
**Gesellschaft für
Versuchstierkunde**



Society for Laboratory
Animal Science

GV-SOLAS

**Tierärztliche Vereinigung
für Tierschutz**



TVT

Ausschuss für Anaesthesie, Analgesie und Schmerzprophylaxe

unterstützt
durch den Arbeitskreis 4 in der TVT

Empfehlung Schmerztherapie bei Versuchstieren

Stand: Juni 2010

Empfehlung Schmerztherapie bei Versuchstieren

Die vorliegende Empfehlung wurde verfasst für Antragsteller, Tierschutzbeauftragte und Behörden. Sie soll eine Orientierungshilfe für tierschutzgerechtes Arbeiten sein. Die Methoden zur Schmerzbehandlung entwickeln sich ständig weiter (z.B. neue Analgetika, Applikationswege, -intervalle, Dosierungen). Es liegt in der Verantwortung eines Jeden, sich über den aktuellen Wissensstand und neue Erkenntnisse zur adäquaten Schmerzlinderung bei Versuchstieren zu informieren.

Diese Empfehlung ist eine aktualisierte Version der vom Ausschuss für Anaesthesie, Analgesie und Schmerztherapie der GV-SOLAS in 2002 erstmalig heraus gegebenen Empfehlung.

Die vorliegende Empfehlung wurde überarbeitet im Jahr 2010 vom

Ausschuss für Anaesthesie, Analgesie und Schmerzprophylaxe der GV-SOLAS:

Margarete Arras, Zürich
Kristianna Becker, Heidelberg
Eva Eberspächer, Wien
Jörg Haberstroh, Freiburg
Julia Henke, Biberach
Martin Sager, Düsseldorf

und wird vom Arbeitskreis 4 in der TVT mitgetragen.

1	Schmerzen, Leiden, Schäden	5
2	Schmerzentstehung	6
3	Schmerzerkennung und -quantifizierung	6
4	Warum Schmerzen lindern? (pathophysiologische Aspekte)	8
5	Einfluss von Analgetika auf tierexperimentelle Ergebnisse	10
5.1	Blutparameter	11
5.1.1	Haematologie (Blutzellen)	11
5.1.2	Klinische Chemie (Blutwerte)	12
5.2	Immunologische Fragestellungen	12
5.2.1	Anästhetika und Opiode	12
5.2.2	NSAIDs	14
5.3	Körpergewicht	14
5.4	Verhalten	14
5.5	Wundheilung	15
5.6	Knochenheilung	16
5.7	Darmheilung	16
5.8	Angiogenese/Gefäßproliferation	17
5.9	Besondere experimentelle Fragestellungen	17
5.9.1	Arthritis	17
5.9.2	Endotoxin-Schock/Sepsis	18
5.9.3	Untersuchungen an trächtigen Tieren	18
5.9.4	Ischämie und Reperforationsuntersuchungen	18
5.9.5	Untersuchungen zur Leberfunktion	19
5.9.6	Motilität im Gastrointestinaltrakt	19
5.9.7	Neuropathie	20
5.9.8	Untersuchungen zur Nierenfunktion	20
5.9.9	Peritonitis	20
5.9.10	Viszeraler Schmerz	20
5.9.11	Postoperative Schmerzen	21
5.9.12	Tumorgeschehen	21
6	Verfahren der Schmerzausschaltung im Rahmen operativer Eingriffe	22
6.1	Allgemeinanästhesie	22
6.2	Lokalanalgesie	27
6.3	Systemische Analgetika (zur post-operativen Versorgung)	27
6.4	Zusammenfassung des Wirkungs- und Nebenwirkungsprofils der bekanntesten Substanzen	30
6.5	Hilfsmethoden	31
7	Dosierungstabellen	33
8	Empfehlungen für Analgesieverfahren	37
8.1	Kopf	37
8.2	Bewegungsapparat	39
8.3	Respirationstrakt	42
8.4	Herz-Kreislaufsystem	43

8.5	Verdauungstrakt	46
8.6	Urogenitaltrakt	51
8.7	Haut	54
8.8	Eingriffe im Rahmen von Reproduktionstechniken, genetischen Modifikationen und Zuchten von kleinen Nagetieren	55
9	Schmerzapotheke	57
10	Literatur	59
11	Anhang	70
11.1	Verzeichnis der erwähnten Pharmaka	70
11.2	Verzeichnis der Abkürzungen	74

1 Schmerzen, Leiden, Schäden

Der Gesetzgeber hat durch die Begriffe Schmerzen, Leiden und Schäden die Tierschutzrelevanz im Umgang mit und bei Eingriffen am Tier festgelegt (§1 TSchG; „Niemand darf einem Tier ohne vernünftigen Grund Schmerzen, Leiden oder Schäden zufügen“).

Schmerz

Der Schmerz wird begrifflich von Erfahrungen, die psychosoziale Einflüsse auf die Konstitution des Individuums beschreiben, wie Stress, Distress, Leiden und Schäden abgegrenzt. Indem man sich auf die physiologisch-sensorische Komponente des Schmerzes bezieht, ist eine solche Abgrenzung pragmatisch sinnvoll, für das Verständnis des Schmerzes und den erweiterten Schmerz begriff jedoch einschränkend.

Dies zeigt auch die Definition von Schmerz der International Association for the Study of Pain (IASP 1994, Jensen 2008): „Schmerz ist eine unangenehme sensorische und emotionale Erfahrung verbunden mit tatsächlicher oder potentieller Schädigung eines Gewebes oder die derart von betroffenen Personen beschrieben wird.“ Erläuternd hinzugefügt wurde noch: „Schmerz ist immer subjektiv!“

Die unangenehme sensorische oder emotionale Erfahrung kann vom Untersucher Mensch niemals vollständig nachvollzogen werden. Er kann nur nach eigenen Erfahrungen den Schmerz des Tieres begreifen.

Leiden

Leiden ist eine Befindlichkeit, die auf der Nichterfüllung der Grundbedürfnisse eines Individuums beruht (Gärtner 2002).

Aufgrund unterschiedlicher Bedürfnisse verschiedener Spezies und auch einzelner Individuen kann der Zustand des Leidens nicht allgemeingültig beschrieben werden. Aus rechtlicher Sicht spielt sicherlich auch das Ausmaß des Leidens und der Zeitfaktor eine Rolle: "Der Begriff des Leidens verlangt einerseits keine andauernde oder gar nachhaltige Beeinträchtigung des Wohlbefindens. Andererseits beinhaltet er eine gewisse Erheblichkeit; danach bedeutet Leiden mehr als schlichtes Unbehagen, schlicht Unlustgefühle oder einen bloßen vorübergehenden Zustand der Belastung" (BGH 1987). Wichtig wäre auch festzuhalten: „Leiden kann als subjektive Empfindung angesprochen werden. Es kann auch als Konsequenz von Schmerzen entstehen“ (Hackbarth und Lückert 2000). Auch Leiden können nur durch eigene Erfahrungen oder Anschauungen beurteilt werden.

Schaden

Der Schaden, den ein Individuum erleiden kann, steht in unterschiedlichem zeitlichen Zusammenhang zu Schmerzen und Leiden. Der Sachverhalt erscheint gegeben, wenn der Zustand, in dem sich das Tier befindet, zum Schlechteren verändert wird. Der Schaden kann als Ursache, Begleiterscheinung oder Folge von Schmerzen und Leiden auftreten. Ebenso können Schmerzen und Leiden einem Schaden vorausgehen, diesen begleiten oder ihm nachfolgen (Schiwy 1998, Hackbarth und Lückert 2000).

Für das Tier sind auch nicht schmerzhaft Schäden und Leiden von Bedeutung. Mit einer analgetischen Therapie wird bei den Versuchstieren nur ein Teil der tierschutzrelevanten Belastungen abgedeckt!

2 Schmerzentstehung

Schmerzreize werden vom Ort des Entstehens über myelinisierte A-delta-Fasern und unmyelinisierte C-Fasern zum Rückenmark geleitet. Die myelinisierten Fasern sind schnell leitend und dienen deshalb vor allem der Fortleitung von Impulsen zur Wahrnehmung des gut lokalisierbaren Primärschmerzes. Der primäre Schmerz ist auf Vermeidung und, um protektiv wirken zu können, auf eine motorische Antwort ausgelegt. Die langsam leitenden C-Fasern dienen dagegen der Vermittlung des dumpfen, oft brennenden, schlecht lokalisierbaren Schmerzes. Dieser Schmerz, der langanhaltend sein kann, auch wenn der initiale Reiz nicht mehr besteht, wird auch als sekundärer Schmerz bezeichnet.

Eine Noxe oder ein Trauma verursacht in der Regel eine entzündliche Reaktion, es wird somit ein pathologischer Prozess im Gewebe in Gang gesetzt. Dieser geht mit der Freisetzung von Mediatoren (z. B. Prostaglandine, Histamin, Bradykinin, Leukotriene, Stickstoffmonoxid, sowie weitere Zytokine, u.a.) einher, die eine Sensibilisierung von Nozizeptoren auslösen. Es kommt zum Zustand einer primären Hyperalgesie, d.h. zur erhöhten Schmerzempfindlichkeit, die auf einer Erniedrigung der Reizschwelle zur Erzeugung von Schmerzen durch einen schädigenden Stimulus beruht. Diese Schmerzursache kann in zeitlicher Abhängigkeit durch Veränderungen der sensorischen Weiterleitung auf der Ebene des peripheren und zentralen Nervensystems verstärkt werden. Solche Prozesse werden als Allodynie (Veränderung der Schmerzschwelle, nichtschmerzhaft Reize werden als schmerzhaft empfunden), Wind-Up-Phänomen und Schmerzgedächtnis beschrieben und kennzeichnen eine sekundäre Hyperalgesie (Ausdehnung der erhöhten Schmerzempfindlichkeit auf benachbarte, nichttraumatisierte Bezirke). Nicht nur für das Verständnis der Schmerzentstehung, sondern auch für das Verständnis der Wirkung schmerzlindernder Therapien soll der Weg der Schmerzentstehung skizziert werden:

Nozizeption bedeutet die Umsetzung eines Reizes in elektrische Aktivität am peripheren Nozizeptor (Transduktion) und die Fortleitung (Transmission) von Nervenimpulsen. Im zentralen Nervensystem kann beginnend im Rückenmark eine Modulation der Impulsübertragung erfolgen. Erst die Perzeption nach Transduktion, Transmission und Modulation stellt die bewusste, subjektive und emotionale Schmerzerfahrung dar und entspricht dem, was man üblicherweise als „Schmerz“ bezeichnet.

3 Schmerzerkennung und -quantifizierung

"Eine angemessene Schmerzerkennung ist beim Tier oft schwierig" (Jenkins 1987). An der Aussage dieses Zitates hat sich auch im Laufe der vergangenen Jahre nicht viel geändert, obgleich der Schmerz beim Tier mehr in das zentrale Bewusstsein versuchstierkundlichen Handelns gerückt ist.

Schmerz beim Tier muss, wie aus der oben genannten Definition ersichtlich, wie auch beim Menschen, subjektiv interpretiert werden (Haskins 1992, Van Hooff et al.

1995, Flecknell 1996). Auf der Grundlage, dass das nozizeptive System des Tieres dem des Menschen sehr ähnlich ist (Gebhart 1994, Van Hooff et al. 1995, Flecknell 1996), muss davon ausgegangen werden, dass jedes Tier - egal welchen Alters und welcher Spezies - nach der Operation Schmerzen verspürt (Erhardt 1992, Pascoe 1992, Henke et al. 1999).

Unter dieser Voraussetzung verlagert sich die Problematik der Schmerzerkennung zur Frage der Schmerzquantifizierung und der Frage, bei welchem Schmerzmaß eine Schmerzprophylaxe und –therapie angezeigt und geeignet ist.

Das Tierschutzgesetz differenziert zwischen den Begriffen „Schmerzen“ und „erheblichen Schmerzen“. Im Paragraphen 9 (§9 [2] 4 TSchG) macht der Gesetzgeber die Notwendigkeit einer analgetischen Nachversorgung des Tieres nach Abklingen der Betäubung von der Erheblichkeit der schmerzhaften Zustände abhängig. Im Antrag zu einem Tierversuchsvorhaben sind die zu erwartenden Schmerzen des Versuchstieres in eine tabellarische Form einzuordnen und zu gewichten. Ein Handlungsbedarf für eine Quantifizierung des Schmerzes ist somit in vielseitiger Hinsicht gegeben.

Im Folgenden soll auf die umfangreiche Literatur zu dieser Thematik verwiesen werden:

- Arras M, Rettich A, Cinelli P, Kasermann HP, Burki K (2007): Assessment of post-laparotomy pain in laboratory mice by telemetric recording of heart rate and heart rate variability. *BMC Vet Res.* 3:16.
- Committee of pain and distress in laboratory animals (1992): Recognition and alleviation of pain and distress in laboratory animals. National Academic Press, Washington DC
- Committee on Recognition and Alleviation of Distress in Laboratory Animals (2008): Recognition and alleviation of distress in laboratory animals. National Academic Press, Washington DC
- Committee on Recognition and Alleviation of Pain in Laboratory Animals (2009): Recognition and alleviation of pain in laboratory animals. National Academic Press, Washington DC
- Erhardt W (1992): Postoperative Versorgung. in: Kronberger L (Hrsg.): Experimentelle Chirurgie. Enke Verlag, Stuttgart, 85-92
- FELASA (1990): The assessment and control of the severity of scientific procedures on laboratory animals. Report of the laboratory animal science association working party. *Lab Anim* 24, 97-130
- FELASA (1994): Pain and distress in laboratory rodents and lagomorphs. Report of the federation of European Laboratory Animal Science Association (FELASA). Working Group on Pain and Distress. *Lab Anim* 28: 97 -112
- Fish RE, Brown MJ, Danneman PJ, Karas AZ (2008) Anesthesia and analgesia in laboratory animals, 2nd edition, American College of Laboratory Animal Medicine Series, Elsevier
- Flecknell PA, JH Liles (1991): The effect of surgical procedures, halothane anaesthesia and nalbuphine on the locomotor activity and food and water consumption in rats. *Lab Anim* 25: 50-60
- Flecknell PA, A Waterman-Pearson (2000): Pain management in animals. Ballière Tindall, London
- Flecknell P (2008): Analgesia from a veterinary perspective. *Br J Anaesth.* 101(1):121-4, Review
- GV-SOLAS (1995): Schmerz und Distress bei Labornagern und Kaninchen. Bericht der Arbeitsgruppe Schmerz und Distress der FELASA. Gelbes Heft der GV-SOLAS
- Kitchell RL, RD Johnson (1985): Assessment of pain in animals. in: Moberg GP(Hrsg.): Animal Stress. MD: Am. Physiol. Soc., Bethesda
- Morton DB, PHM Griffiths (1985): Guidelines on the recognition of pain, distress and discomfort in experimental animals and an hypothesis for assessment. *The Vet Rec* 20, 431-436

Roughan JV, Flecknell PA (2004): Behaviour-based assessment of the duration of laparotomy-induced abdominal pain and the analgesic effects of carprofen and buprenorphine in rats. Behav Pharmacol. 15(7):461-72

Sager M (1993): Zur Problematik der Quantifizierung von Schmerzen beim Tier. BMTW 106, 289-293

4 Warum Schmerzen lindern? (pathophysiologische Aspekte)

Die Tierschutzrelevanz einer Schmerzbehandlung bei Versuchstieren ergibt sich aus §1¹ sowie aus §9 Abs. 2 Satz 3² des Tierschutzgesetzes. Daraus ist abzuleiten, dass grundsätzlich bei jedem Tierversuch, der mit postoperativen oder anderen Schmerzen verbunden ist, eine adäquate Schmerztherapie durchgeführt werden muss.

Darüber hinaus haben Schmerzen pathophysiologische Auswirkungen, die Versuchsergebnisse nicht kontrollierbar beeinflussen können, stärker, als dies durch die Gabe von Schmerzmitteln der Fall ist. Bei hoher Intensität und langer Dauer können Schmerzzustände sogar zum Tod führen.

