie/Allodynie und Automutilation durch vermehrtes Lecken im Bereich der ehemaligen Hautnekrosen. Es wird vermutet, dass diese Symptome einerseits durch die Schädigung der schmerzhemmenden absteigenden Bahnen vom Gehirn, und andererseits durch Mikroglia (welche verbleibende Neurone aktivieren) hervorgerufen wurden (WATSON u. SANDRONI, 2016). Weiters waren die Chronizität der klinischen Symptome (Dauer > 2 Monate) und das mangelnde Ansprechen auf bestimmte Analgetika wie NSAIDs (non-steroidal anti-inflammatory drugs) oder Opioide weitere Hinweise auf das Vorhandensein neuropathischer Schmerzen.

Bis *dato* gibt es in der Veterinärmedizin keinen Goldstandard zur Therapie neuropathischer Schmerzen, so dass die Therapie häufig auf Versuch und Irrtum beruht. Es hat sich aber gezeigt, dass bei neuropathischen Schmerzpatienten ein multimodaler Therapieansatz, d.h. die Kombination verschiedener Analgetika, die an unterschiedlichen Stellen der Schmerzkaskade ansetzen, sinnvoller und auch effektiver ist als eine Monopräparat-Therapie (WHITE, 2008). Durch die Kombination mehrerer Medikamente tritt meist ein synergistisch schmerzhemmender Effekt auf, so dass die Einzeldosen der unterschiedlichen Wirkstoffe niedriger gehalten werden können und somit auch weniger Nebenwirkungen zu erwarten sind (WHITE, 2008). Zusätzlich ist bei der Therapie neuropathischer Schmerzen zu beachten, dass viele der unten besprochenen Medikamente nicht zur Behandlung von Katzen zugelassen sind, so dass die meisten Medikamente nur als „off-label“-Anwendung im Rahmen der Umwidnungskaskade eingesetzt werden können. Die Katze im vorliegenden Fallbericht wurde zunächst auf eine multimodale Schmerztherapie mit Meloxicam, Methadon/Tramadol und Gabapentin gesetzt.

Meloxicam, ein NSAID, wird in der Veterinärmedizin sehr verbreitet als Analgetikum eingesetzt. Meloxicam

bindet an Cyclooxygenase (COX)-1 und COX-2 Rezeptoren. Somit hat es durch die Blockade der Prostaglandinproduktion zentral und peripher entzündungshemmende Eigenschaften (GOICH et al., 2019). Zusätzlich blockiert es im Rückenmark die Aktivierung von Glutamat- und Substanz-P-Rezeptoren, was zu einer Verminderung von Hyperästhesie/Hyperalgesie führen kann (MATHEWS, 2008). Da die eigentliche Ursache für neuropathische Schmerzen meist keine rein entzündliche ist, wirken NSAIDs teilweise nur unzureichend (EPSTEIN, 2020). Da aber bei einigen neuropathischen Schmerz-Syndromen entzündliche Komponenten am Schmerzgeschehen mit beteiligt sind („mixed pain“), werden NSAIDs trotzdem oft erfolgreich als Teil einer multimodalen Schmerztherapie bei neuropathischen Schmerzen eingesetzt (GRUBB, 2010).

Opioide zählen zu den Eckpfeilern einer effektiven Schmerztherapie und sind auch in der Tiermedizin die im Moment stärksten zur Verfügung stehenden Analgetika. Methadon und Tramadol gehören zur Gruppe der Opioidanalgetika und bewirken über die Aktivierung von μ -Opioidrezeptoren eine moderate bis starke Analgesie (AMMER u. POTSCHKA, 2016). Methadon ist zusätzlich auch ein NMDA-Rezeptorantagonist, weswegen es in der Humanmedizin häufig bei neuropathischen Schmerzen eingesetzt wird (MALCHOW u. BLACK, 2008). Tramadol hingegen ist ein schwaches Opioid, hemmt aber auch die Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin im ZNS und wird in der Humanmedizin für moderate Schmerzen unterschiedlichen Ursprungs verwendet (MATHEWS, 2008; GRUBB, 2010; EPSTEIN, 2020).

