



Impressionen der 3. Interdisziplinären TIZ-BIFO Tagung – Schmerzforschung: Tiermodelle und Tierschutz

München, Kardinal Wendel Haus, 10.-12. März 2004

Die 3. Interdisziplinäre TIZ-BIFO Tagung stand ganz im Zeichen des „Schmerzes“ und seiner Erforschung an Mensch und Tier. Über 150 Teilnehmer aus Industrie, Forschung und Tierschutz nutzten die Gelegenheit, um sich über neue Konzepte und Methoden in der experimentellen Schmerzforschung zu informieren und auszutauschen. 3 Schwerpunktthemen bildeten den Rahmen dieser Schmerztagung: „Schmerz als Krankheit, Schmerztherapie und Schmerzforschung“, „Methoden der Schmerzforschung“, „Schmerzempfindung, Schmerzernennung, Aspekte der Human- und Tier-Ethik sowie Tierschutz“. In der Folge werden einige Eindrücke dieser Tagung beschrieben. Ein Tagungsband mit allen Beiträgen ist vorgesehen.

Schmerzforschung am Menschen hat den Vorteil, dass das Problem der Übertragbarkeit der Versuchsergebnisse nicht besteht. Weitere Vorteile sieht **Hermann O. Handwerker** (Universität D-Erlangen-Nürnberg) darin, dass die Probanden aktiv mithelfen können und sich dem Versuch freiwillig unterziehen. Natürlich können nur Techniken eingesetzt werden, die mit Sicherheit nicht zu schwerwiegenden oder gar dauerhaften Schädigungen führen. Um schmerzvermittelnde Nervenfasern zu untersuchen, können mithilfe der Mikroneurographie Nerven-signale einzelner Fasern aus den Nerven des Menschen abgeleitet werden. Für diese Methode spricht, dass mit dem Probanden kommuniziert werden kann und dessen Empfindungen direkt mit Nervenimpulsen vergleichbar sind. Nachteilig wirkt sich aus, dass es sich um ein invasives Verfahren handelt, das hohe Anforderungen an den Probanden stellt, auf wenige Nerven beschränkt ist und

quantitative Daten schwer zu erhalten sind. Handwerker sieht die Mikroneurographie als Ergänzungs- und nicht als Ersatzmethode zu Tierversuchen. Mithilfe dieser Methode ist es den Forschern gelungen, Nervenfasern zu charakterisieren, die für den Juckreiz verantwortlich sind. Weitere Methoden zur Untersuchung von zentralnervösen Mechanismen des Schmerzes sind: Positronen Emissions Tomographie (PET), Magnetencephalographie (MEG) und die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRI); dabei handelt es sich um nicht invasive Methoden. Einen so genannten Goldstandard gibt es nicht. Die verschiedenen Methoden müssen gegeneinander abgewogen werden. Ein gänzlicher Verzicht auf Tierversuche ist gemäss Handwerker nicht möglich, hingegen könne die Anzahl der Tiere reduziert werden.

Für eine ausreichende Schmerzlinde rung beim Patienten ist die Auswahl des Analgetikums entscheidend. Diese wird durch Art und Grad der Schmerzen bestimmt. Welche Schmerzmittel eingesetzt werden und wie deren Nebenwirkungen aussehen, erläuterte **Eckhard Beubler** (Universität A-Graz) in seinem Beitrag „Pharmaka zur Schmerzbehandlung bei Mensch und Tier“. In der Schmerztherapie werden Medikamente aus den Gruppen der „Nicht-Opiate“, „Mittelstarken Opiate“ und der „Starken Opiate“ eingesetzt. Ein Sonderfall bildet das Ketamin, ein starkes Analgetikum, das vorwiegend in der Tiermedizin eingesetzt wird. Zu den Nicht-Opiaten zählen bspw. Paracetamol, Aspirin, Metamizol, bei Tieren zusätzlich Phenacetin und Phenazon. Die Nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) der Gruppe der „Nicht-Opiate“, die bei muskulären und