Beispielhaft sind einige pathophysiologische Auswirkungen von Schmerzen auf die unterschiedlichen Organsysteme aufgeführt (Jage 1997, Larsen 1998, Henke und Erhardt 2001).

Endokrines System

- Sekretionssteigerung: Katecholamine, Kortikoide, Glukagon, Wachstumshormon, ACTH, ADH
- Sekretionsrückgang: Insulin, Testosteron
- Folge: Mobilisierungsschwäche, Mattigkeit, Muskelschwund, verlängerte Rekonvaleszenz
- Flüssigkeitsretention, Oligurie, Elektrolytstörungen
- hohe metabolische Rate mit erhöhtem Sauerstoffverbrauch
- Folgen auf die Organsysteme siehe dort

Neuroendokrines System

- Anstieg des β -Endorphin-Spiegels
- Blockade der NMDA-Kanäle

Sympathikus

- Steigerung der Aktivität, Ausschüttung von Katecholaminen
- *Folgen einer längerandauernden Sympathikusstimulation:*

¹ „...Niemand darf einem Tier ohne vernünftigen Grund Schmerzen, Leiden oder Schäden zufügen.“

² Schmerzen, Leiden oder Schäden dürfen den Tieren nur in dem Maße zugefügt werden, als es für den verfolgten Zweck unerlässlich ist; insbesondere dürfen sie nicht aus Gründen der Arbeits-, Zeit- oder Kostenersparnis zugefügt werden

- verminderte Gewebedurchblutung mit zunehmender Gewebsazidose, die zur Schmerzverstärkung führt
- Hypoxiegefahr minderdurchbluteter Organe (Herz, Gehirn, Darm, Lunge)
- Magen-Darm-Atonie bis hin zur Ausbildung eines paralytischen Ileus
- Aktivierung des Renin-Angiotensinsystemes bei renaler Minderperfusion,
- dadurch zunehmende periphere Vasokonstriktion
- Steigerung der Thrombozytenaggregation
- Steigerung der Noradrenalinfreisetzung an peripheren Nervenendigungen und dadurch bedingte Schmerzverstärkung

Immunsystem

- Immunschwäche (erhöhte Infektanfälligkeit), Wundheilungsstörung
- Immunsuppressionen
 - Hemmung der Mitoserate und Lokomotion der T-Zellen
 - Hemmung der Lymphokinproduktion
 - Hemmung der Phagozytose
- Verminderung der
 - Interleukinfreisetzung
 - Zellimmunität
 - Tumormmunität
 - Wirtsabwehrlage
 - Antikörperbildung

Blutbildveränderungen

- Entspeicherung der Milz und der Hautgefäße
- Lymphopenie
- Eosinopenie
- Neutrophilie

Respiratorisches System

- besonders betroffen nach thorakalen und abdominalen Eingriffen
- Abnahme von Atemzugvolumen und Vitalkapazität, Stöhnatmung
- Folge: Atelektasen mit Störung des pulmonalen Gasaustausches, dadurch
- Begünstigung des Entstehens von Infektionen, Pneumonien
- respiratorische und metabolische Azidose

Herz-Kreislauf-System

- Effekte treten infolge der Aktivierung des sympathoadrenergen Systems auf
 - Tachykardie, periphere Vasokonstriktion mit Erhöhung des Gefäßwiderstandes

- Zunahme der Herzkontraktilität mit Erhöhung des myokardialen O₂-Verbrauchs
- Blutdruckanstieg

Gastrointestinales System

➤ Ursache

- Erregung peritonealer Nozizeptoren, gesteigerte Sympathikusaktivität, Ischämie

➤ Folge

- Magen-Darm-Atonie bis hin zur Ausbildung eines paralytischen Ileus mit Übelkeit, Erbrechen, Dehnung des Darmes und Erhöhung des abdominalen Drucks
- Zwerchfellhochstand mit pulmonaler Funktionseinschränkung
- Reizung viszeraler Nozizeptoren
- viszerale Durchblutungsstörungen mit Ischämie, dadurch Verstärkung der Schmerzsymptomatik
- verminderte Futter- und Wasseraufnahme (Hypoglykämie, Dehydration)

Urogenitales System

- Motilitätsminderung im gesamten Harntrakt
- Harnretention

Muskulatur

- Spasmen, Tremor, Krämpfe
- längerfristig: Mobilisierungsschwäche, Mattigkeit, Muskelschwund

Verhalten

- Depression, gesteigerte Aggressivität, Automutilation
- reduzierte Fellpflegeaktivitäten (bes. kleine Nager)

Verhaltensänderungen und -auffälligkeiten sind bei Tieren wichtige Anzeichen zur Beurteilung des Schweregrads von Schmerzen. Die Objektivierung und Interpretation von Verhaltensabweichungen kann, insbesondere bei kleinen Versuchstieren, schwierig sein.

5 Einfluss von Analgetika auf tierexperimentelle Ergebnisse

Grundsätzlich ist zu sagen:

Bei vermuteten oder tatsächlich erkennbaren Schmerzen sowie während und nach schmerzhaften Eingriffen müssen Analgetika eingesetzt werden.

Der Gesetzgeber räumt aber ein, dass in bestimmten Fällen, die im Antrag auf Versuchsvorhaben speziell begründet werden müssen, eine Behandlung mit schmerzlindernden Mitteln nicht möglich ist. TschG §9 (1) 4: "... es sei denn, dass dies mit dem Zweck des Tierversuchs nicht vereinbar ist."

Kann dies vom Antragsteller nicht eindeutig belegt werden, wird im Zweifelsfall folgendes Vorgehen empfohlen: Neben den projektbedingten Versuchsgruppen wird zum Vergleich eine weitere Gruppe eingeplant, die analgetisch behandelt wird. Sind bezüglich der erhobenen Parameter keine signifikanten Unterschiede zwischen diesen Gruppen zu finden, ist in Zukunft bei vergleichbaren Vorhaben ein Analgetikum einzusetzen. Einflüsse der Analgetika müssen in vivo, nicht nur in vitro (inklusive Zellkultur) bei einer bestimmten Fragestellung, nachgewiesen sein.

Die Ergebnisse einer solchen "Sonderstudie" sollen der Genehmigungsbehörde mitgeteilt und möglichst in einer versuchstierkundlichen Zeitschrift veröffentlicht werden.

Eine solche Maßnahme könnte manches Versuchsprojekt in seiner Genehmigungsfähigkeit fördern und gleichzeitig das Verständnis zur tierschutzgerechten Versorgung von Tieren im Versuch voranbringen.

Folgende Ausführungen sind Zusammenfassungen aus der Literatur sowie eigene Erfahrungen zu Einflüssen auf Organfunktionen und entsprechen derzeit oft nur Einzelbeobachtungen. Sie erheben nicht den Anspruch auf Vollständigkeit. Ergänzungen und etwaige Berichtigungen durch den Leser nimmt die Redaktion gerne an, um bei Neuauflage der vorliegenden Schrift berücksichtigt werden zu können.

Die jeweilige Spezies, an der die Beobachtungen gemacht wurden, wird durch Unterstreichen hervorgehoben.

5.1 Blutparameter

5.1.1 Haematologie (Blutzellen)

Erythrozytenzahl, Leukozytenzahl, Hämoglobingehalt, Hämatokrit

Unmittelbare Auswirkungen durch die kurzfristige Applikation von Analgetika sind selten zu sehen. Allerdings gibt es Berichte über selten auftretende Agranulozytosen beim Menschen unter Antipyretika wie *Metamizol* und *Paracetamol* (Mayer 1997). Im Vergleich zu Kontrollen sind bei der Ratte keine signifikanten Veränderungen der Blutzellzahlen und -funktionen unter chronischer Applikation (28 Tage) von *Meloxicam*, *Tolfenaminsäure*, *Ketoprofen*, *Buprenorphin* (Pitschi 2001), *Metamizol*, *Flunixin-Meglumin* und *Carprofen* (Fürst 2000) zu erkennen.

Bei Gabe von *Tepoxalin* in Dosierungen, die 1-6 fach über der therapeutische Dosis liegen, kommt es zum Absinken des Hämoglobingehalts und des Hämatokrits, sowie zu einem Anstieg der Leukozytenzahlen. Unter therapeutischen Dosen treten bei Ratte und Hund keine Veränderungen auf (Knight et al. 1996).

Thrombozyten

Etliche Nicht-Opioide verursachen eine mehr oder weniger ausgeprägte Plättchenaggregationshemmung.

Die *Acetylsalizylsäure* (ASS) ist wohl eine der effektivsten Aggregationshemmer. Die Aggregationshemmung ist bei den meisten Säugern irreversibel, sodass bis zur vollständigen Erneuerung der Thrombozyten (8-14 Tage post appl.) Blutgerinnungsveränderungen auftreten. Beim Schaf tritt unter ASS keine Aggregationshemmung, sondern im Gegenteil eine dosisabhängig verstärkte Plättchenaggregation auf (Spanos 1993).

Unter *Ketoprofen* kommt es beim Menschen zu Thrombozytenaggregationshemmung über 36 h (Gandini et al. 1983, Niemi et al. 1999), wobei keine Verlängerung der PTT bei akuter Anwendung zu erkennen ist. Bei subakutem Einsatz ist allerdings die Blutungszeit verlängert. Auch in Kombination mit einer Warfaringabe beeinflusst es die Prothrombinzeit nicht, es kommt zu keiner Veränderung der Parameter der Gerinnungskaskade, auch klinisch konnte keine Veränderung der Gerinnungszeit gesehen werden (Mieszczyk und Winther 1993).

Tepoxalin führt bei Ratte und Hund eher zu einem Anstieg der Thrombozytenzahl (Knight et al. 1996).

Unter den Lokalanästhetika *Bupivacain* und *Lidocain* kommt es beim Menschen zu signifikanten Gerinnungsverzögerungen (Thrombelastogramm), wobei Lidocain bei äquianalgetischem Einsatz wie Bupivacain stärkere Gerinnungsverzögerungen induziert (Tobias et al. 1999).

5.1.2 Klinische Chemie (Blutwerte)

Enzyme, Harnstoff, Kreatinin, Gesamteiweiß, Bilirubin, AST (Aspartataminotransferase), ALT (Alaninaminotransferase), AP (Alkalische Phosphatase), GLDH (Glutamat-Lactat-Dehydrogenase), γ -GT (γ -Glutamyl-Transpeptidase):

Bei Katzen kommt es zu keinen Veränderungen unter *Carprofen* und ASS (Parton et al. 2000). *Meloxicam*, *Tolfenaminsäure*, *Ketoprofen* und *Buprenorphin* (Pitschi 2001), sowie *Metamizol*, *Flunixin-Meglumin* und *Carprofen* (Fürst 2000) beeinflussen bei Ratten diese Blutwerte ebenfalls nicht. Unter *Buprenorphin* steigen beim Menschen die Prolactin-Werte an (Mendelson et al. 1989).

Unter *Meclofenamin* sinken beim Kalb die Plasmaproteinspiegel ab (Booth und McDonald 1988).

5.2 Immunologische Fragestellungen

5.2.1 Anästhetika und Opioide

Fentanyl und *Buprenorphin* unterdrücken den LPS-induzierten Anstieg der TNF- α im Serum bei Mäusen im Endotoxinämiemodell, d.h. sie wirken antiinflammatorisch. Dieser Effekt ist dosisabhängig (Piersma et al. 1999). Laut Lysle et al. (1993) und Nelson et al. (1997) wird bei Ratten durch Opioide die mitogen-stimulierte Proliferation der T- und B-Zellen supprimiert, die NK-Zell-Aktivität und die IFN γ - und Interleukin-2-Produktion, sowie die primäre Antikörper-Antwort herabgesetzt (Lockwood et al. 1994), die Makrophagen-Phagozytose-Kapazität reduziert (Tubaro et al. 1983,

Fecho et al. 1994) und die LPS-induzierte TNF α -Produktion ist verringert (Bencsics et al. 1997). Die Mechanismen sind kaum bekannt. Sie agieren durch die Wirkung am ZNS (Hypothalamus-Hypophyse-Nebennieren-Achse) und direkt durch Opiat-Rezeptoren an immunkompetenten Zellen (μ 3-Rezeptoren auf den Makrophagen und Monozyten), die die Inhibition von IL-1 und TNF α induzierter Chemotaxis hemmen (Makman 1994).

Byshovets et al. (1997) können keine Immunsuppression durch *Butorphanol*, wie sie unter reinen Opiaten beim Menschen beschrieben ist, feststellen.

Unter *Fentanyl* und *Pethidin* kommt es in vitro selektiv zu einer Suppression der IL-4-Produktion und generalisiert zu einer Unterdrückung der Zytokinproduktion durch die Makrophagen, in hohen Dosen wird auch die zytolytische Aktivität der T-Zellen unterdrückt. Die B-Zell-Proliferation und die NK-Aktivität wird geringer gehemmt. Da Naloxon diese Wirkungen nicht aufhebt, sind sie nicht über Opiat-Rezeptoren vermittelt (House et al. 1995).

Untersuchungen zur Immuntoxizität von *Buprenorphin* bei Ratten (Van Loveren et al. 1994): 4 Wochen lang 0,1 bis 1,6 mg/kg/d s.c., bei hohen Dosierungen geringere KG-Zunahmen, Lebergewichte geringer, Glykogenspeicherung geringer, mehr fettige Vakuolisierung, relatives Lungengewicht in niedrigster Gruppe etwas erhöht, dosisabhängiger Anstieg der interstitiellen Pneumonie, Gewicht der Nebennieren in den zwei höchsten Gruppen erhöht, keine hämatologischen und Knochenmarksveränderungen. Gewicht des Thymus erhöht, Gewicht der poplitealen und mesenterialen Lymphknoten erhöht, Milzgewicht unverändert, in höchster Dosierungsgruppe Immunglobulin A-Konzentration signifikant erniedrigt, IGG erhöht.

Bei der *Morphingabe* an C57BL/6-Mäuse zeigt sich ein biphasischer Effekt auf die immunologischen Parameter. Die makrophagen-vermittelte Hemmung der Tumorzell-Proliferation wird nach 20 min stimuliert, nach 24 h gehemmt. Es gibt keinen Unterschied der NK-Aktivität. Unter *Methadon* ist kein Parameter beeinflusst (Pacifci et al. 1994). Bei Mäusen wird durch die Gabe von *Dihydroetorphin* dosisabhängig der KG-Zuwachs, das Milzgewicht, das Thymusgewicht, die Entstehung von Antikörperformenden Zellen verringert, die Lymphozyten-Proliferation gehemmt, die Produktion von IL-2 supprimiert. Dies bedeutet, dass eine subchronische Gabe dosisabhängig sowohl die humorale, als auch die zelluläre Immunfunktion supprimiert. Dieser immunsuppressive Effekt ist ausgeprägter als unter Morphin (Wu et al. 1999).

Sacerdote et al. (1997) stellen bei der Maus fest, dass bei akuter Gabe von *Tramadol* eine Immunmodulation vorliegt, die bei chronischer Applikation aber verschwindet bei erhaltener Antinozizeption. Deshalb ist es bei Patienten, bei denen keine Immunsuppression erwünscht ist, zu empfehlen.

Die immunmodulatorische und die antinozizeptive Wirkung von *Opiaten* bei der Ratte erfolgt über unterschiedliche Mechanismen. Es kommt zu einer maximalen Immunsuppression nach 1 h, die nach 24 h vollständig verschwunden ist. Die Antinozizeption ist maximal nach 30 min bis 2 h und nach 6 h nicht mehr nachweisbar, d.h. die maximalen Wirkungen laufen einigermaßen parallel (Nelson et al. 1997).

Sacerdote et al. (2000) stellen fest, dass allein durch den chirurgischen Stress die Lymphoproliferation signifikant deprimiert wird. Die NK-Aktivität wird weder durch Chirurgie, noch durch *Morphin* verändert, aber durch *Tramadol* signifikant angehoben. Tramadol verursacht beim Menschen eine verringerte Immunsuppression.