Obwohl Opioide seit Jahrhunderten effektiv in der akuten perioperativen Schmerztherapie eingesetzt werden, ist ihre Rolle bei der Behandlung von Menschen mit neuropathischen Schmerzen recht umstritten und ihr Einsatz wird kontrovers diskutiert (MCNICOL et al., 2013). Auch in der Tiermedizin sind ihre Wirkung und Anwendung bei neuropathischen Schmerzen recht umstritten (MATHEWS, 2008; EPSTEIN, 2020), tendenziell wirken sie aber besser bei neuropathischen Schmerzen, deren Ursache im peripheren Nervensystem liegt, als bei Schmerzen, deren Ursache im zentralen Nervensystem liegt (MATHEWS, 2008). Die Katze im vorliegenden Fallbericht wurde von Methadon auf Tramadol umgestellt, da Tramadol das einzige Opioid ist, das dem Patientenbesitzer mit nach Hause gegeben werden darf und oral bei der Katze angewendet werden kann. Somit konnte eine längerfristige intravenöse Medikamentengabe vermieden und die Katze in häusliche Pflege entlassen werden.

Gabapentin ist *per se* kein Analgetikum, sondern zählt zu den Antiepileptika. Es bindet an alpha-2-delta-Untereinheiten von spannungsabhängigen Calciumkanälen und verhindert die Ausschüttung von exzitatorischen Neurotransmittern. Es hat bei Katzen sowohl oral als auch intravenös eine gute Bioverfügbarkeit und obwohl

es noch keine klinischen Studien über den Einsatz von Gabapentin bei akuten oder chronischen neuropathischen Schmerzen bei Katzen gibt, lassen verschiedene Fallberichte darauf schließen, dass es einen guten analgetischen Effekt bei dieser Art von Schmerzen erzielen kann (GRUBB, 2010; EPSTEIN, 2020). Im vorliegenden Fall brachte dieses multimodale medikamentöse Schmerzmanagement mit einem Opioid (Methadon oder Tramadol), Meloxicam und Gabapentin auch zweieinhalb Monate nach der Operation leider nur wenig Fortschritt, und die Klinik der Katze verbesserte sich nur minimal. Die unzureichende analgetische Wirkung von Gabapentin im vorliegenden Fall könnte darauf zurückzuführen sein, dass für diese Katze keine optimale Dosierung gefunden wurde. Womöglich hätte die Dosierung höher, oder aber auch das Intervall kürzer gewählt werden müssen. In der Literatur ist bekannt, dass es sich mitunter schwierig gestalten kann, die richtige Dosierung und das passende Dosisintervall für Gabapentin zu finden. Es wird empfohlen, bei Katzen mit 3–5 mg/kg Gabapentin p.o. zwei bis drei Mal täglich zu beginnen (MATHEWS, 2008; GRUBB, 2010; EPSTEIN, 2020). Sollte die analgetische Wirkung auch bei 5 mg/kg drei Mal täglich nicht ausreichend sein, so kann die Dosierung schrittweise auf bis zu 50 mg/kg erhöht werden (O'CONNOR u. DWORKIN, 2009). Sollten Nebenwirkungen auftreten oder auch mit der hohen Dosierung nicht die gewünschten Effekte eintreten, so ist zu beachten, dass Gabapentin nicht einfach abgesetzt werden darf. Es sollte über mindestens 10 Tage ausgeschlichen werden, um die Gefahr einer „rebound“ Hyperalgesie zu vermeiden (GRUBB, 2010).

Aufgrund der unzureichenden analgetischen Wirkung der oben genannten multimodalen Schmerztherapie wurde zur Therapie der neuropathischen Schmerzkomponente ein neuer Ansatz gewählt; die Katze erhielt neben Meloxicam (0,025 mg/einmal täglich *per os*) zur Behandlung der entzündlich bedingten Schmerzkomponente und einmal täglich *per os* Amantadin (3 mg/kg) zur Therapie der neuropathischen Schmerzkomponente.