schwellungsbedingten Schmerzen angewandt werden, können schwere Nebenwirkungen zur Folge haben, wie Niereninsuffizienz, Asthma und Schädigung der Magen- und Darmschleimhaut. Aus diesem Grund werden heute vermehrt so genannt selektive COX-2-Hemmer eingesetzt, die die Rate an gefährlichen Magen- und Darm-Nebenwirkungen von cortisonfreien Antirheumatika deutlich senken. Wenn mit Nicht-Opioiden oder schwachen Opioiden keine Schmerzfreiheit erreicht werden kann, sollten, so Beubler, auch bei Nicht-Tumor Schmerzen Morphin oder morphinartige Analgetika verwendet werden. Tiere reagieren auf die Gabe von Morphin unterschiedlich. Allgemein führt die Anwendung von Morphin bei Tieren zu einer Vagusstimulierung und Sympatikushemmung. Bei Hund und Katze tritt Speichelfluss auf, Kot wird abgesetzt, und es kann eine Bronchokonstriktion auftreten. Bei Schwein, Pferd und Katze sind paradoxe Erregungserscheinungen beobachtbar. Die Verabreichung von 28 µmol/kg Morphin bei der Maus führt zum so genannten „Straub-Phänomen“. Weitere Nebenwirkungen bei Tieren sind Erbrechen, Blutdruckabfall, Bradykardie, Atemdepression u.a. Xylazin, ein sedativ und stark analgetisch wirkendes Mittel wird nur bei Tieren eingesetzt. Ausnahme bilden Schweine, bei denen das Medikament erst in toxischen Dosen wirksam ist. Nebenwirkungen sind die geringe therapeutische Breite, bei Hunden und Katzen kann es zu Durchfall und Erbrechen kommen.

Nach Abschluss der Referate wurde in einem Expertengespräch über künftige Ansätze in der experimentellen Schmerzforschung diskutiert. Es ist ein Anliegen



der Pharmaindustrie, spezifischere Schmerzmittel zu entwickeln, die Schmerzen gezielt ausschalten, also so genannt „target“-bezogene Forschung zu betreiben. Es ist heute noch nicht möglich, alle Patienten, die an Kopfschmerzen leiden, mit den Medikamenten der neuen Generation schmerzfrei zu halten. Die genetischen Mechanismen, die zu Schmerzen führen, müssen untersucht werden. Die Therapie der Zukunft ist eine Therapie, die auf das Individuum zugeschnitten ist. Ein weiterer Schwerpunkt der Diskussion lag bei den *in vitro* Methoden und der Frage, warum nicht vermehrt *in vitro* Methoden entwickelt werden. Hier stellt sich für den Forscher das Problem, dass die Entwicklung einer *in vitro* Methode viel Zeit in Anspruch nimmt und während der Entwicklung keine Forschungsgelder eingehen. Es gibt aber auch viele Forscher, die an Traditionen festhalten, bspw. an neurophysiologischen Untersuchungen an Katzen, auch wenn andere Methoden zur Verfügung stehen. Diese Traditionen seien nur schwer zu durchbrechen. Wie weiter in der Schmerzforschung? Um im Bereich der Schmerzforschung bessere Medikamente entwickeln zu können, müsse ein besseres Verständnis über die jeweiligen Krankheiten vorliegen, was vermehrte Grundlagenforschung bedeutet. Zudem wurde betont, dass bei der Schmerzbehandlung ein Zusammenspiel von medikamentöser und nicht-medikamentöser Therapie wünschbar ist.

Mit der philosophischen Frage „Können Tiere im gleichen Ausmass wie der Mensch Schmerzen empfinden und leiden?“ eröffnete **Sabine Kästner** (Universität CH-Zürich) ihren Beitrag über Schmerzempfindung und Schmerzerkennung bei Tieren. Die wissenschaftliche Antwort müsse lauten: „Wir wissen es nicht“, so Kästner. Einen entscheidenden Satz hat die ISAP® (*International Association for the Study of Pain*) ihrer Definition für Schmerz hinzugefügt: „Die Unfähigkeit zu kommunizieren, negiert in keinem Fall die Möglichkeit, dass ein Individuum Schmerzen erfährt und eine angepasste Schmerzbehandlung benötigt.“ Auf sensorischer Ebene müssen Mensch und Säugetiere als gleich betrachtet werden. Es ist vor allem die psychologische Ebene des Schmerzes,