Gaveriaux et al. (1998) beweisen, dass der μ -Rezeptor bei der Maus an der Immunsuppression beteiligt ist.

5.2.2 NSAIDs

In-vitro-Untersuchungen mit *Flunixin-Meglumin* zeigen, dass es die leukotrien-B₄-gerichtete Migration der caninen polymorphkernigen Leukozyten schon nach 1 h vollständig verhindert und noch bis 24 h signifikante Auswirkungen hat. Dies bedeutet, dass ein Teil der antiinflammatorischen Wirkung auf die Inhibition dieser Zellen zurückgeht. Die Vergleichsgruppe mit Phenylbutazon zeigt einen viel geringeren Einfluss (Strom und Thomsen 1990).

5.3 Körpergewicht

Unter *Buprenorphin*-Dosierung von 0,05 mg/kg kommt es bei Ratten anfänglich zu Gewichtsabnahmen (Jacobson 2000, Pitschi 2001).

Unter *Carprofen*, *Metamizol*, *Flunixin-Meglumin*, *Meloxicam*, *Tolfenaminsäure* und *Ketoprofen* kommt es bei Ratten zu ähnlichen Körpergewichtsveränderungen wie bei der unbehandelten Kontrollgruppe. Lediglich unter 0,3 mg/kg Buprenorphin zeigt sich im Gegensatz zu den vorgenannten Gruppen als einzige einen Tag p.op. eine Körpergewichtszunahme und dann ein Gewichtsverlust bis zum 7. Tag, danach eine kontinuierliche Gewichtszunahme, jedoch immer unter den Werten der vorgenannten Gruppen (Fürst 2000, Pitschi 2001). Mäuse zeigen eine Verringerung des Körpergewichts nach chirurgischen Eingriffen (Laparatomie). Aber auch nach Anästhesie (Sevofluran, Ketamin/Xylazin/Acepromazin) und unter Behandlung mit *Buprenorphin* (0,1 mg/kg) und *Flunixin-Meglumin* (5 mg/kg) kommt es ohne vorhergehende schmerzauslösende Intervention zur Abnahme des Körpergewichtes bei Mäusen. Auch ist die Futteraufnahme unter Behandlung mit Buprenorphin (0,1 mg/kg) vermindert.

5.4 Verhalten

Eine Vielzahl von Verhaltensparametern ist geeignet, Schmerzen zu detektieren und die Wirksamkeit von Analgetikagabe bei Schmerzen zu beweisen.

Eine einmalige Injektion von *Buprenorphin* (0,05 bis 0,3 mg/kg) bei der Ratte reicht aus, um unkontrolliertes Fressverhalten und damit den Mageninhalt signifikant zu vermehren. Dies wird durch das sog. Pica-Verhalten ausgelöst, das dem Symptom des Erbrechens bei anderen Spezies entspricht. Es handelt sich dabei um das Fressen von nicht nahrhaften Substanzen, in den häufigsten Fällen um Einstreu (sog. Alotriophagie) (Takeda et al. 1993, Clark et al. 1997).

Unter 0,3 mg/kg *Buprenorphin* allerdings sind die Tiere (Ratten) geringgradig sediert mit reduzierter Anteilnahme an der Umgebung und eingeschränkter Motilität bei gleichzeitiger Hyperakusie. Bei chronischer Applikation kommt es unter dieser Dosierung am Ende des 12-stündigen Behandlungsintervalls reproduzierbar zu typischen „Knackgeräuschen“, die als Zähneknirschen zu interpretieren wären (Pitschi 2001, Haberkern 2002). Ähnliche Verhaltensmuster, wie stereotype Leck- und Beißbewegungen werden nach einmaliger Gabe auch von Cowan et al. (1977) beobachtet.

Nach akuter Applikation von *Buprenorphin* erhöht sich bei Mäusen die spontane Bewegungsaktivität, bei Ratten treten stereotypes Lecken und Beißbewegungen auf, während Meerschweinchen eine starke Depression zeigen (Cowan et al. 1977). In niedrigeren Dosisbereichen (0,01-0,05 mg/kg) kommt es zu einer gesteigerten Bewegungsaktivität bei Ratten (Liles und Flecknell 1992).

Cocain (7,5, 17 und 30 mg/kg i.p.) erhöht bei der Maus die Lokomotion signifikant und dosisabhängig über 1 Stunde nach Applikation. *Buprenorphin* (0,5 und 5 mg/kg, i.p.) vermehrt ebenfalls den Bewegungsdrang 30-60 Minuten nach Injektion. Eine niedrigere Dosis zeigt keinen Effekt. Die durch *Cocain* induzierte Lokomotion kann durch Vorbehandlung mit *Buprenorphin* nicht modifiziert werden (Jackson et al. 1993).

Unter *Carprofen* und *Ketoprofen* können Roughan und Flecknell (2001) keine Veränderung des Verhaltens von Ratten, alleine durch die Analgetika induziert, feststellen. Das Verhalten von Ratten ändert sich nicht während einer 30-tägigen Behandlungszeit unter klinisch relevanten Dosen von *Meloxicam*, *Tolfenaminsäure* und *Ketoprofen* im Vergleich zu einer nicht-behandelten Kontrollgruppe (Pitschi 2001, Haberkern 2002).

5.5 Wundheilung

Die Wundheilung bei Ratten erfährt durch *Meloxicam*, *Tolfenaminsäure*, *Flunixin-Meglumin*, *Ketoprofen*, *Carprofen* und *Metamizol* keine Beeinträchtigung. Die Wundstabilität scheint zu einigen Zeitpunkten unter *Buprenorphin* geringfügig herabgesetzt. Der Vergleich in Bezug auf zytologische und histologische Parameter ergibt keine signifikanten Abweichungen (Fürst 2000, Nätscher 2002, Pitschi 2001, Krahl 2001).

Bei der adspektorischen Untersuchung der Hautwunden sind keine Unterschiede in der Schorfbildung zwischen den mit *Meloxicam*, *Tolfenaminsäure*, *Ketoprofen*, *Carprofen*, *Metamizol* und *Buprenorphin* behandelten Ratten im Vergleich mit der Kontrollgruppe zu sehen (Fürst 1999, Nätscher 2002, Pitschi 2001, Krahl 2001).

Eine verbesserte Wundfestigkeit in den ersten 7 d p.op. tritt unter *Meloxicam*, *Tolfenaminsäure* und *Ketoprofen* auf, wogegen laut Literatur unter *Flunixin-Meglumin* in dieser Zeit eine verminderte Zugfestigkeit festzustellen ist. *Meloxicam* und *Ketoprofen* scheinen auch in der Folgezeit die Festigkeit positiv zu beeinflussen (DONNER et al. 1986, Pitschi 2001, Haberkern 2002).

Es existieren klinische Berichte über Wundheilungsstörungen nach Kreuzbandoperationen beim Hund unter *Meloxicam*-Analgesie (Grosse et al. 1999), was aber in einer weiteren Publikation aus dem gleichen Hause nicht bestätigt wurde (Tatari 2001).

Es gibt keine endgültige Meinung, ob die Infiltration einer Wunde mit Lokalanästhetika die Heilung verzögert. Es ist davon auszugehen, dass eine einmalige Applikation kaum Einfluss auf die Wundheilung, insbesondere bei Nagerspezies, bei denen Wunden schnell heilen, hat. Nach tage- oder wochenlanger dermaler Applikation wird die Wundheilung scheinbar verzögert (Brower u. Johnson 2003)

5.6 Knochenheilung

(siehe auch Dissertationen Geiger 2002, Haberkern 2002):

Es ist bekannt, dass *NSAIDs* bei Ratten in vitro negative Auswirkungen auf das Osteoblastenwachstum haben (Herr et al. 1990).

Der Einfluss der Analgetika wirkt sich bei Ratten nur auf den Zeitpunkt der einzelnen Wachstums-Phasen, nicht aber auf das Gesamtergebnis aus. Die deutlichste Heilungstendenz besteht unter *Buprenorphin* und *Meloxicam* ab Tag 10, bei *Metamizol* und *Flunixin-Meglumin* eher später. Unter *Carprofen* bestehen über den gesamten Zeitraum Heilungsvorgänge. In allen Gruppen entspricht die Reparatur spätestens am Tag 30 der Kontrollgruppe.

Flunixin-Meglumin erzeugt die geringsten Störungen des Allgemeinbefindens, wobei eine deutliche Knochenheilung erst relativ spät (Tag 20) zu beobachten ist. Die Knochenheilung unter *Metamizol* entspricht erst ab Tag 30 der der Kontrollgruppe. Die Tiere zeigen öfter ein reduziertes Allgemeinbefinden, ebenso unter *Meloxicam*. Allerdings setzt die Knochenheilung sehr früh ein. Der Knochenheilungsverlauf entspricht der Kontrollgruppe. Unter *Buprenorphin* bestehen in den ersten drei Tagen die geringsten Beeinträchtigungen des Allgemeinbefindens und ein frühes Einsetzen der Knochenheilung (Geiger 2002).

Für Untersuchungen während der frühen Heilungsphase wird Tramadol als Analgetikum empfohlen (Krischack et al. 2007).

5.7 Darmheilung

Studien zum Einfluss von Schmerzmitteln auf die Darmwundheilung sind außerordentlich selten. Von Schnitzler et al. (1992) wurden beim Schwein Vergleichsuntersuchungen zwischen *Morphin* und einer Epiduralanalgesie mit *Bupivacain* und einer unbehandelten Kontrolle in Bezug auf Reißfestigkeit der Anastomose und dem Hydroxyprolinegehalt des Wundgebietes durchgeführt. Es können keine signifikanten Unterschiede gesehen werden.

Einheitlich wird die Verzögerung der Darmmotilität durch Opioide in Folge der Spasmodenität beschrieben. Eine Ausnahme unter den *Opioiden* scheint das *Pethidin* zu sein, das wie *Metamizol* bei allen Tierspezies spasmolytisch auf den GIT wirkt (Flecknell und Waterman-Pearson 2000, Henke und Erhardt 2001).

Hirschowitz (1994) schreibt allen *NSAIDs* mehr oder weniger starke Nebenwirkungen an der gastrointestinalen Mukosa zu und warnt vor *NSAIDs*-Applikation bei Magen-Darmerkrankung. Die Wundheilung von peptischen Ulzera ist beim Menschen verzögert (Tobias et al. 1999).

Die Darmheilung wird bei der Ratte wegen der Immobilisierungsvalenz und Spasmodenität der meisten *Opiode* behindert (Jurna 1998).

Oxymorphon ist im Vergleich zu *Buprenorphin* bei der Ratte das günstigere Analgetikum bei Darmresektion (Gillingham et al. 2001).

Nach kolorektaler Resektion konnten beim Schwein unter *Morphin* oder *Buprenorphin* keine signifikanten Unterschiede bezüglich Blutfluss, Berstungsdruck und

Hydroxyprolinegehalt festgestellt werden. Allerdings zeigten beide Gruppen eine schnellere Transit-Zeit des Darminhaltes (Schnitzler et al. 1992).

5.8 Angiogenese/Gefäßproliferation

Sowohl COX-2 selektive, als auch nichtselektive *NSAIDs* blocken in vitro an Ratten-Endothelzellen die Angiogenese durch direkte Effekte an den Zellen (z. B. durch Blockade der ERK2-Kinase-Aktivität und der Translokation von ERK2 in den Zellkern) (Jones et al. 1999).

Unter *Morphin* kommt es bei der Maus zu verstärkten Leukozyten-Endothel-Interaktionen über die Stimulation der NO-Produktion. Dieser Effekt kann durch Naloxon aufgehoben werden (Ni et al. 2000).

5.9 Besondere experimentelle Fragestellungen

5.9.1 Arthritis

Morphin moduliert bei der Ratte die thermische und mechanische Antinozizeption auf peripherer und zentraler Ebene beim Entzündungsschmerz. Obwohl die Morphine auch periphere Angriffspunkte haben, hat die Applikationsroute auf den Verlauf der Arthritis keinen Einfluss (Bürkle et al. 1999).

Im chronischen Schmerzmodell bei der Ratte (Adjuvans-Arthritis) kann die chronische *Morphingabe* bezüglich der analgetischen Potenz getestet werden (Cain et al. 1997).

Im chronischen Arthritismodell an der Ratte verhindert *Buprenorphin* die osteoklastische Knochenresorption *in vitro*. Allerdings wirkt es *in vivo* proinflammatorisch mit erhöhter Gelenksdestruktion. Es werden zwar die Leiden verringert, aber die Interpretation der Ergebnisse ist erschwert (Hall et al. 1996).

Buprenorphin zeigt bei der Ratte antiinflammatorische Effekte und scheint die destruktive Gelenkphase zu modulieren (Volker et al. 2000).

Bei Adjuvans-Arthritis bei der Ratte wird durch *Metamizol* dosisabhängig die Hyperalgesie und das Ödem reduziert. Es wirkt aber besser analgetisch als antiinflammatorisch. Es arbeitet über Mechanismen, die nicht die Ausschüttung von PG-ähnlichen Substanzen einbeziehen (Tatsuo et al. 1994).

Meloxicam reduziert bei Ratten die bei Arthritis auftretenden peripher vermittelten Reflexantworten (Schwellung, Steifheit, Hyperalgesie, Schmerzverhalten), ohne die zentralvermittelten Reflexe zu beeinflussen. Die Geschwindigkeit der Aktion weist auf den direkten Effekt am sensibilisierten Nozizeptor hin (Laird et al. 1997).

Meloxicam ist beim Hund bei induzierter Arthritis wirksam (Van Bree et al. 1994).

Bupivacain intraartikulär verhindert beim Vogel den muskuloskelettalen Schmerz (Hocking et al. 1997).

Die Transkutane Elektrische Nervenstimulation (*TENS*) bei der Ratte kann die Hyperalgesie vollständig verhindern. Niedrige Dosen von Naloxon (selektiver μ -Blocker) blockieren die Antihyperalgesie des niedrigfrequenten TENS, hohe Dosen von Nalo-

xon (μ -, δ -, κ -Blocker) blockieren die hochfrequente TENS. Die high TENS wirkt durch delta-Rezeptoren im Rückenmark, die low TENS wird durch μ -Rezeptoren vermittelt. Die Blockade am κ -Rezeptor zeigt keine Wirkung (Sluka et al. 1999).

5.9.2 Endotoxin-Schock/Sepsis

Bei *E. coli* Sepsis der Ratte kann unter Naloxon + *Buprenorphin* und Naloxon + Epinephrin ein verbesserter MAP, BE und pH-Wert festgestellt werden, d.h. Buprenorphin stellt eine Therapiealternative beim Endotoxinschock dar (Tseng und Tso 1993).

Flunixin-Meglumin verhindert bei der *E. coli* Sepsis beim Hund die Hypotension, Hypoxämie, das frühe Stadium der portalen Hypertension und senkt die Bakterienkonzentration in der Lunge (Hardie et al. 1987).

Die Gabe subanästhetischer Dosen Ketamin wirkt sich immunmoduliernd, insbesondere auf die TNF-alpha Plasmakonzentration, bei Hunden mit experimentell induzierter Endotoxämie aus (DeClue et al. 2008).

5.9.3 Untersuchungen an trächtigen Tieren

Flunixin-Meglumin blockt beim Hund die Prostaglandinsynthese nur partiell und beeinflusst den Geburtsvorgang nicht (Williams et al. 1999).

5.9.4 Ischämie und Reperfuionsuntersuchungen

Gehirn

Unter (+)-*Pentazocin* ist bei der Ratte die Infarzierung bei zerebraler Ischämie geringer als unter (-)-*Pentazocin* (Takahashi et al. 1997). *Fentanyl* vergrößert bei Ratten die ischämischen Läsionen (Kofke et al. 1999). Bei Menschen mit erhöhtem intrakraniellen Druck verursachen *Alfentanil*, *Sufentanil* und *Fentanyl* zwar einen transienten Anstieg des intrakraniellen Druckes, allerdings ergibt sich kein Hinweis auf eine zerebrale Ischämie unter diesen Substanzen (Albanese et al. 1999).