Amantadin verhindert als ein NMDA-Rezeptor Antagonist das Binden exzitatorischer Neurotransmitter an den postsynaptischen NMDA-Rezeptoren und kann somit Schmerzen, die durch zentrale Sensibilisierung bedingt sind, lindern. Somit ist die Wirkung von Amantadin ähnlich der Wirkungsweise von Ketamin, von dem bekannt ist, dass es bei der Behandlung von akuten neuropathischen Schmerzen sehr wirksam ist (GRUBB, 2010). Die Dosierung, sowohl für Hunde als auch Katzen, beträgt 3 bis 5 mg/kg p.o. einmal oder zweimal täglich (DÖRFELT et al., 2015). Daten aus durchgeführten pharmakokinetischen Studien zeigen allerdings, dass eine zweimal tägliche Dosierung wahrscheinlich wirksamer ist (BLEIDNER et al., 1965; SIAO et al., 2011). In der Tiermedizin bzw. bei Katzen gibt es bis *dato* keine klinischen Studien über den Einsatz von Amantadin bei akuten oder chronischen

neuropathischen Schmerzen. Studien in der Humanmedizin haben allerdings gezeigt, dass NMDA-Rezeptorantagonisten bei chronischen Schmerzen gute analgetische Effekte aufweisen (ROBINSON u. ZHUO, 2002; WILLIS, 2002; LAGRAIZE et al., 2010). Auch konnte gezeigt werden, dass die Anwendung von Amantadin die Wirkung von NSAIDs, Gabapentin und/oder Opioiden verstärken kann (PUD et al., 1998; TAIRA, 1998; BLANPIED et al., 2005). LASCELLES et al. (2008) publizierten eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie zur Anwendung von Amantadin bei Hunden mit osteoarthritischen Schmerzen; hierbei erzielte Amantadin in Kombination mit Meloxicam einen deutlich positiveren Effekt als die alleinige Anwendung von Meloxicam. Auch eine Studie zur Anwendung von Amantadin bei Katzen mit osteoarthritischen Schmerzen zeigte eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität und Mobilität auf (SHIPLEY et al., 2020). Nur ein einziger Fallbericht beschreibt die Verwendung von Amantadin speziell bei neuropathischen Schmerzen bei Hunden. Hier zeigte Amantadin in Kombination mit Meloxicam einen guten analgetischen Effekt (MADDEN et al., 2014). Bis *dato* gibt es weder für Hunde noch für Katzen Daten zu unerwünschten Nebenwirkungen oder negativen Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten (KUKANICH, 2013). Es hat sich gezeigt, dass Amantadin vor allem dann wirkt, wenn eine Chronifizierung, d.h. zentrale Sensibilisierung stattgefunden hat. Der Übergang von akuten in chronische neuropathische Schmerzen ist in der Regel fließend.

Zur zentralen Sensibilisierung kommt es, wenn dauerhaft vermehrt schmerzhafte Reize aus der Peripherie im Rückenmark ankommen und vermehrt Neurotransmitter wie Glutamat oder Substanz-P freigesetzt werden (SANDKÜHLER, 2005; JI et al., 2018). Da diese Neurotransmitter an postsynaptische NMDA-Rezeptoren binden, kommt es in weiterer Folge zu einer erhöhten Aktivität dieser Rezeptoren, was (neben Ausfällen der schmerzhemmenden Bahnen) als einer der Hauptgründe für die Entstehung zentraler Sensibilisierung und die damit einhergehenden chronischen Schmerzen beschrieben wird (WOOLF u. SALTER, 2000; LATREMOLIERE u. WOOLF, 2009). Dieses Phänomen wird auch als synaptische Langzeitpotenzierung bezeichnet und wird daher mit dem sogenannten „Schmerzgedächtnis“ in Verbindung gebracht.