die dem Tier oft abgesprochen wird. Es können nur Folgerungen aus indirekten Messungen oder Beobachtungen, wie hormonellen und metabolischen Veränderungen oder dem Verhalten der Tiere abgeleitet werden. Zu den physiologisch-biochemischen Parametern der Schmerzerfassung gehören in etwa die Katecholamine, Hormone (ACTH, Cortisol, Vasopressin), Endorphine, die Atemfrequenz, Pupillenweite u.a.. Diese Parameter sind jedoch auch als Zeichen von Stress wertbar, was eine Unterscheidung zwischen Schmerz und Stress beim Tier erschwert. Weitere wichtige Hinweise auf Schmerzempfindung sind im Verhalten der Tiere zu finden. Dieses ist aber nicht auf alle Tierarten uniform übertragbar, sondern hängt von Spezies, Rasse, Alter, Geschlecht usw. ab. Auch zwischen verschiedenen Individuen bestehen Unterschiede. Verschiedene Verhaltensweisen bei Hund, Katze, Wiederkäuer und Pferden bei Auftreten von Schmerzen wurden von der Referentin genannt. Schmerzen wirken sich bspw. bei Katzen viel früher auf deren Appetit aus als dies bei Hunden der Fall ist. Zudem neigen Katzen selten zur Vokalisation, so auch die Wiederkäuer. Die Ausnahme bilden die Ziegen, die sich sehr lautstark bemerkbar machen. Zur Schmerzbewertung bei Tieren stellte Kästner verschiedene Schmerzsysteme vor, skalierte (0: keine Schmerzen bis 4: sehr starke Schmerzen) und multifaktorielle (eingeteilt in verschiedene Kategorien, deren Beschreibung und dem Punktesystem) Schmerzsysteme, wobei sie den letztgenannten den Vorzug gibt. Kästner erachtet die Schmerzbeobachtung als sehr wichtig, weist aber darauf hin, dass die Schmerzsysteme der Spezies angepasst werden müssen. In der anschließenden Diskussion wurde betont, dass das Schmerzverhalten über eine gewisse Zeit und in regelmässigen Abständen erfasst werden muss, damit eine Verhaltensänderung erkannt werden kann.

Pathologischen Schmerzmechanismen und der Chronifizierung vorbeugen, dies sei das Ziel eines praktischen Schmerzmanagements, so **Julia Henke** von der Technischen Universität D-München. Es sind verschiedene Gründe, die eine Schmerzbehandlung bedingen: ethische und rechtliche Gründe, aber auch das

einfachere Handling von schmerzfreien Tieren. Zudem werden viele Parameter durch Schmerzen beeinflusst und können so Versuchsergebnisse verfälschen. Als ersten Schritt eines effektiven Schmerzmanagements nannte Henke die Vermeidung von Angst und Stress durch präoperative Konditionierung und fachgerechtes Handling. Auf diese Weise könne die Schmerzschwelle angehoben werden. Um Schmerzen zu bekämpfen, können prinzipiell nicht-pharmakologische (Stressvermeidung durch ein angenehmes soziales Umfeld und menschlichen Kontakt, Wärme, Bandagen, Physikalische Therapie u.a.) und pharmakologische Methoden eingesetzt werden. Als sogenannte Analgetika stehen Substanzen aus drei Medikamentengruppen zur Verfügung: Opioide, Antipyretika und sog. NSAIDs (*non-steroidal anti-inflammatory drugs*). Die Charakteristika eines idealen Analgetikums sind: zuverlässige Analgesie, wenig Nebenwirkungen, gute Akzeptanz, parenterale (initial) und orale (fortführend) Applikation möglich, lange Wirkdauer (wegen Stressvermeidung), keine Interferenz mit Anästhesie, wenig Interferenz mit dem Versuchsziel. In einer experimentellen Einheit ist es für die Routinemedikation ausreichend, einen Vertreter aus jeder Substanzgruppe vorrätig zu haben. Die folgenden Substanzen haben den Vorteil, dass sie bei nahezu jeder Tierspezies mit geringsten Nebenwirkungen verwendet werden können: Buprenorphin (nicht für Hamster und Gerbils, lange Anflutungszeit), Butorphanol, Metamizol (kurze Wirkdauer, sehr geringe Toxizität, i.v.: körperwarm und langsam injizieren wegen Gefahr eines anaphylaktischen Schocks, besonders bei Katzen), Meloxicam (Dosisreduktion nach 1-2 Tagen auf die Hälfte, kann problemlos verdünnt werden), Carprofen. Wichtig ist, dass mit der medikamentösen Therapie so früh wie möglich (ev. präemptiv) und in ausreichend hoher Dosis begonnen wird. Sie sollte auf jeden Fall über die ersten 24 Stunden *p.op.* fortgeführt werden. Therapieunterbrüche seien zu vermeiden. Falls Unklarheit besteht, ob die Tiere Schmerzen haben, empfiehlt es sich, eine Testdosis zu verabreichen und die Antwort auf die Schmerzmittelgabe zu beobachten. Eine

Vielzahl experimenteller Standardsituationen und die entsprechend nötige analgetische Versorgung ist dem Band „Schmerztherapie bei Versuchstieren“ der Reihe Gelbe Hefte der GV-SOLAS (2002) zu entnehmen.