Schwanz

Die Reperfusionshyperalgesie wird bei Ratten durch *Metamizol* verhindert, die Nozizeption selbst jedoch weder durch *Metamizol*, noch *Indomethacin*, *Diclofenac*, *Paracetamol* oder *Ibuprofen* (Gelgor et al. 92a). NSAIDs haben keinen Einfluss auf das Fluchtverhalten. Auch bei intrazerebroventrikulärer Gabe bei der Ratte wird die Reperfusionshyperalgesie verhindert, was auf die Produktion von Prostanoiden im ZNS hinweist (Gelgor et al. 1992b).

Hintergliedmaße

Bei Ischämie der Hintergliedmaße in Kombination mit Multiorganversagen (MODS) kann *Buprenorphin* bei der Maus eine adäquate Analgesie ohne Beeinflussung der Messparameter bewirken (Wiersma et al. 1997).

Herz

Bei Prämedikation mit *Butorphanol* beim Hund wird die Schwelle der ischämischen Präkonditionierung, d.h. die Schwelle zur Induktion einer Kardioprotektion, angehoben (Schwartz et al. 1997).

Auge

Flupirtin ist ein neuroprotektives Agens bei Retinaischämie durch den Einfluss auf den ATP-Level. Flupirtin kann die Aktivität der NMDA-Rezeptoren beim Kaninchen verringern (Osborne et al. 1996).

Magen

Verabreicht man *Acetaminophen* vor der Ischämie des Magens durch Abklemmen der A. coeliaca bei der Ratte, so wird die Fläche der Erosionen vermindert, der Anstieg der Lipidperoxide verhindert, ebenso die Lipidperoxidation in vitro. D.h., dass es einen Schutz der Magenmukosa gegen den Ischämie-Reperfusionsschaden bewirkt (Nakamoto et al. 1997).

Niere

Im Modell der renalen Ischämie zeigen Mäuse, die mit *Buprenorphin* analgetisch behandelt wurden, eine schnellere Rekonvaleszenz, einen geringeren Gewichtsverlust und schneller wieder normale Körpertemperatur. Es kann kein Einfluss auf den Grad der Nierenschädigung nach Ischämie und Reperfusion festgestellt werden (Deng et al. 2000).

Dünndarm

Eine Prämedikation mit *Morphinen* bei Ratten ahmt die Protektion durch Präkonditionierung nach, d.h. die Prämedikation stimuliert endogene Opiode wie Leu-Enkephalin (Zhang et al. 2001).

5.9.5 Untersuchungen zur Leberfunktion

Bei Patienten (Mensch) mit reduzierter Leberfunktion (z.B. Zirrhose) ist die nierenunabhängige Eliminations-Halbwertszeit von *Metamizol* verlängert (Zylber-Katz et al. 1995).

5.9.6 Motilität im Gastrointestinaltrakt

Wird *Buprenorphin* Ratten verabreicht (0,01-1,0 mg/kg s.c.), so verlangsamt sich die Darmassage. Unter Dosierungen über 1 mg/kg entspricht sie wieder der Geschwindigkeit bei Kontrolltieren (Cowan et al. 1977). *Oxymorphon* produziert keine Veränderungen in der Kolonmotilität. Messungen der Antinozizeption bei kolorektaler Distension werden also nicht beeinflusst (Briggs et al. 1995).

5.9.7 Neuropathie

Eine chronisch intermittierende *Morphingabe* kann bei der Ratte neuropathischen Schmerz verhindern. Es kommt zu keiner Toleranz (Chu et al. 2000).

Ketamin kann in niedriger Dosierung (0,01 – 1,0 mg/kg) bei der Ratte das nozizeptive Erscheinungsbild (mechanische Allodynie + Hyperalgesie, Kälte-Allodynie, Spontanschmerz) bei peripherer Neuropathie ohne Nebenwirkungen attenuieren (Qian et al. 1996).

5.9.8 Untersuchungen zur Nierenfunktion

Bei Humanpatienten mit einer Kreatinin-Clearance, die geringer als 30 ml/min ist, muss *Butorphanol* weniger häufig nachdosiert werden (Shyu et al. 1996).

Diclofenac verursacht beim Menschen eine massive Reduktion der Harnleiterperistaltik und des Urogramms. Diese Veränderungen werden weniger durch Perfusions Einschränkungen, als eher durch eine Reduktion der Urinausscheidung vermittelt. Unter Pethidin kann dieses Phänomen nicht beobachtet werden (Brough et al. 1998). Gesunde Hunde, die nach einer Operation mit Ketorolac, Ketoprofen oder Morphin behandelt wurden, zeigen 1-2 Tage danach einen signifikanten Abfall der Na-Clearance und eine Verringerung des spezifischen Harngewichtes. Zusätzlich zeigen einige der mit Ketorolac und Ketoprofen behandelten Tiere eine transiente Azotämie. Carprofen verursacht die geringsten Veränderungen der Nierenfunktion (Lobetti und Joubert 2000).

5.9.9 Peritonitis

I.p. appliziertes *Morphin* verhindert bei der Maus Entzündungen indem der Gehalt an plasmatischen chemotaktischen Faktoren (direkt und indirekt) reduziert wird (geringere Zahl der peritonealen Leukozyten, Kompensation durch hohe Aktivität) (Chadzinska et al. 1999).

5.9.10 Viszeraler Schmerz

Durch Aufdehnung des Duodenallumens bei der Ratte kann ein mechanischer, viszeraler Schmerz wiederholbar und reversibel produziert werden. Die Schmerzantwort kann durch *Morphin* dosisabhängig verhindert werden (Colburn et al. 1989).

Eine Studie am Menschen konnte zeigen, dass viszeraler Schmerz verursacht durch Aufdehnung des distalen Ösophagus durch *Ketamin* signifikant verringert werden konnte (Strigo et al. 2005).

Lokale μ - und δ -*Opiat*-Rezeptoren, aber keine κ -Rezeptoren können bei der Ratte die viszerale nozizeptive Transmission ins Rückenmark modulieren (Danzebrink et al. 1995).

Die kolorektale Distension ist ein effektives Modell, um opioid-induzierte viszerale Antinozizeption bei der Ratte zu prüfen (Briggs et al. 1995).

Unter Entzündungssituation des Kolons zeigen κ -Opioid-Rezeptor-Agonisten bei Ratten eine größere Potenz, was für eine periphere Hochregulation der κ -Rezeptoren spricht. Sowohl Morphin, als auch κ -Opioid-Rezeptor-Agonisten inhibieren beim Mo-

dell der kolorektalen Distension sowohl beim entzündeten, als auch beim nicht-entzündeten Kolon die viszeromotorische Antwort (Sengupta et al. 1999).

5.9.11 Postoperative Schmerzen

Eine subkutane und intrathekale *Morphin*applikation erhöht die Schwelle für eine Schmerzantwort bei der Ratte (Zahn et al. 1997).

5.9.12 Tumorgeschehen

Menke und Vaupel (1998) testeten mehrere Anästhetika und Analgetika bei der Ratte auf ihren Einfluss auf den Blutfluss im Tumor. Unter Thiobarbiturat, Chloralhydrat und Methoxyfluran ist der Fluss etwas höher, mit Etomidat, *Ketamin-Xylazin*, *Fentanyl*-Fluanison und Urethan etwas niedriger. Unter Midazolam, Midazolam + *Ketamin*, *Fentanyl* + Droperidol, Droperidol, Diazepam und Pentobarbital entspricht er dem beim wachen Tier. Es gibt keine zeitabhängigen Veränderungen. Nur unter Urethan und Methoxyfluran steigt der Fluss im Zeitverlauf leicht an und der Gefäßwiderstand fällt leicht ab.

Morphine induzieren Apoptose und inhibieren die $TNF\alpha$ -Gen-Expression. Manche Opioide können das Wachstum humaner Tumorzelllinien beeinträchtigen (Anti-Tumoraktivität) (Sueoka et al. 1998).

Tilidin zeigt kein tumorogenes Potential bei Ratten und Mäusen (McGuire et al. 1986).

Wird das Schmerzunterdrückungssystem direkt über ein Nicht-Opioid-Subsystem (direkte Injektion von β -*Endorphin* in Gehirn) bei der Ratte aktiviert, so kann die Zahl artifizierender Lungenmetastasen ansteigen. Dieses System ist durch Naloxon zu blockieren (Simon et al. 1984). Verschiedene *Opiate* können bei der Maus das Wachstum von Sarkom-37 und dessen Disseminierung sowohl verhindern als auch stimulieren. Sie können auch den wachstumanregenden Effekt des Operationstraumas reduzieren (Beliaev et al. 1985).

Tumorzellen (Ehrlich-Aszites-Zellen), die in vitro mit *Pentazocin* vorbehandelt waren, führen bei der Maus nicht zu Tumorwachstum. Wird einer Maus zusätzlich zu den Tumorzellen auch Pentazocin i.p. injiziert, so verlängert sich die Überlebenszeit (Kigoshi et al. 1981).

Das B16BL6-Melanom der Maus verursacht Schmerz und Hyperalgesie, die v.a. ab 14 d verstärkt sind. *Morphine* verhindern die Hyperalgesie, wobei v.a. in der 2. Phase höhere Dosierungen nötig sind, durch die allerdings bald eine Toleranz ausgelöst wird. Diese Art einer *Morphin*applikation supprimiert das Tumorwachstum und die Metastasierung. Eine Neurektomie des Tumorgebietes wirkt in gleicher Weise (Kuraishi et al. 2001).

Werden Mäusen S20Y-Zellen (Neuroblastom) eine Woche nach *Heroin*-Vorbehandlung injiziert, so wird in allen Dosierungen das Tumorwachstum behindert und die Überlebenszeit verlängert. Die Tumorgroße unterscheidet sich nicht von den Kontrollen. Dieser Effekt ist durch Naloxon blockierbar. *Opiate* modulieren also das Neoplasiewachstum (Zagon und McLaughlin 1981).

6 Verfahren der Schmerzausschaltung im Rahmen operativer Eingriffe

6.1 Allgemeinanästhesie

Prämedikation – Präemptive Analgesie

Unter Prämedikation wird allgemein die Gabe eines Sedativums und/oder eines Analgetikums und/oder Anticholinergikums vor der Narkoseeinleitung verstanden.

Die Prämedikation mit α_2 -Adrenozeptor-Agonisten (z.B. Medetomidin/Xylazin) führt zu ausgeprägter Sedation für 3 bis 6 Stunden. Es besteht auch eine *leichte Analgesie* (Xylazin: 5-10 min, Medetomidin: 30-45 min).

Diese Prämedikation kann aber auch in Form einer sedativ-analgetischen Prämedikation durchgeführt werden und kommt dann dem Konzept der präemptiven Analgesie nahe. Bei diesem Konzept wird durch Gabe von Analgetika wie Opioiden (z.B. Fentanyl, Levomethadon, Buprenorphin, Butorphanol) oder Phencyklidin (Ketamin) vor dem Auftreten der Schmerzen die Entwicklung der sekundären Hyperalgesie verhindert. Die postoperativ benötigten Analgetikadosen können gesenkt werden. Besonders Ketamin in Minimaldosierung scheint diese zentrale Sensibilisierung verhindern zu können. Ketamin wirkt besonders gut bei ischämischem und somatischem Schmerz. Bei einer Dosis von 0,1 bis 0,2 mg/kg, in der p.op. Phase verabreicht, hat es eine Wirkdauer von ca. 30 min. Ketamin zeigt Synergismus mit Opioiden (Lascelles 2000). In dieser Dosierung verhindert Ketamin die p.op. Hyperalgesie für 10-12 Stunden (Slingsby 1999).

Wird Buprenorphin bei kleinen Nagern präoperativ eingesetzt, so kann es z.B. zur Fehleinschätzung der Narkosetiefe bzw. zu einer Verstärkung der Atemdepression während der Narkose kommen. Daher sollten nur erfahrene Anästhesisten Buprenorphin präemptiv einsetzen, ansonsten wird der intra- und postoperative Einsatz empfohlen. Zudem ist unter dem Einfluss von Opioiden, speziell dem Buprenorphin mit einem bei Ratten typischen Verhalten, dem sog. Pica-Verhalten als Zeichen des Unwohlseins zu rechnen, das zu unerwünschter Allotriophagie führt.

Diese präemptive Analgesie kann auch durch eine Neurolept-Analgesie (NLA) erzielt werden. Dabei wird durch die prämedikative Applikation eines Neuroleptikums (z.B. Acepromazin, Azaperon) und eines Analgetikums (z.B. Fentanyl, Levomethadon, Buprenorphin, Butorphanol) ein neurolept-analgetischer Zustand erreicht, bei dem eine tiefe Sedation gepaart mit einer ausgeprägten Analgesie eintritt.

Chirurgische Anästhesie

Es ist zu beachten, dass ein Teil der zur Anästhesie eingesetzten Pharmaka keine Analgesie induziert. Die am häufigsten eingesetzten, primär nicht analgetischen wirkenden Pharmaka sind: Benzodiazepine (z.B. Diazepam, Midazolam), Neuroleptika (z.B. Acepromazin, Azaperon), Propofol, Barbiturate (z.B. Thiobarbiturate, Pentobarbital), Isofluran und Sevofluran.

Diese können auch unter bestimmten Bedingungen für schmerzhaftige Eingriffe eingesetzt werden:

- wenn der Schmerzreiz nur sehr kurz ist,
- wenn die ausgelöste Hypnose tief genug ist (es ist dann jedoch mit stärkeren Nebenwirkungen zu rechnen)

Folgende Methoden können als Prämedikation für stärker schmerzhaft Eingriffe verwendet werden:

➤ *Hypnoanalgesie*

= *Hypnotikum* (z.B. Propofol) + *Analgetikum* (z.B. Fentanyl, Ketamin)

bei allen Tierarten einsetzbar, entspricht dem Prototyp einer herzschonenden Anästhesie, die jederzeit in ihrer Tiefe veränderbar ist, empfiehlt sich als Dauertropf-infusion über Perfusoren

➤ *Sedativum* (z.B. Xylazin, Medetomidin) + *Analgetikum* (z.B. Ketamin)

Die Kombination von Xylazin mit Ketamin ist eine bei vielen Versuchstieren häufig angewendete Kombinationsanästhesie, die sich durch die Substitution von Acepromazin noch stabilisieren lässt.

➤ *Inhalationsanästhesie*

- als Monoanästhesie bei Nagern (keine Reaktionen auf Schmerzstimuli intra op.), allerdings muss rechtzeitig vor dem schnellen Abfluten das geeignete p.op. Analgetikum seinen Wirkspiegel erreicht haben, d.h. Buprenorphin z. B. muss mindestens 30 min vorher appliziert worden sein
- die unter Monoanästhesie erreichte chirurgische Toleranz bedingt wegen der Kardiotoxizität hoher Inhalationsanästhetikadosen einen niedrigen Blutdruck. Eine Monoanästhesie wird bei kleinen Versuchstieren häufig wegen der guten Steuerbarkeit angewandt.
- als Kombination zur Injektionsanästhesie in Form einer balancierten Anästhesie, vor allem bei Tiearten, bei denen eine i.v. Applikation von Anästhetika möglich ist. Es können sowohl das Inhalationsanästhetikum als auch die Injektionsanästhetika in balancierter Art und Weise eingesetzt werden. Beim Hund ist so eine i.v. Einleitungsanästhesie mit einer Anästhesiefortführung i.v. und in niedriger Dosierung mit Isofluran möglich.