Im vorliegenden Fall muss davon ausgegangen werden, dass es bedingt durch die Wundinfektion und die Schädigung des *N. ischiadicus* zu einer zentralen Sensibilisierung gekommen ist, und die Katze deshalb auch nach dem Verheilen der Wunden weiterhin typische Symptome für neuropathische Schmerzen, wie die Hyperalgesie im ehemaligen Wundbereich, und vermehrtes Leckbedürfnis, verspürte. Durch das massive Trauma und die anhaltenden Wundheilungsstörungen ist es im Rückenmark zu einer vermehrten und lang andauernden Ausschüttung von Neurotransmittern gekommen, was die Reizleitung auf Dauer erleichtert

hat und eine Überempfindlichkeit zur Folge hatte. Um die zentrale Sensibilisierungskomponente chronischer Schmerzen effektiv zu verringern, muss davon ausgegangen werden, dass die Therapie eine Langzeittherapie ist. Laut LASCELLES et al. (2008) beträgt die derzeit empfohlene Behandlungsdauer mindestens 21 Tage. Amantadin wurde dieser Katze im ersten Zyklus für insgesamt sieben Wochen gegeben, wobei sie bereits nach vier Wochen symptomlos war, d.h. es wurden kein Lecken im ehemaligen Wundbereich oder Hinweise einer Hyperalgesie/Allodynie beobachtet. Trotzdem kam es ca. vier Wochen nach dem Absetzen erneut zum vermehrten Lecken an der Stelle, an der die Katze auch zuvor schon Hyperalgesie/Allodynie gezeigt hatte. Dies kann damit zusammenhängen, dass das Schmerzgedächtnis noch nicht vollständig gelöscht worden war. Dafür spricht auch, dass sich nach dem erneuten Beginn der Amantadin-Therapie die klinische Symptomatik bereits zwei Tage später deutlich verbesserte und auch nach erneutem Absetzen des Amantadin nicht mehr auftrat.

Es muss auch davon ausgegangen werden, dass sich neben der Umstellung der Schmerzmedikation das physiotherapeutische Propriozeptionstraining positiv auf das Gangbild der Katze ausgewirkt hat. Aus der Humanmedizin ist bekannt, dass propriozeptives Training bei ca. 52 % der Patienten zu Verbesserungen der somatosensorischen und sensomotorischen Funktion führt (AMAN et al., 2015).

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

Fazit für die Praxis

Neuropathische Schmerzen sind vor allem bei der Katze schwierig zu diagnostizieren und zu behandeln. Die Anwendung von Amantadin als Teil einer multimodalen Schmerztherapie zur Behandlung neuropathischer Schmerzen bei der Katze war bis dato noch nicht beschrieben. Im beschriebenen Fall konnte es aber die Symptomatik und die Lebensqualität der Katze deutlich verbessern.