Versuchstiere sind vielfachen Belastungen ausgesetzt. Gemäss **Günther Bernatzky** (Universität A-Salzburg) entstehen diese nicht nur bei der Durchführung von Tierversuchen mit schmerzhaften Eingriffen, sondern auch beim Transport, dem Handling und in der Tierhaltung. Als Beispiel sei die Belastung durch Lärm zu nennen, die bei Versuchstieren Stress auslöst, was sich an erhöhten Spiegeln von ACTH und Corticosteroiden ablesen lässt. Dies führt dazu, dass die Wundheilung nach Operationen gehemmt wird und verstärkte Schmerzen auftreten. Verschiedene Methoden stehen zur Erfassung von Belastungen zur Verfügung. Den nicht-medikamentösen Therapiemethoden, wie Physikalische Therapie, Laser- und Magnetfeldtherapie, Farb- und Musiktherapie, wird noch zu wenig Beachtung geschenkt. Werden Ratten bspw. gekitzelt, können Lautäusserungen im Bereich 50 kHz gemessen werden, was die Forscher als Ausdruck positiver Gefühle werten, wohingegen mit Lautäusserungen im Bereich 20 kHz negative Gefühle assoziiert werden. Diese Erkenntnisse können möglicherweise als Marker für positive Kontakte bei Ratten eingesetzt werden. Einige Forscher sind der Frage nachgegangen, welche (neuro) physiologischen Auswirkungen Musik bei Tieren hat. Die Ergebnisse fielen je nach Tierart unterschiedlich aus. Die Berieselung von Rhesus Affen mit 100 dB führte zu einer Erhöhung des

Cortisolspiegels und nach 9 Monaten zu einem erhöhten Blutdruck. Hingegen konnten keine signifikanten Effekte von Musik auf die Milchleistung von Kühen nachgewiesen werden. Bei sozial gehaltenen Hühnern wurden nach Berieselung mit Musik reduzierte neurochemische Parameter wie Dopac, Norepinephrin u.a. nachgewiesen. Weitere Untersuchungen sollen die Effekte von Lautstärke, Art der Musik, Dauer der Berieselung auf Tiere klären. Gerade bei chronischen Schmerzen sei die Anwendung nicht-medikamentöser Therapien wichtig, so Bernatzky.

In seinem Beitrag über Schmerzforschung unter dem Aspekt des Tiereschutzes wies **Kay Brune** (Universität D-Erlangen-Nürnberg) gleich zu Beginn darauf hin, dass Schmerzforschung nur am kompletten Organismus möglich sei und bekräftigte diese Aussage mit dem etwas saloppen Spruch: „*without brain, no pain*“. Im Gegensatz zu früher machen es heute Techniken wie die Kernspintomographie möglich, quantifizierbare, nozizeptive Reize zu applizieren und die Wirkung von Analgetika im Zustand einer oberflächlichen Narkose zu erfassen. Das Fortschreiten einer Tumorprogression, aber auch die Darstellung entzündlicher Prozesse können so sichtbar gemacht werden. Brune vertrat die Meinung, dass quantifizierende Schmerzforschung in Narkose möglich ist. Einen vollständigen Ersatz von Tieren in der Schmerzforschung schliesst Brune klar aus. Er sieht denn auch das *Refinement* in der Schmerzforschung als das aussichtsreichste der 3R an.

Im abschliessenden Podiumsgespräch wurde über die Dimension der Tierver-

suche in der Schmerzforschung gesprochen. Die Podiumsteilnehmer konnten sich nicht auf eine Zahl festlegen. Unter Einbezug der Versuche, die mit Angst und Stress verbunden sind, könne man jedoch von ca. 80% der Versuche ausgehen. Die Zahl hänge jedoch stark von der Definition der Begriffe „Schmerzen“, „Angst“ und „Stress“ sowie vom Forschungsbereich ab. Die Frage, ob Schmerz bei Mensch und Tier vergleichbar sei, wurde aufgrund der ähnlichen Hirnstrukturen bejaht. Beim Tier sei die Schmerzerfahrung jedoch noch ausgeprägter, da dieses keine Möglichkeit hat, abzuschätzen, wie lange die Schmerzen anhalten werden. Da Schmerzen von vielerlei Faktoren abhängen, müsse bei Schmerzversuchen unbedingt ein Schmerztagebuch geführt werden. Problematisch ist, dass Tiere den Schmerz nicht kommunizieren können. Die Forscher müssten sich daher auf das Messbare am Schmerz beschränken. Obwohl im Umgang mit den Versuchstieren in den letzten 20 Jahren Fortschritte erzielt worden sind, werden Wissenschaftler im Bereich der Schmerzforschung noch zu wenig über diese Entwicklungen aufgeklärt. Oft werde an Tierversuchen festgehalten, nur weil diese seit jeher so durchgeführt und auch an junge Wissenschaftler weitergegeben würden. Es würden immer noch Versuche mit ungenügender Schmerzausschaltung durchgeführt, mit dem Argument, eine Änderung des Versuchsvorhabens sei nicht möglich. Trotzdem sei ein langsamer Paradigmenwechsel erkennbar. Ein Wissensaustausch unter den Forschern sei zwingend notwendig.

sus