Analgesie im Verlauf der Anästhesie

Anästhesiestadium I (sog. Analgesiostadium in der Humanmedizin):

- Einleitungsstadium, in dessen Verlauf es zur fortschreitenden Dämpfung des Bewusstseins kommt
- entspricht einer Sedation mit Neuroleptika (z.B. Acepromazin, Azaperon)
- Individuen sind mehr oder weniger stark psychisch gedämpft, die Spontanmotorik ist herabgesetzt, willkürliches Verhalten besteht weiter
- schmerzhaft Manipulationen führen zu Abwehrbewegungen und Schmerzäußerungen sowie zu einem Katecholaminanstieg und unterliegen keiner Amnesie. Sie sollten deshalb ohne zusätzliche systemische oder regionale Gabe von Analgetika nicht durchgeführt werden.
- *es besteht keine Analgesie!*

Anästhesiestadium II (Exzitationsstadium)

- wird bei jeder Narkoseein- und -ausleitung durchlaufen

- durch hohe i.v. Dosen von Benzodiazepinen, α_2 -Agonisten, Neuroleptanalgesien oder bei Kammer- und Maskeninhalation mit Inhalationsanästhetika
- einwirkender Stress oder Schmerzreize scheinen Exzitationserscheinungen noch zu verstärken. Gegenmaßnahme: z.B. sofortige i.v.-Injektion von Propofol nach Wirkung (3-5mg/kgKG) zur Vertiefung
- Neuroleptanalgesien können Hyperakusie erzeugen
- *es besteht keine Analgesie!*

Anästhesiestadium III₁ (Stadium der Hypnose)

- durch hypnotisch wirkende Anästhetika (z.B. Propofol, Barbiturate mit/ohne Benzodiazepin-, α_2 -Agonisten- oder Neuroleptprämedikation) oder durch Inhalationsanästhetika (z.B. Isofluran, Sevofluran) hervorgerufen
- bei Mononarkose mit Inhalationsanästhetika: Vertiefung bis zum Stadium III₂ kann nur durch kreislaufbelastende Konzentrationen erreicht werden
- es besteht Bewusstlosigkeit mit guter Muskellerschlaffung (Relaxation³) aber *keine Analgesie*, wenn nicht analgetisch wirkende Substanzen verabreicht wurden
- Schmerzreize führen zu Erhöhung von Herz- und Atemfrequenz sowie des Blutdrucks bedingt durch die Ausschüttung von Katecholaminen und eventuell auch zu unkoordinierten Bewegungen
- durch langanhaltende Schmerzen kann es auch während der Anästhesie zum neurogenen Schock mit allen Konsequenzen des Kreislaufversagens kommen
- im Zweifelsfall analgetische Maßnahmen in Form eines kurz wirksamen Analgetikums (z.B. Fentanyl, Alfentanil, Remifentanil) oder eines auch post-anästhetisch wirkendem Analgetikum wie Levomethadon, Piritramid oder Pethidin
- geringe Dosen eines Hypnotikums (Propofol, Thiobarbiturat) oder die Applikation eines Inhalationsanästhetikums führen in den Idealzustand der chirurgisch nutzbaren Anästhesie - in das Anästhesiestadium III₂

Anästhesiestadium III₂ (Stadium der chirurgischen Toleranz):

- hier besteht definitionsgemäß eine *ausgeprägte Analgesie*
- wird diese durch eine Monoanästhesie mit Inhalationsanästhetika induziert, kann dies in toxische Konzentrationsbereiche führen
- eine Kombinationsanästhesie ist zum Erzielen dieses Stadiums zu empfehlen, z.B. eine Basisanästhesie mit Injektionsanästhetika vor der Inhalationsanästhesie oder die geeignete Kombination verschiedener Injektionsanästhetika

Anästhesiestadium III₃ (Stadium der Depression):

- nahezu alle Reflexe sind ausgeschaltet
- Atmung und Kreislauf sind stark deprimiert

³ Bei der zusätzlichen Anwendung von Muskelrelaxantien bei der Anästhesie ist für die Einschätzung der adäquaten Anästhesietiefe (mit ausreichender Schmerzausschaltung) die Reaktion von Atmungs- und Kreislaufparametern auf Schmerzreize unbedingt heranzuziehen, da das Tier keine Schmerzreaktionen durch Muskelkontraktion (Bewegung, Reflexe) anzeigen kann. Die alleinige Anwendung von Muskelrelaxantien zum Zwecke der Immobilisierung für schmerzhafte Prozeduren ist nicht tierschutzkonform.

- *alle Schmerzreaktionen sind unterdrückt*

Anästhesiestadium IV (Stadium der Asphyxie):

- es besteht absolute Reflexlosigkeit, die Pupille ist weit und lichtstarr
- bei Spontanatmung: Atemstillstand sowie massive Kreislaufdepression
- *es ist keine Reaktion auf Schmerzreize zu erkennen*

Schlussfolgerung zur Analgesie während anästhetischer Maßnahmen

Bis zu einer Narkosetiefe, die dem Stadium III₁ entspricht, ist keine Analgesie ausgebildet. Deshalb müssen bei zu erwartenden Schmerzen zusätzlich analgetische Maßnahmen ergriffen werden. Die Gabe von Lachgas als zusätzliches Analgetikum in diesem Zusammenhang ist nicht sinnvoll, da Lachgas im Gegensatz zum Menschen beim Tier nicht analgetisch wirksam ist. Allerdings hat es potenzierende Eigenschaften auf andere Anästhetika.

Typische Zeichen der Anästhesiestadien bei unterschiedlichen Spezies

Stadium	Bezeichnung	Analgesie	Nager	Kaninchen	Hund	Katze	Schwein	Schaf
I	Analgesie	-	<i>Psychische Dämpfung, reduzierte Spontanmotorik, keine Amnesie</i>					
II	Exzitation	-	Ruderbewegungen, Zittern der Barthaare, Urinabsatz	Opisthotonus, Nystagmus, Mümmeln, Urinabsatz	Seitl. Kopfschlagen, evtl. unkontr. Schnappen, Gähnen, Zungenrollen, Nystagmus	Opisthotonus, Streckkrämpfe, Fauchen	Ruderbewegungen	Zittern, Nystagmus, unkontr. Kopfbewegungen
III1	Hypnose	-	<i>Relaxation, Zwischenzehenreflex (Fußrückziehreflex) leicht +, Lidreflex +/-, Atem- und Kreislaufreaktionen auf Schmerzreiz</i>					
			Zentrale Bulbusstellung		Leichter Nickhautvorfall, Bulbusrotation, Schluckreflex oft +		Bulbusrotation	Speicheln
III2	chirurgischeToleranz	+	<i>Zwischenzehenreflex (Fußrückziehreflex) gerade -, Lidreflex -, Ohrkneifrefl. -, Kornealreflex +, keine Reaktionen auf Schmerzreize</i>					
			Leichter Exophthalmus	Leichte Bulbusrotation, leichter Nickhautvorfall	Bulbusrotation, starker Nickhautvorfall		Rüsselkneifreflex -, Bulbus zentral	Speicheln
III3	Depression	+	<i>Zwischenzehenreflex (Fußrückziehreflex) --, Kornealreflex -</i>					
			Starker Exophthalmus	Fischauge, starrer Bulbus starker Nickhautvorfall	Zentralgestellter Bulbus			Kein Speicheln mehr
IV	Asphyxie	++	<i>Reflexlosigkeit, Schnappatmung, weiter starrer Blick mit zentralgestelltem Bulbus, trockene Kornea, trockene Schleimhäute</i>					

6.2 Lokalanalgesie

Als Lokalanalgesie (auch Lokalanästhesie) kommen folgende Formen zum Einsatz:

- Oberflächen-A.: Haut, Kornea, Schleimhäute (alle Spezies)
- Infiltrations-A.: Leitungsanästhesie, Plexusblockade (ab Rattengröße)
- Epidural-A.: Punktion des Epiduralraums und Instillation von Lokalanästhetika, Morphin oder α_2 -Agonisten

Als Lokalanästhetika werden folgende Substanzen eingesetzt:

- Procain, Tetracain, Lidocain, Mepivacain, Bupivacain, Ropivacain, Etidocain, Oxibuprocain, Pooxymetacain

Dabei ist immer zu bedenken:

Sowohl die Applikation einer Lokalanalgesie als auch die Durchführung von Maßnahmen unter einer alleinigen Lokalanalgesie sind mit erheblichem Stress für die Tiere verbunden sind. Daher muss die Lokalanästhesie nahezu immer mit einer Basisanästhesie kombiniert werden.

6.3 Systemische Analgetika (zur post-operativen Versorgung)

Als systemische wirkende Analgetika zur postoperativen Versorgung können herangezogen werden:

1. Opioide
 - Buprenorphin, Piritramid, Pethidin, Butorphanol, Tramadol, Fentanyl
2. Nicht-Opioide
 - 2.1. Nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAIDs)
 - Carprofen, Etodolac, Flunixin-Meglumin, Ketoprofen, Meclofenaminsäure, Meloxicam, Nifluminsäure, Phenylbutazon, Piroxicam, Tepoxalin, Tolfenaminsäure, Vedaprofen
 - 2.2. Antipyretika
 - Metamizol, Acetylsalizylsäure
3. Phenzyklidine
 - Ketamin als prä- oder intraoperativer Bolus mit peri- und post-operativer Dauertropfinfusion

Von dem unkritischen Einsatz üblicherweise in der humanmedizinischen Schmerzapotheke anzutreffenden Substanzen (Diclofenac, Paracetamol...) muss aus vielerlei Gründen abgeraten werden (oft toxisch, Halbwertszeit viel zu kurz...).

Applikationsformen

- intravenös:
Die intravenöse Injektion gewährleistet eine sichere Applikation bei raschem

Wirkungseintritt (Ausnahme: verzögerter Wirkungseintritt Buprenorphin). Sie stellt die beste Darbietungsform für Opioide dar. Über periphere Katheter ist die kontinuierliche Applikation (DTI, Perfusor) möglich, somit lassen sich auch kurzwirksame Analgetika sinnvoll einsetzen. Bei kleinen Versuchstieren ist diese Applikationsform eher unüblich.

– intramuskulär:

Die intramuskuläre Injektion sollte insbesondere bei kleinen Versuchstieren vermieden werden, da sie schmerzhaft ist. Ausnahme ist hier das Schwein, da diese Applikationsform bei dieser Tierart einfacher als eine subkutane Injektion durchzuführen ist.

– subkutan:

Die subkutane Injektion ist in der unmittelbaren postoperativen Phase die am häufigsten durchgeführte Applikationsart. Sie ist gut geeignet für NSAID's, da deren Bioverfügbarkeit nach subkutaner Injektion hoch ist. Im Gegensatz dazu sollte bei Opioiden bei subkutaner Verabreichung höher dosiert werden, da die Resorption im Vergleich zu anderen Applikationsformen herabgesetzt ist.

Der Einsatz osmotischer Minipumpen, die subkutan implantiert werden und kontinuierlich ein Analgetikum abgeben, stellt eine sehr elegante Methode der postoperativen Schmerztherapie dar.

– perkutan:

Die perkutane Applikation von Analgetika erfolgt über Pflaster, die mit den Wirkstoffen Fentanyl und Buprenorphin erhältlich sind. Diese Applikationsform sollte nur gut überlegt eingesetzt werden, da hier einige Besonderheiten zu beachten sind:

- die Dosierung ist schwierig, da diese Pflaster für die Humanmedizin konzipiert und nicht auf die Körpergewichte insbesondere der kleinen Versuchstiere ausgerichtet sind
- die aufgrund einer Schmerzsymptomatik veränderte Durchblutung der Haut kann zu veränderter Resorption und damit auch zu geringeren Wirkspiegeln führen
- der Wirkungseintritt und –effekt der Analgetika ist individuell stark unterschiedlich
- bei frühzeitiger Applikation (preemptiv) besteht die Gefahr einer Verstärkung der durch die Allgemeinanästhetika ausgelösten Atemdepression

– oral:

Die orale Applikation ist in der unmittelbaren postoperativen Phase eher ungeeignet es sei denn, das Analgetikum wird z.B. in Tropfenform direkt in die Mundhöhle appliziert. Die orale Aufnahme in ausreichender Menge eines Analgetikums über Futter oder Wasser ist direkt postoperativ aufgrund der schmerzbedingten reduzierten Futter- und Wasseraufnahme nicht zu gewährleisten. Die Fortführung einer Schmerztherapie nach initialer parenteraler Applikation kann jedoch sinnvoll sein, da dies eine stressfreie Methode für das Versuchstier darstellt.

– lokale Applikation:

Die Applikation von Lokalanästhetika kann als Ergänzung der parenteralen Therapie eingesetzt werden. Beispiele:

- lokale Infiltration: kostale Nervenblockaden nach Thorakotomien
- epidurale Injektion: Analgesie nach Eingriffen in der hinteren Körperhälfte

- intraartikulär: Applikation von Opioiden, da intraartikulär lokalisierte Opiod receptoren nachgewiesen sind

Die Angaben der folgenden Dosierungstabellen basieren auf der einschlägigen Literatur und den eigenen Erfahrungen der Autoren. Die Dosierungen müssen der jeweiligen klinischen Situation und den Versuchsanforderungen angepasst werden. Übliche Nebenwirkungen sind den Produktinformationen, die beim Routinegebrauch am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen der Tabelle zu entnehmen. Mit einem akuten Auftreten von Nebenwirkungen ist v. a. bei schneller intravenöser Injektion zu rechnen.

6.4 Zusammenfassung des Wirkungs- und Nebenwirkungsprofils der bekanntesten Substanzen

(Dosierungsangaben siehe nächsten Abschnitt)

	Wirkstoff	Handelsname (Beispiele)	Einsatzgebiet	Gegenanzeigen bzw. Nebenwirkungen	Anmerkungen
Opiode	Piritramid	Dipidor	stärkste Schmerzen aller Arten (v.a. p.op.)	Langzeitanwendung (>3d), da Obstipation	titrierend unter strenger Überwachung der Atemtätigkeit
	Fentanyl-Pflaster	Durogesic	langanhaltende Analgesie bis zu 3 Tagen bei Hund, Kaninchen, Schwein, Wdk.	Nager, bei Bedarf sofortiger Analgesie, Fieber, Atemdepression	anfängliches Therapieloch für 6-24 Stunden, ungleichmäßige Absorption, sorgfältiger Patienten- und Anwenderschutz (Hinweise im Beipackzettel beachten)
	Tramadol	Tramal	Schwächere bis mittlere Schmerzen, als Dauertropfinfusion (DTI) oder im Trinkwasser bei Kleinnagern	starke Schmerzen	kurze Wirkdauer, evtl. DTI oder im Trinkwasser bei Ratte und Maus
	Pethidin	Dolantin	schwächere Schmerzen, durch Spasmolyse geeignet für alle Eingriffe an Darm, Gallen- und Pankreasgang	Langzeitgabe	nur kurze Wirkdauer
	Buprenorphin	Temgesic	mittel bis starke Schmerzen, zur Teilantagonisierung von Effekten reiner μ -Agonisten	Gallengangs- und Pankreasganguntersuchungen, Obstipation bei Anwendung >5d	in niedrigen Dosen exzitatorisch, in hohen sedierend, Allotriophagie, CAVE bei präoperativer Anwendung
	Methadon	Heptadon	Starke Schmerzen bei Hund, Katze	Unruhe in der Aufwachphase, Hecheln, Bradykardie, Vokalisation	3-4 Stunden Wirkdauer
	L-Methadon	L-Polamivet			3-4 Stunden Wirkdauer, in L-Polamivet Fenpipramid (Parasympatholytikum) enthalten
	Butorphanol	Morphasol	kurzzeitige Therapie mittelgradiger bis leichter Schmerzen	Langzeitbehandlung, starke Schmerzen	hervorragend antitussiv
Nicht-Opiode	Acetylsalicylsäure	Aspirin, ASS	leichte Entzündungsschmerzen, bei denen zusätzlich antithrombotische Wirkung erwünscht ist, Fieber	Blutungsgefahr, GIT-Schäden	CAVE bei präop. Verabreichung Blutungsgefahr
	Metamizol	Vetalgin, Novalgin	leichte bis starke Schmerzen, bes. im Abdomen, spasmolytisch, Langzeitapplikation nur als DTI, Fieber	Langzeitbehandlung	gut mit Opioiden kombinierbar CAVE nur sehr langsam i.v.
	Carprofen	Rimadyl	alle Arten von Entzündungsschmerz, v.a. bei Operationen, auch akute und chronische Entzündungen des Bewegungsapparates	Magen-Darm-	wirkt besonders gut, wenn vor dem Insult verabreicht, auch langfristig anwendbar, gut mit Opioiden kombinierbar
	Flunixin-Meglumin	Finadyne	akute und chronische Entzündungsschmerzen, Endotoxinschock		gewisse Nephrotoxizität
	Ketoprofen	Romefen	s.o., zusätzlich bei Augeneingriffen		

	Meloxicam	Metacam	Schmerzzustände aller Arten	und Nierenstörungen	wirkt besonders gut, wenn vor dem Insult verabreicht, auch langfristig anwendbar, gut mit Opioiden kombinierbar
	Phenylbutazon	Tomanol, Phenylarthrit	entzündungshemmend, v.a. am Bewegungsapparat, evtl. beim Wdk.		großes Nebenwirkungsspektrum, nicht für Routine geeignet
	Tolfenaminsäure	Tolfedine	akute und chronische Entzündungsschmerzen, Fiebersenkung		gut für Katze geeignet
Phenzyklidin	Ketamin	Ketasol	Schmerzzustände aller Arten	Erhöhter Muskeltonus, Hyperthermie, Reflexe erhalten	Bevorzugt in Kombination mit Opioiden, Bolus, evtl. plus Dauertropfinfusion (kurze Wirkdauer)

6.5 Hilfsmethoden

Da jede Art von Stress die Schmerzschwelle senkt, ist eine stressfreie Umgebung und ein stressfreier Umgang mit dem Tier, d.h. allgemein alles, was das Wohlbefinden des Tieres fördert, die beste Garantie für geringen Schmerzmittelbedarf.