Literatur

- AMAN, J.E., ELANGOVA, N., YEH, I.-L., KONCZAK, J. (2015): The effectiveness of proprioceptive training for improving motor function: A systematic review. *Front Hum Neurosci* **8**, 1075. doi: 10.3389/fnhum.2014.01075
- AMMER, H., POTSCHKA, H. (2016): 4 Pharmakologie des zentralen Nervensystems (ZNS). 4.3. Analgetika. In: LÖSCHER, W., RICHTER, A. (Hrsg.): *Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Tiermedizin*. 4. Aufl., Enke-Verlag, Stuttgart, 143–167.
- BLANPIED, T.A., CLARKE, R.J., JOHNSON, J.W. (2005): Amantadine inhibits NMDA receptors by accelerating channel closure during channel block. *J Neurosci* **25**, 3312–3322. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4262-04.2005
- BLEIDNER, W.E., HARMON, J.B., HEWES, W.E., LYNES, T.E., HERMANN, E.C. (1965): Absorption, distribution and excretion of amantadine hydrochloride. *J Pharmacol Exp Ther* **150**, 484–490.
- CASHMORE, R.G., HARCOURT-BROWN, T.R., FREEMAN, P.M., JEFFERY, N.D., GRANGER, N. (2009): Clinical diagnosis and treatment of suspected neuropathic pain in three dogs. *Aust Vet J* **87**, 45–50. doi: 10.1111/j.1751-0813.2008.00379.x
- DÖRFELT, R., ABBREDERIS, N., HIRSCHBERGER, J. (2015): Dosierungsvorschläge für Arzneimittel bei Hund und Katze. 6. Aufl., Schattauer, Stuttgart, 312.
- EPSTEIN, M.E. (2020): Feline Neuropathic Pain. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* **50**, 789–809. doi: 10.1016/j.cvsma.2020.02.004
- FINNERUP, N.B., HAROUTOUNIAN, S., KAMERMAN, P., BARON, R., BENNETT, D.L.H., BOUHASSIRA, D., CRUCCU, G., FREEMAN, R., HANSSON, P., NURMIKKO, T., RAJA, S.N., RICE, A.S.C., SERRA, J., SMITH, B.H., TREEDE, R.D., JENSEN, T.S. (2016): Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. *Pain* **157**, 1599–1606. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000492
- GOICH, M., BASCUNAN, A., FAUNDEZ, P., VALDES, A. (2019): Multimodal analgesia for treatment of allodynia and hyperalgesia after major trauma in a cat. *JFMS Open Rep* **5**, 2055116919855809. doi: 10.1177/2055116919855809
- GRUBB, T. (2010): Chronic neuropathic pain in veterinary patients. *Top Companion Anim Med* **25**, 45–52. doi: 10.1053/j.tcam.2009.10.007
- HATCH, M.N., CUSHING, T.R., CARLSON, G.D., CHANG, E.Y. (2018): Neuropathic pain and SCI: Identification and treatment strategies in the 21st century. *J Neurol Sci* **384**, 75–83. doi: 10.1016/j.jns.2017.11.018
- JI, R., NACKLEY, A., HUH, Y., TERRANDO, N., MAIXNER, W. (2018): Neuroinflammation and central sensitization in chronic and widespread pain. *Anesthesiology* **129**, 343–366. doi: 10.1097/ALN.0000000000002130
- KERSCHNER, D. (2021): Neuropathischer Schmerz bei der Katze – eine Literaturübersicht und Fallbericht. Diplomarbeit, Veterinärmedizinische Universität Wien.
- KUKANICH, B. (2013): Outpatient oral analgesics in dogs and cats beyond nonsteroidal antiinflammatory drugs: an evidence-based