Folgende Methoden sind hilfreich:

➤ intra operativ

- atraumatische Operationsmethoden, d.h. Beherrschung der entsprechenden chirurgischen Methode (gewebsschonendes operatives Vorgehen, kurze OP-Zeit, spannungsfreie Nähte, wenig Drainagen)
- Anwendung minimal invasiver Verfahren
- adequate peri-operative Überwachung und Versorgung (Flüssigkeitstherapie, Lagerung, Wärme, ...)

➤ post operativ

- Kältepacks (v.a. direkt nach einem Gewebetrauma)
- Wärmepacks (bei unterkühlten Tieren, eigentlich nach fast jeder Anästhesie sinnvoll)
- Haltung der Tiere möglichst in gewohnten Gruppen und/oder in der gewohnten Umgebung
- Langzeitsedativa (Perphenazin) bei Tieren, die extrem unruhig, aggressiv bzw. selbstaggressiv sind (z.B. bei Automutilationen bei Nagern und Kaninchen)

Unterstützende Therapie					
Pharmakon	Kleine Versuchstiere	Hund, Katze	Schaf, Schwein	Indikation(Beisp.)	
Perphenazin	<p>kleine Versuchstiere (allgemein)</p> <p>5 mg/kg s.c., Wirkdauer i.d.R. mehrere Tage (Pachner 1998)</p> <p>Ratte</p> <p>Perphenazin-Enanthat (Decentan-Depot[®], Merck, Darmstadt) wird in einer Dosis von 5 mg/kg KG in 1%iger Lösung in mittelketigen Triglyceriden (Miglyol 812[®], Caesar & Loretz, Hilden) intramuskulär appliziert (Injektionsvolumen gesamt: 0,2 ml). Die erste Injektion erfolgt intramuskulär einen Tag präoperativ, die weiteren Injektionen im Abstand von jeweils 3 Tagen über einen längeren Zeitraum.</p>			Verhinderung von Automutilation, Phantomschmerzen	
Scopolamin + Metamizol (Buscopan compositum [®])	0,2 – 0,4 ml/Tier i.m., s.c.	Nicht bei Katze anwenden. Hund einmalig 0,1 ml/kg i.v., i.m.	einmalig 0,1 ml/kg i.v., i.m.	Gastroenteritis, spastische Kolik, Tympanie (Wiederkäuer), Spasmen im Urogenitalbereich	
Steroidale Antiphlogistika	Prednison	<p>Nager + Kaninchen</p> <p>1-2 mg/kg alle 24 h i.v., s.c.</p>	<p>Hund</p> <p>0,5-1 mg/kg alle 12-24h, danach alle 48h i.v., i.m., p.o.</p> <p>Katze</p> <p>2,2 mg/kg alle 12-24 h, danach alle 48 h i.v., i.m., p.o.</p>	<p>Pferd, Wiederkäuer, Schwein</p> <p>0,5 mg/kg i.m.</p>	<p>bei entzündlich-oedematösen Vorgängen</p> <p>nicht in Kombination mit NSAIDs</p>
	Dexamethason	<p>Nager + Kaninchen:</p> <p>0,2 mg/kg alle 24 h i.v., s.c.</p>	<p>Hund</p> <p>0,1-0,2 mg/kg alle 12-24h i.v., i.m., p.o.;</p> <p>antiinflammatorisch. antiallergisch: 0.1 - 0.5 mg/kg i.m. oder i.v.;</p> <p>Hirn- und Rückenmarksschwellung bzw. Ödem nach Trauma/Diskopathie/Tumoren: initial 2 - 3 mg/kg i.v., dann Ausschleichen auf 0.2 mg/kg am Tag</p> <p>Katze</p> <p>0,1-0,2 mg/kg alle 12-24 h i.v., i.m., p.o.</p>	<p>Pferd, Wiederkäuer, Schwein</p> <p>0,06 mg/kg i.v., i.m.</p>	

7 Dosierungstabellen

Dosierungstabelle Hund				
Substanz	Dosis (mg/kg)	Applikationsart	Applikationsintervall	Bemerkungen
Buprenorphin	0,01 - 0,02	i.v., i.m., s.c.	6 - 8h	Das Applikationsintervall kann durch Kombination mit anderen Analgetika verlängert werden
Butorphanol	0,1 - 0,5 - 1,0	i.v., i.m., s.c.	1 - 2h	
Fentanyl - Patch	5 - 10 kg: 25µg/h, 10 - 20 kg: 50µg/h, 20 - 30 kg: 75µg/h, ab 30 kg: 100µg/h	transdermal	48-72h	CAVE orale Aufnahme
Methadon L-Methadon	0,1 - 0,5	s.c., i.m., i.v.	4h	Hecheln, Unruhe
Pethidin	2,0 – 6,0	i.m., s.c.	1 - 2h	spasmolytisch an glatter Muskulatur
Piritramid	0,1 0,2 0,1 (- 0,3)/h	i.v. s.c. i.v.	1 - 2h 2h DTI	
Tramadol	1 (- 3)/h	i.v.	DTI	
ASS	25,0 10,0	p.o. langsam i.v.	6 - 8h	
Metamizol	20,0 - 50,0	langsam i.v., s.c., i.m.	4h	spasmolytisch an glatter Muskulatur
Carprofen	4,0 oder 2,0	i.v., i.m., p.o., s.c.	24h 12h	
Flunixin - Meglumini	0,5 - 1,0	i.v., i.m., s.c., p.o.	24h	über max. 3d, bei Endotoxin - Schock alle 12h
Ketoprofen	1,0 - 2,0 ab 2.d 0,5 - 1,0	i.v., i.m., s.c. p.o.	24h	über 3 - 5d
Meloxicam	0,2	p.o., s.c., i.v.	24h	Nach Erstapplikation reduzieren auf 0,1 mg/kg
Piroxicam	0,3	p.o.	48h	
Tolfenaminsäure	4,0	s.c., p.o.	24h	max. 3d
Ketamin	als Bolus zur Schmerztherapie 0,5 – 2 mg/kg (z.B. vor chirurgischem Eingriff, während Anaesthesie) als Dauertropfinfusion während Anaesthesie 10-30 µg/kg min ⁻¹ zur post-operativen Schmerztherapie 2 - 20 µg/kg min ⁻¹	als Bolus i.m., i.v. als Dauertropfinfusion i.v.		Dauertropfinfusion mit der Zeit heruntertitrieren (z.B. nach 18 h nur noch 2 µg/kg min ⁻¹)

Dosierungstabelle Katze				
Substanz	Dosis (mg/kg)	Applikationsart	Applikationsintervall	Bemerkungen
Buprenorphin	0,005 - 0,01	i.m., s.c., i.v.	8 - 12h	Mydriasis, Hyperthermie
Butorphanol	0,1 - 0,5	i.v., s.c., i.m.	2 - 4h	
Pethidin	5,0 - 10,0	i.m., s.c.	2 - 3h	
ASS	10 - 25	p.o.	24 - 36h	
Metamizol	20 - 50	langsam i.v., i.m., s.c.	6h	Schäumen!!
Carprofen	2,0 - 4,0	i.v., i.m., p.o., s.c.	24h 12h	
Flunixin - Meglumin	0,125 - 0,25	s.c.	12h	über max. 3d
Ketoprofen	1,0 - 2,0 initial, 0,5 - 1,0	s.c., p.o. p.o.	24h	über 3 - 5d
Meloxicam	0,2 initial dann 0,1	s.c., p.o.	24h	
Tolfenaminsäure	4,0	s.c., p.o.	24h	max. 3d
Ketamin	als Bolus zur Schmerztherapie 0,5 – 2 mg/kg (z.B. vor chirurgischem Eingriff, während Anaesthesie) als Dauertropfinfusion während Anaesthesie 10-30 µg/kg min ⁻¹ zur post-operativen Schmerztherapie 2 - 20 µg/kg min ⁻¹	als Bolus i.m., i.v. als Dauertropfinfusion i.v.		Dauertropfinfusion mit der Zeit herunter titrieren (z.B. nach 18 h nur noch 2 µg/kg min ⁻¹)

Dosierungstabelle Kaninchen				
Substanz	Dosis (mg/kg)	Applikationsart	Applikationsintervall	Bemerkungen
Buprenorphin	0,01 - 0,05	s.c., i.m., i.v.	8 - 12h	
Butorphanol	0,5	s.c.	4 - 6h	
Metamizol	20,0 - 50,0	langsam i.v., i.m., s.c.	4h	
Carprofen	4 - 5	i.v., s.c., p.o.	24h	
Meloxicam	0,2 – 1,0	s.c., p.o.	12h	

Dosierungstabelle Ratte				
Substanz	Dosis (mg/kg)	Applikationsart	Applikationsintervall	Bemerkungen
Buprenorphin	0,03 - 0,05	s.c.	6 - 12h	
Butorphanol	0,5 - 2,0	s.c.	4 h	
Tramadol	2,5 mg/100 ml Trinkwasser	p.o.	dauernd	im Trinkwasser
ASS	100	p.o.	24h	
Metamizol	100	s.c., p.o.	6h	
Carprofen	4,0 - 5,0	s.c.	24h	
Flunixin - Meglumin	1,0	s.c.	24h	
Meloxicam	0,2 – 1,0	s.c., p.o.	24h	

Dosierungstabelle Meerschweinchen, Chinchilla, Maus, Hamster				
Substanz	Dosis (mg/kg)	Applikationsart	Applikationsintervall	Bemerkungen
Buprenorphin	0,05 - 0,5 (Meerschweinchen)	s.c., i.p.	6 - 12h	nicht Hamster
	0,05 - 0,1 (Maus)			
Butorphanol	1,0 - 5,0	s.c.	4 - 6h	nicht Hamster
Tramadol	2,5 mg/100 ml Trinkwasser	p.o.	dauernd	Maus, im Trinkwasser
Flunixin - Meglumin	3,0 - 5,0 (Maus)	s.c.	12h	
ASS	120,0 - 300,0	p.o.	24h	nicht Hamster, Meerschweinchen
Metamizol	80,0 (3 Tropfen/kg) (Meerschweinchen)	p.o.	alle 4 - 6h	
	200,0 (8 Tropfen/kg) (Maus)			
	100,0 (4 Tropfen/kg) (Hamster)			
Carprofen	4,0 - 5,0	s.c.	24h	
Meloxicam	0,5 (Meerschweinchen)	s.c., p.o.	12 - 24h	
	1 (Hamster/Maus)			

Dosierungstabelle Vögel				
Substanz	Dosis (mg/kg)	Applikationsart	Applikationsintervall	Bemerkungen
Buprenorphin	0,25 - 0,5	i.m.	6h	
Butorphanol	1,0 - 4,0	i.m.	2h	
Metamizol	25 (1 Tropfen/kg)	p.o.	6h	empirisch
Carprofen	4,0 - 6,0	i.m., s.c.	12 - 24h	empirisch
Meloxicam	0,1 - 0,5	s.c., p.o.	24h	

Dosierungstabelle Pferd, Wiederkäuer und Schwein (Dosisangaben in mg/kg KG)			
Substanz	Pferd	Wiederkäuer	Schwein
Buprenorphin	0,004 - 0,006 i.v., i.m.	0,001 - 0,01 i.v., i.m., s.c. alle 6 - 12h	0,005 - 0,05 - 0,1 i.v., i.m. alle 8 - 12h
Butorphanol	0,05 - 0,1 i.v., i.m. alle 8h	0,2 - 0,5 i.m., s.c. alle 2 - 3h	0,1 - 0,3 i.m. alle 4h
Morphin	0,05 - 0,1 i.v., i.m. alle 4h, bis max. 0,25	0,2 - 0,5 i.m. alle 2h	0,1 - 1,0 i.m. alle 4h, bis max. 20 mg
Pentazocin			1,5 - 3,0 i.m., i.v. alle 4h
Pethidin	1,0 - 2,0 i.m. alle 1 - 2h	2,0 i.m., i.v. alle 2h	2,0 i.m., i.v. bis max. 1,0 g/Tier, alle 2h
Piritramid		0,1 - 0,5 i.v., alle 2 - 6h	0,1 - 0,5 i.v., s.c. alle 2 - 3h
Acetylsalicylsäure	25,0 p.o. alle 12h 2x, dann 10,0 alle 24h	50,0 - 100,0 p.o. alle 6 - 12h	10,0 p.o. alle 4 - 6h
Metamizol	25,0 langsam i.v. alle 12h	25,0 - 50,0 i.v., i.m. alle 6h	25,0 - 50,0 i.v., i.m., p.o. alle 6h
Carprofen	4,0 i.v., p.o. alle 24h	4,0 i.v., s.c. alle 24h	4,0 i.m., p.o., i.v., alle 24h
Flunixin-Meglumin	1,1 i.v., s.c., p.o. alle 24h, max. 5d	2,2 i.v. alle 24h, max 5d	1,0 - 2,0 s.c., i.v. alle 24h
Ketoprofen	1,1 - 2,0 i.m., i.v. alle 24h, über 3-5d	3,0 i.m., i.v. max. 3d	3,0 i.m., 1x
Meclofenaminsäure	2,2 p.o. alle 24h, an 5-7d		
Meloxicam	0,6 i.v. alle 24h, maximal 14 Tage lang (auch oral möglich)	0,5 s.c., i.v. alle 24h, max. 3d	0,4 i.m. alle 24h
Phenylbutazon	4,5 p.o., alle 24h, max. 4g/Tier/Tag	10-20 initial p.o. dann 2,5-5,0 p.o alle 24h	10 p.o alle 12h
Tolfenamensäure		2,0 i.m. alle 24h	
Vedaprofen	1,0 - 2,0 p.o. als Anfangs- dosis, gefolgt von 1,0 nach 12h, max. über 14d		

8 Empfehlungen für Analgesieverfahren

8.1 Kopf

Gesichtsschädel						
Gewebe / Organ	Zugang	Beispiele	Ausmaß der Schmerzbelastung (Stärke und Dauer der Schmerzen)	Dauer der analgetischen Therapie	häufige Tierart(en)	Vorschläge zur Therapie
Maulhöhle	meist oral	Stomatitis, Gingivitis Eingriffe am Zahnapparat Kieferknochen: Implantate, Teilresektionen	Hund geringgradig, Katze mittel- bis hochgradig geringgradig, Pulpitis mittelgradig bei ausreichender Stabilität gering, Instabilität u. bei Verletzungen des N. alveolaris mittel- bis hochgradig Leiden und Schäden durch eingeschränkte Nahrungsaufnahme	3 - 5 Tage	Hund Schwein	Antiphlogistika (steroidal und nichtsteroidal) bei Irritationen der Gehirnnerven oft zusätzlich Opiode erforderlich
Kiefergelenk	diverse	Implantate, Resektionen	abhängig von der Kaubelastung myofasziales Syndrom der Kaumuskulatur Symptomatik mit Konvergenz zu anderen Struktu- ren im Versorgungsgebiet des N. trigeminus mittelgradig bis hoch Leiden und Schäden durch eingeschränkte Nahrungsaufnahme	3 - 5 Tage	Hund Schwein	NSAIDs evtl. für Muskelentspannung sorgen nur gelegentlich zusätzlich Opiode erforderlich
Nase, Nasenne- benhöhlen, Stirnhöhlen		Tumorbildung	kopfschmerzähnlich leicht bis mittelgradig		Maus Ratte	Metamizol, NSAIDs
Auge, Augenhöhle		alle ophthalmologischen Modelle	Irritationen der Kornea oder des N. opticus, erhöhter Augeninnendruck extrem schmerzhaft	3 - 5 Tage	alle	Antiphlogistika (steroidal und nichtsteroidal) Kornea lokal evtl. Glaukomtherapie bei Bedarf Opiode

Gesichtsschädel						
Gewebe / Organ	Zugang	Beispiele	Ausmaß der Schmerzbelastung (Stärke und Dauer der Schmerzen)	Dauer der analgetischen Therapie	häufige Tierart(en)	Vorschläge zur Therapie
Innen-, Mittelohr		Bullaosteotomie Knalltraumata	sehr schmerzempfindliche Strukturen (N. facialis, N. trigeminus)	3 - 5 Tage keine	alle	NSAIDs meist mit Opioiden
äußerer Gehörgang			nur bei extrem kurzer Dauer der Schädigung kann auf eine Analgesie verzichtet werden!	1-2		NSAIDs
Horn		Amputationen	gut innerviert	1-3 Tage	Schaf	langwirksame regionale Anästhesie, NSAIDs

Neurokranium						
Gewebe / Organ	Zugang	Beispiele	Ausmaß der Schmerzbelastung (Stärke und Dauer der Schmerzen)	Dauer der analgetischen Therapie	Häufige Tierart(en)	Vorschläge zur Therapie
Neurokranium	Trepanation Bohrlöcher	Stereotaktische Operationen	Schmerzhaft bei Zugang u. Irritationen p.op. (Instabilität v. Implantaten, Infektionen)	1 - 3 Tage p.op.	alle	Lokalanästhetikum, Opiode in Komb. mit steroidalen Antiphlogistika
	minimale Trepanation	Sondenimplantation Inokulationen von Gewebe, Zellen oder infektiösen Substanzen Tumorimplantation	Periost u. Meningen sind sehr schmerzempfindlich! direkt p.op. gering bei Erhöhung des intrakraniellen Druckes schmerzhaft (Tumorwachstum, Ödem) Ausstrahlung in Gesicht- u. Halsregion (Sprotte 1993) epileptiforme Anfälle können das Leiden erhöhen!	0 - 1 Tag bei bestehenden Raumforderungen Dauertherapie Abbruchkriterien!	Maus Ratte	wenn gering: Metamizol NSAIDs Ödem therapieren (Mannit-Infusion) Antikonvulsiva, Sedativa
		globales Hirntrauma	bei Erhöhung des intrakraniellen Druckes schmerzhaft	3 Tage	Maus Ratte	Ödem therapieren (Mannit-Infusion) Metamizol NSAIDs

8.2 Bewegungsapparat

Wirbelsäule						
Gewebe / Organ	Zugang	Beispiele	Ausmaß der Schmerzbelastung (Stärke und Dauer der Schmerzen)	Dauer der analgetischen Therapie	Häufige Tierart(en)	Vorschläge zur Therapie
Nervenwurzel auch Bandscheibe	dorsolateral dorsal ventral ⁴ ventral ⁴	exp. Radiculitis, Stenose Operationen u. exp. Entzündungen oder Degeneration der Bandscheibe Irritationen bei allen Wirbelsäulenoperationen möglich	Radikulärer Schmerz: häufig distal ausstrahlend, Sensibilitätsstörungen Schmerz meist stechenden, ziehenden Charakters, meist auch Schmerzüßerungen HWS: durch Projektion Schmerzen im Kopf-, Nacken- und Schulterbereich (Kerr, 1961) autonome Fehlregulationen möglich Symptom Dysfunktion Schmerz bewegungsabhängig hoch bis mittelgradig	2 - 3 Tage	alle	Antiphlogistika (steroidal und nichtsteroidal) Ödem therapieren (Mannit-Infusion) evtl. für Muskelentspannung sorgen nur gelegentlich zusätzlich Opiode erforderlich
Kleine Wirbelgelenke Deckplatten der Wirbelkörper auch Bandscheibe	dorsal dorsolateral dorsolateral ventral ⁴	Implantate, Versteifungen Eingriffe an der Bandscheibe Jede Veränderung der biomechanischen Integrität der WS (Kirkaldy-Willis, 1988, Mooney, 1987)	Nichtradikulärer Schmerz: dumpf, tiefsitzend, schlecht lokalisierbar Spasmus der tiefen paravertebralen Muskulatur (Bogduk, 1983) mittel- bis hochgradig	3 - 5 Tage	alle	NSAIDs evtl. für Muskelentspannung sorgen nur gelegentlich zusätzlich Opiode erforderlich

⁴ Laparoskopisch, thorakoskopisch: zusätzliche Belastung siehe Laparoskopie, Thorakoskopie

Extremitäten						
Gewebe / Organ / Modell	Zugang	Beispiele	Ausmaß der Schmerzbelastung (Stärke und Dauer der Schmerzen)	Dauer der analgetischen Therapie	Häufige Tierart(en)	Vorschläge zur Therapie
Knochen	diverse	Frakturmodelle stabil instabil	gering mäßig	2-3 Tage Dauertherapie	alle	NSAIDs, gegebenenfalls Opiode
Muskel, Faszie	diverse	Zugang zum Skelettsystem, Arthrotomien, Traumamodelle ⁵	Myofaszialer Schmerz: Dysfunktion u. lokale Schmerzhaftigkeit sowie entfernt ausgestrahlter Schmerz autonome Fehlregulation möglich mittel- bis hochgradig	3 - 5 Tage	alle	NSAIDs, Metamizol (kurze Wirkzeit) für Muskelentspannung sorgen nur gelegentlich zusätzlich Opiode erforderlich
Nerv	diverse	Zugang zum Skelettsystem, Arthrotomien, Traumamodelle ⁵	Radikulärer Schmerz: Segmentale Ausbreitung, Veränderte Schmerz-, Temperatur- u. Oberflächensensibilität Triggerpunkt im Gelenk: häufig kein Ruheschmerz mittel- bis hochgradig	1 - 3 Tage	alle	NSAIDs evtl. für Muskelentspannung sorgen nur gelegentlich zusätzlich Opiode erforderlich
Gefäß (s. Tab. Blutgefäße)	diverse	ausgedehnte Ischämie	ischämisch, vaskulärer Schmerz bis hochgradige Schmerzen	Fortwährend (Dauertherapie)	alle	Opiode in Komb. mit NSAIDs
Gelenk	diverse	Orthopädische Modelle	häufig myogene und arthrogene Schmerzen (osteopathische Läsion) mittelgradig	1 - 3 Tage	alle	Antiphlogistika (meist nichtsteroidale) Schonung (Haltung, Verbandtechnik) evtl. für Muskelentspannung sorgen gelegentlich Opiode erforderlich (initial), Komb. mit NSAIDs empfehlenswert
Pfote Zehenendorgan		Injektionen (Virussusp., LCMC, Vaccinia) Immunisierungen ⁵ Verbrennungen ⁵ Verätzungen ⁵	meist ausgeprägt schmerzhaft Modelle überprüfen!	mind. 5 Tage	Maus Ratte	Vermeidung! Opiode in Komb. mit NSAIDs, Metamizol

⁵ Antiphlogistische Therapie oft nicht mit Versuchsmodell vereinbar, dadurch besondere Belastung!

		Quetschungen ⁵				
Amputationen			Phantomschmerz zu 25% bleibend Stumpfschmerz akut p.op. aber auch zu 60% chron.: Osteitis, Kallus-, Narbenbildung, vaskulär, neuropathisch (%-Angaben Mensch) (Loeser, 1990; Stermann et al., 1980, 1984) hoch schmerzhaft	prophylaktisch so früh wie möglich präop. Dauer mind. 10 Tage	alle	regionale Anästhesie, Opioiddauertherapie Calcitonin in 1-3 Tagen bis zu 5x 0,1mg/kg p.o. 3-4xtägl. Perphenazin (Decentan ^R) für 3-5 Tage

Bewegungsapparat					
Schmerz bei Neoplasien					
Schädigungen der Gewebe (Strumpf 1993)	Beispiele	Ausmaß der Schmerzbelastung (Stärke und Dauer der Schmerzen)	Dauer der analgetisch. Therapie	Häufige Tierart(en)	Vorschläge zur Therapie
<p>Tumorwachstum:</p> <p>Knochen- und Weichteilinfiltation Kompression u. Infiltration von Nerven-, Blut- und Lymphgefäßen Ödem mit Durchblutungsstörungen Tumornekrosen der Haut, Ulzeration und Sekundärinfektion</p> <p>therapiebedingt:</p> <p>Bestrahlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fibrose, Neuropathie, - Strahlenosteomyelitis, - Chemotherapie: - Entzündungen, Neuropathien 	Tumormodelle	<p>Uneinheitlich:</p> <p>Knochen- u. Periostschmerz, Weichteilschmerz, radikulärer Schmerz,</p> <p>Funktionsausfälle u. Reizungen Direkt tumorbedingt 60-90%, therapiebedingt ca. 5% der Schmerzbelastung (Twycross, Fairfield, 1982) 37% bereits im Frühstadium schmerzhaft (Mensch)!</p> <p>Schmerzprävalenz: (Zech et al., 1988, Bonica, 1985) 60% Weichteil-, 75-80% Knochentumoren meist hochgradig (Bonica, 1990)</p>	Langzeit-therapie	Maus, Ratte	<p>Antiphlogistika steroidale und nichtsteroidale, Metamizol, in späteren Stadien zusätzlich Opiode erforderlich,</p> <p>Verfahren der Lokalanästhesie nutzen!</p> <p>Abbruchkriterien!</p>

8.3 Respirationstrakt

Lunge						
Gewebe / Organ / Modell	Zugang	Beispiele	Ausmaß der Schmerzbelastung (Stärke und Dauer der Schmerzen)	Dauer der analgetischen Therapie	Häufige Tierart(en)	Vorschläge zur Therapie
Teilresektion	Thorakotomie		hochgradig (Thorakotomie)	3 - 8 Tage	alle	Lokalanästhesie (z.B. interkostal Bupivacain) + Opioid + evtl. NSAIDs und/oder evtl. Metamizol
Transplantation	Thorakotomie		hochgradig (Thorakotomie) bei Transplantatversagen	4 - 8 Tage länger entsprechend Symptomatik Abbruchkriterien formulieren!	Ratte Schwein Hund	Lokalanästhesie (z.B. interkostal Bupivacain) + Opioid + evtl. NSAIDs und/oder evtl. Metamizol I
Beatmung			keine		alle	i.d.R. nur möglich am narkotisierten Tier oder stark sedierten Tier (Analgo-sedation: Opioid/NSAID's)
Pneumonie			keine		alle	
Pneumonie/ Pleuritis			sehr schmerzhaft	gesamte Versuchsdauer	Kaninchen	NSAIDs

Trachea						
Gewebe / Organ / Modell	Zugang	Beispiele	Ausmaß der Schmerzbelastung (Stärke und Dauer der Schmerzen)	Dauer der analgetischen Therapie	Häufige Tierart(en)	Vorschläge zur Therapie
		Stentimplantation	12-24h			NSAIDs

8.4 Herz-Kreislaufsystem

Eingriffe am Herzen						
Modell	Zugang	Beispiele	Ausmaß der Schmerzbelastung (Stärke und Dauer der Schmerzen)	Dauer der analgetischen Therapie	häufige Tierart (en)	Vorschläge zur Therapie
Eingriffe am Herzen mit Eröffnen des Thorax (chronische open-chest Modelle)	laterale Thorakotomie	Infarkterzeugung durch vollständigen oder unvollständigen Verschluss von Koronargefäßen (Ligatur, Ameroid-Konstriktoren); Stenose der großen Gefäße (A.pulmonalis, Aorta); Erprobung von chirurgischen Techniken, Substanzen oder Implantaten (Operations-Roboter, Lasergeräte, Herzklappenersatz); Operation zur chronischen Instrumentierung für intrathorakale Messungen (Telemetrie-Elektroden am Herzen, Dauerkatheter); Gentherapie Experimente	starke Schmerzbelastung für 1 bis 2 Tage, Analgesie unverzichtbar	3 - 7 Tage, abhängig vom klinischen Befund	Schwein Hund Schaf Kalb Kaninchen Ratte Maus	Opioide NSAIDs, Metamizol Leitungsanästhesie der Nn. interkostales empfohlen (z.B. interkostal Bupivacain)
	mediane Thorakotomie, Sternotomie	Infarkterzeugung durch vollständigen oder unvollständigen Verschluss von Koronargefäßen (Ligatur, Ameroid-Konstriktoren); Stenose der großen Gefäße (A. pulmonalis, Aorta); Erprobung von chirurgischen Techniken, Geräten, Materialien, Substanzen oder Implantaten (Operations-Roboter, Lasergeräte, Herzklappenersatz); Operation zur chronischen Instrumentierung für Messungen von Herzfunktionen (Telemetrie-Sender, Dauerkatheter); Gentherapie Experimente	starke Schmerzbelastung für 5 bis 7 Tage, anschließend längerdauernde mittlere oder geringe Schmerzbelastung, Analgesie unverzichtbar. Bei chronischen Experimenten wird von der Sternotomie abgeraten. Eine zuverlässige Stabilisierung des Sternums ist aufgrund der Thoraxform und Bewegungsbelastung kaum möglich. Die natürliche Bauch- und Seitenlage des ruhenden Tieres führt durch die Instabilität im durchtrennten Brustbein zu langdauernden Schmerzen und verzögertem Heilungsverlauf.	bis zum Verschwinden von Schmerz-Symptomen, mindestens 7 Tage	Hund Ratte Maus	Opioide NSAIDs, Metamizol Cave: Das Modell ist nur bei besonderer Fragestellung einzusetzen