- approach. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* **43**, 1109–1125. doi: 10.1016/j.cvsm.2013.04.007
- LAGRAIZE, S.C., GUO, W., YANG, K., WEI, F., REN, K., DUBNER, R. (2010): Spinal cord mechanisms mediating behavioral hyperalgesia induced by neurokinin-1 tachykinin receptor activation in the rostral ventromedial medulla. *Neuroscience* **171**, 1341–1356. doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.09.040
- LASCELLES, B.D.X., GAYNOR, J.S., SMITH, E.S., ROE, S.C., MARCELLIN-LITTLE, D.J., DAVIDSON, G., BOLAND, E., CARR, J. (2008): Amantadine in a multimodal analgesic regimen for alleviation of refractory osteoarthritis pain in dogs. *J Vet Intern Med* **22**, 53–59. doi: 10.1111/j.1939-1676.2007.0014.x
- LATREMOLIERE, A., WOOLF, C.J. (2009): Central Sensitization: A Generator of Pain Hypersensitivity by Central Neural Plasticity. *J Pain* **10**, 895–926. doi: 10.1016/j.jpain.2009.06.012
- MADDEN, M., GURNEY, M., BRIGHT, S. (2014): Amantadine, an N-methyl-d-aspartate antagonist, for treatment of chronic neuropathic pain in a dog. *Vet Anaesth Analg* **41**, 440–441. doi: 10.1111/vaa.12141
- MALCHOW, R.J., BLACK, I.H. (2008): The evolution of pain management in the critically ill trauma patient: emerging concepts from the global war on terrorism. *Crit Care Med* **36** (Suppl), S346–S357. doi: 10.1097/CCM.0b013e31817e2fc9
- MATHEWS, K. (2008): Neuropathic Pain in Dogs and Cats: if only they could tell us if they hurt. *Vet Clin Small Anim* **38**, 1365–1414. doi: 10.1016/j.cvsm.2008.09.001
- MCNICOL, E.D., MIDBARI, A., EISENBERG, E. (2013): Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* **29**: CD006146. doi: 10.1002/14651858.CD006146.pub2
- MUIR, W.W. 3rd, WIESE, A.J., WITTUM, T.E. (2004): Prevalence and characteristics of pain in dogs and cats examined as outpatients at a veterinary teaching hospital. *J Am Vet Med Assoc* **224**, 1459–1463. doi: 10.2460/javma.2004.224.1459
- O'CONNOR, A.B., DWORKIN, R.H. (2009): Treatment of neuropathic pain: an overview of recent guidelines. *Am J Med* **122** (Suppl), S22–S32. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.04.007
- PUD, D., EISENBERG, E., SPITZER, A., ADLER, R., FRIED, G., YARNITSKY, D. (1998): The NMDA receptor antagonist amantadine reduces surgical neuropathic pain in cancer patients: A double blind, randomized, placebo controlled trial. *Pain* **75**, 349–354. doi: 10.1016/s0304-3959(98)00014-1
- ROBINSON, D.A., ZHUO, M. (2002): Glutamatergic synapses serve as potential targets for controlling persistent pain. *Curr Anaesth Crit Care* **13**, 321–327. doi: 10.1054/cacc.2003.0430
- SANDKÜHLER, J. (2005): Neurobiologische Grundlagen des Schmerzgedächtnisses. *Psychoneuro* **31**, 77–80.
- SCHLERETH, T. et al. (2019): Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen. S2k-Leitlinie. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien; letzter Zugriff: 29.11.2020.
- SHIPLEY, H., FLYNN, K., TUCKER, L., WENDT-HORNICKLE, E., BALDO, C., ALMEIDA, D., ALLWEILER, S., GUEDES, A. (2020): Owner evaluation of quality of life and mobility in osteoarthritic cats treated with amantadine or placebo. *J Feline Med Surg* **23**, 568–574. doi: 10.1177/1098612X20967639
- SIAO, K.T., PYPENDOP, B.H., STANLEY, S.D., ILKIW, J.E. (2011): Pharmacokinetics of amantadine in cats. *J Vet Pharmacol Ther* **34**, 599–604. doi: 10.1111/j.1365-2885.2011.01278.x
- TAIRA, T. (1998): Comments on Eisenberg and Pud, PAIN 74 (1998) 337–339. *Pain* **78**, 221.
- TARVIN, G., PRATA, R.G. (1980): Lumbosacral stenosis in dogs. *J Am Vet Med Assoc* **177**, 154–159.
- TREDE, R.D., JENSEN, T.S., CAMPBELL, J.N., CRUCCU, G., DOSTROVSKY, J.O., GRIFFIN, J.W., HANSSON, P., HUGHES, R., NURMIKKO, T., SERRA, J. (2008): Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* **70**, 1630–1635. doi: 10.1212/01.wnl.0000282763.29778.59
- WATSON, J., SANDRONI, P. (2016): Central neuropathic pain syndromes. *Mayo Clin Proc* **91**, 372–385. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.01.017
- WHITE, P.F. (2008): Multimodal analgesia: its role in preventing post-operative pain. *Curr Opin Investig Drug* **9**, 76–82.
- WILLIS, W.D. (2002): Long-term potentiation in spinothalamic neurons. *Brain Res Rev* **40**, 202–214. doi: 10.1016/s0165-0173(02)00202-3
- WOOLF, C.J., SALTER, M.W. (2000): Neuronal Plasticity: increasing the gain in pain. *Science* **288**, 1765–1768. doi: 10.1126/science.288.5472.1765
- ZIEGLGÄNSBERGER, W., LOCHER, H. (2011): Grundlagen und klinische Bedeutung. In: LOCHER, H., CASSER, H.-R., STROHMAIER, M., GRIFKTA, J. (Hrsg.): *Spezielle Schmerztherapie der Halte- und Bewegungsorgane*. 1. Aufl., Thieme Verlag, Stuttgart, 31–39.