Eingriffe am Herzen						
Modell	Zugang	Beispiele	Ausmaß der Schmerzbelastung (Stärke und Dauer der Schmerzen)	Dauer der analgetischen Therapie	häufige Tierart (en)	Vorschläge zur Therapie
Eingriffe am Herzen ohne Eröffnen des Thorax	Thorakoskopie	Eingriffe am Perikard	geringe Schmerzbelastung für 1 bis 3 Tage; in Ausnahmefällen (größere Gewebläsionen) auch mittlere Schmerzbelastung für 1 Tag	1 - 3 Tage	Hund Schaf Schwein	Opioide NSAIDs, Metamizol
	A. femoralis, A. carotis	Herzkatheter-Untersuchungen, Herzkranzgefäßdilata-tionen mit und ohne Verabreichung von Substanzen, Stent-Implantation, Arterioskleroseinduktion mit Kathetern, Mikroembolisierung, Myokard-infarkt, Gentherapie Experimente	keine bis geringe Schmerzbelastung für 1 bis 3 Tage; in Ausnahmefällen (größere Gewebläsio-nen) auch mittlere Schmerzbelastung für 1 Tag	0 - 1 Tag	Schwein Hund Kaninchen	Opioide NSAIDs Metamizol einmalige Verabreichung vor Er-wachen aus der Anästhesie
Allotransplantation Herz / Abdomen	Donor: Thora-kotomie, Reci-pient: Laparo-tomie	Allotransplantation zwischen verschiedenen Rattenstämmen oder transgenen Maus-stämmen	Donor: keine Schmerztherapie erforderlich; Reci-pient: mittlere Schmerzbelastung für 3 Tage durch Implantation; mögliche längerdauernde Belastung durch sekundäre Reaktionen, z.B. Abstoßung, Thrombosierung	3 - 5 Tage	Ratte Maus	Opioide (Buprenorphin empfehlens-wert) NSAIDs, Metamizol
Induktion von pa-thologischen Ver-änderungen am Herzen durch toxische Substan-zen	peroral, paren-teral	perorale oder parenterale Ver-abreichung von Substanzen, die pathologische Verände-rungen (Entzündung, Verkalkung, Mikroinfarkte) am Her-zen und/oder an Blutgefäßen verursachen, z.B. Entzün-dungsmediatoren, Antigene, Antibiotika, Karzinogene, Koa-gulantien, Detergentien, Elekt-rolyte	Schmerzbelastung variabel, abhängig von der verabreichten Substanz und der Dosierung: Beur-teilung aufgrund bekannter Daten und durch klini-sche Untersuchung. Das Versuchsvorhaben schließt eine Schmerztherapie u.U. aus.	abhängig vom Verlauf	Kaninchen Ratte Maus	Opioide NSAIDs, evtl. Metamizol
Sekundäre Beein-trächtigungen des Herzens und der Blutgefäße	diverse	vorgängige Eingriffe an ande-ren Organen (Niere, Gehirn); Hypertonie-Modelle; gentechni-sche Veränderungen; indu-zierbare transgene Systeme	stark abhängig von der Art der vorgängigen Modifi-kation: Beurteilung durch klinische Untersuchung; möglicherweise sind Schmerztherapie und Ver-suchsvorhaben unvereinbar	abhängig vom Verlauf	Kaninchen Maus Ratte	Opioide NSAIDs, evtl. Metamizol

Eingriffe an Blutgefäßen						
Modell	Zugang	Beispiele	Ausmaß der Schmerzbelastung (Stärke und Dauer der Schmerzen)	Dauer der analgetischen Therapie	häufige Tierart (en)	Vorschläge zur Therapie
Instrumentierung in peripheren Blutgefäßen und Geweben	A. femoralis, A. carotis, Aorta abdominalis, Laparotomie, Unterhaut, Bindegewebe, Muskulatur	Implantation von Telemetrie-Systemen zur Messung von EKG und/oder Blutdruck; Dauerkatheter in peripheren Blutgefäßen	abhängig vom Zugang und dem Ausmaß der Gewebsläsion; Affe, Hund Schwein: geringe Schmerzbelastung für 1 bis 3 Tage; Ratte: geringe bis mittlere Schmerzbelastung für 3 bis 5 Tage, Maus: mittlere bis starke Schmerzbelastung für 3 bis 5 Tage	Maus, Ratte: 1 - 3 Tage Affe, Hund Schwein: 1 - 3 Tage	Ratte Maus Affe Hund Schwein	Opioide NSAIDs
Verschluss von peripheren Blutgefäßen (s. Tab. Extremitäten)	A. femoralis, Blutgefäße am Ohr, A. cerebialis media, A. carotis	Ischämie-Induktion durch Ligatur der A. femoralis oder der Blutgefäße am Ohr; Induktion von Hirninfarkten (fokale Ischämie) durch Kauterisierung oder Katheterisierung der A. cerebialis media; globale Ischämie des Gehirns durch transienten Verschluss beider Karotisarterien	geringe bis mittlere Schmerzbelastung für 1 bis 3 Tage, Schmerzen nur durch die Operation; das Gehirn ist nicht schmerzempfindlich, fokale und globale Ischämie des Gehirns verursachen keine Schmerzen	1 - 3 Tage	Kaninchen Ratte Maus	Opioide NSAIDs Cave: Bei Meerschweinchen, Gerbil, Chinchilla und einigen Maus- und Rattenstämmen führt der Verschluss der A. carotis oder der A. femoralis zu Ischämie (Absterben der Gliedmasse) des Versorgungsgebietes
Induktion von Arteriosklerose oder Entzündung in peripheren Blutgefäßen	A. carotis, A. femoralis	Arteriosklerose der A. carotis	geringe bis mittlere Schmerzbelastung für 1 bis 3 Tage	1 - 3 Tage	Kaninchen Ratte	Opioide NSAIDs einmalige Verabreichung vor Erwachen aus der Anästhesie ist oft ausreichend
Transplantation von peripheren Blutgefäßen, Implantation von Gefäßprothesen und Koronar-stents	A. carotis, Vena jugularis, Vena cava, Aorta abdominalis	Allotransplantation der A. carotis zwischen verschiedenen transgenen Mausstämmen; Autotransplantation von Blutgefäßen (Arterie : Vene), Erprobung von Prothesen an großen Gefäßen im Bauchraum	geringe bis mittlere Schmerzbelastung für 1 bis 3 Tage	1 - 3 Tage	Maus Ratte Schaf Schwein Hund	Opioide NSAIDs
Wachstum von peripheren Blutgefäßen	Haut	skinfold chamber: durchsichtige Kammern in die Haut integriert	geringe bis mittlere Schmerzbelastung für 1 bis 3 Tage	1 - 3 Tage nach Implantation	Maus Hamster	Opioide NSAIDs

8.5 Verdauungstrakt

Oesophagus						
Gewebe / Organ / Modell	Zugang	Beispiele	Ausmaß der Schmerzbelastung (Stärke und Dauer der Schmerzen)	Dauer der analgetischen Therapie	Häufige Tierart(en)	Vorschläge zur Therapie
		Stentimplantation	keine			
		Azidifikation	keine bei intaktem Organ			ggf. NSAIDs

Magen-Darm-Trakt						
Gewebe/ Organ/Zugang	Zugang	Beispiele	Ausmaß der Schmerzbelastung (Stärke und Dauer der Schmerzen)	Dauer der analgetischen Therapie	häufige Tierart(en)	Vorschläge zur Therapie
Laparotomie	ventromedian in Linea alba paramedian parakostal	Sham-OP Eingriffe an abdominalen Organen (Schmerzbehandlung siehe dort)	gering- bis mittelgradig schmerzhaft für einige Tage Schmerzhaftigkeit etwas geringer als beim Menschen aufgrund anderer Belastung und Spannung der Bauchdecke	2 - 3 Tage	alle	Metamizol Opiode (Pethidin ⁶) NSAIDs
Laparoskopie	diverse	Übungseingriffe, Organentnahme, Implantationen	geringe Schmerzhaftigkeit, da nur kleine Operationsschnitte notwendig	1 - 2 Tage	Schwein, Schaf	Metamizol NSAIDs
Peritoneum		Peritonitismodelle (Gefäßligaturen, Caecum-/Colonverschluss mit Perforation)	mittel- bis hochgradig schmerzhaft die Reizung peritonealer Nozizeptoren löst weitere Symptome aus wie Übelkeit, Erbrechen sowie eine Abnahme der Magen-Darm-Aktivität, die dann infolge Dehnung des Darmtraktes mit nachfolgender Ischämie der Darmwand, Erhöhung des intraabdominellen Drucks, Reizung viszeraler Nozizeptoren und viszerosympathischer Reflexe das Schmerzgeschehen und die Atonie verstärken können	bis zum Abklingen der Symptome	alle	Metamizol Opiode (Pethidin ⁶)
		Zug durch Lageveränderungen oder Tumorwachstum an Organen				Metamizol Opiode (Pethidin ⁶)
		Entzündungen p.op.				NSAIDs Metamizol
Magen	ventro- oder paramediane Laparotomie	Magenresektion (vollständig/partiell) Magenfistel (Kanüle, Port) Pouchanlage (Heidenhein, Pavlov)	gering- bis mittelgradig schmerzhaft durch die Laparotomie für 2 - 3 Tage Magenschmerzen treten auf bei starker Dehnung, Zug durch Lageveränderungen am Peritoneum	2 - 3 Tage bei Komplikationen bis zum Abklingen der Symptome	Ratte Schwein Schaf Hund Maus	Metamizol Opiode (Pethidin ⁶)

⁶ Pethidin: besitzt spasmolytische Eigenschaften, daher besonders bei Schmerzen im Magen-Darm-Trakt gut einsetzbar

Magen-Darm-Trakt						
Gewebe/ Organ/Zugang	Zugang	Beispiele	Ausmaß der Schmerzbelastung (Stärke und Dauer der Schmerzen)	Dauer der analgetischen Therapie	häufige Tierart(en)	Vorschläge zur Therapie
		Magenulcera Pyloroplastik Pansenfistel Wdk	oder entzündliche Veränderungen, ggf. auch über einen längeren Zeitraum Entzündungsschmerzen werden z.B. durch bakterielle Infekte, ischämische Zustände freigesetzte Mediatoren ausgelöst			
Darm	ventro- oder paramediane Laparotomie	Pouchanlage, Fistel (z.B. Doudenum: exkretorische Pankreasfunktion) Anus praeter Anlage Darmresektion Darmtransplantation Schleimhauttransplantation intestinaler Bypass Ballonerweiterung Colon (Kolikmodell) Ileusmodelle	gering- bis mittelgradig schmerzhaft durch die Laparotomie für 2 - 3 Tage starke Schmerzen bei Koliksymptomatik infolge krampfartiger muskulärer Kontraktionen oder starker Dehnung des Darmes für die Dauer der Symptome schmerzbedingt kann eine vegetative Symptomatik hinzukommen (Erbrechen, Darmatonie)	2 - 3 Tage bei Koliken bis zum Abklingen der Symptome	Ratte Kaninchen Schwein Hund	NSAIDs in Kombination mit Metamizol oder Buscopan comp. bei starken Schmerzen Opiode (Pethidin ⁶) CAVE! Darmatonie

Leber						
Gewebe / Organ / Modell	Zugang	Beispiele	Ausmaß der Schmerzbelastung (Stärke und Dauer der Schmerzen)	Dauer der analgetischen Therapie	Häufige Tierart(en)	Vorschläge zur Therapie
Hepatektomie	Laparotomie		gering- bis mittelgradig schmerzhaft (Laparotomie)	2 - 3 Tage	alle	Metamizol NSAIDs
Transplantation (Empfänger)	Laparotomie	orthotop, heterotop autogen, syngen allogene, xenogen	gering- bis mittelgradig schmerzhaft (Laparotomie) bei Transplantatversagen bis hochgradig	2 - 3 Tage länger entsprechend Symptomatik Abbruchkriterien formulieren	Ratte Schwein Hund	Metamizol NSAIDs ggf. Opioid
Tumor-implantation	Laparotomie	Implantation von Tumorzellen/-stückchen in die Leber	gering- bis mittelgradig schmerzhaft (Laparotomie) abhängig von Art des Tumorwachstums bis hochgradig	2 - 3 Tage länger entsprechend Symptomatik Abbruchkriterien formulieren	Maus Ratte	Metamizol NSAIDs ggf. Opioid
Lebernekrose, -zirrhose akutes Leberversagen	Laparotomie	<u>Induktion durch:</u> Verschluss der Blutgefäßversorgung - partiell - total Gallengangverschluss	keine bis hochgradige Belastung Belastung im finalen Stadium hochgradig durch Entzündung und/oder metabolische Entgleisung	entsprechend Symptomatik, Abbruchkriterien formulieren	Maus Ratte Kaninchen Schwein Hund	Metamizol NSAIDs ggf. Opioid
			gering- bis mittelgradig schmerzhaft (Laparotomie) bis hochgradig mittel- bis hochgradig bei Spasmus	2 - 3 Tage länger entsprechend Symptomatik gesamte Versuchsdauer	Ratte Schwein Ratte	Metamizol NSAIDs ggf. Opioid Metamizol NSAIDs
	Injektion iv, ip	Hepatotoxine z.B. D-Galactosamine	nicht bis hochgradig schmerzhaft	entsprechend Symptomatik	Ratte	ggf. Opioid Metamizol NSAIDs
	oral, Injektion ip	Tetrachlorkohlenstoffgabe	anfangs keine - hochgradig	entsprechend Symptomatik	Ratte	ggf. Opioid Metamizol NSAIDs

Leber						
Gewebe / Organ / Modell	Zugang	Beispiele	Ausmaß der Schmerzbelastung (Stärke und Dauer der Schmerzen)	Dauer der analgetischen Therapie	Häufige Tierart(en)	Vorschläge zur Therapie
						ggf. Opioid
Leberzirrhose/ - nekrose	Diät	"high-fat - low choline - low protein"	anfangs keine - hochgradig	entsprechend Symptomatik	Ratte Kaninchen	Metamizol NSAIDs ggf. Opioid
Hepatitis	ohne		meist symptomlos	entsprechend Symptomatik	Maus	NSAIDs
Leberbiopsie	perkutan		keine		alle	
Gallenblase	Laparotomie	Cholecystektomie	gering- bis mittelgradig schmerzhaft (Laparotomie)	2 - 3 Tage	Maus Schwein Hund	Metamizol NSAIDs ggf. Opioid
Gallengang	Laparotomie	Kanülierung zur Gewinnung von Galle	gering- bis mittelgradig schmerzhaft (Laparotomie)	2 - 3 Tage	alle	Metamizol NSAIDs ggf. Opioid
Gallensteine	ohne	Therapieversuche (EKS, Laser, Ether)	symptomlos solange keine - Entzündung oder - Obstruktion des Gallenganges: dann hochgradig schmerzhaft	entsprechend Symptomatik	Schwein	Metamizol NSAIDs ggf. Opioid

Pankreas						
Gewebe / Organ / Modell	Zugang	Beispiele	Ausmaß der Schmerzbelastung (Stärke und Dauer der Schmerzen)	Dauer der analgetischen Therapie	Häufige Tierart(en)	Vorschläge zur Therapie
Pankreatektomie	Laparotomie	vollständig/partiell	gering- bis mittelgradig schmerzhaft (Laparotomie)	2 - 3 Tage	Ratte Schwein Hund	Metamizol NSAIDs ggf. Opioid
Transplantation (Empfänger)	Laparotomie		gering- bis mittelgradig schmerzhaft (Laparotomie) bei Transplantatversagen bis hochgradig	2 - 3 Tage länger entsprechend Symptomatik, Abbruchkriterien formulieren	Maus Ratte Schwein Hund	Metamizol NSAIDs ggf. Opioid
Ductus pancreaticus	Laparotomie	Kanülierung zur Gewinnung von Pankreassekret	gering- bis mittelgradig schmerzhaft (Laparotomie)	2 - 3 Tage	Ratte Schwein Hund	Metamizol NSAIDs
Tumorimplantation	Laparotomie	Implantation von Tumorzellen/-stückchen	gering- bis mittelgradig schmerzhaft (Laparotomie) abhängig von der Art des Tumorwachstums bis hochgradig	2 - 3 Tage länger entsprechend Symptomatik, Abbruchkriterien formulieren	Maus Ratte	Metamizol NSAIDs ggf. Opioid
Pankreatitis akut, nekrotisierend	Laparotomie	Injektion von Na-Taurocholat retrograd in den D. choledochopancreaticus, Verschluss des D. choledochopancreaticus, Duodenalstenose	hochgradig schmerzhaft schwere Verlaufsform	gesamte Versuchsdauer Abbruchkriterien formulieren	Ratte	Opioid Metamizol
Pankreatitis ödematös, reversibel	Injektion ip, sc	Caerulein 1X Caerulein wdh.	nicht bis geringgradig schmerzhaft milde Verlaufsform bis hochgradig schmerzhaft	 entsprechend Symptomatik gesamte Versuchsdauer	Maus Maus	nicht erforderlich Opioid

Milz						
Gewebe/Organ/Modell	Zugang	Beispiele	Ausmaß der Schmerzbelastung (Stärke und Dauer der Schmerzen)	Dauer der analgetischen Therapie	häufige Tierart(en)	Vorschläge zur Therapie
	Laparotomie	Splenektomie	gering- bis mittelgradig schmerzhaft (Laparotomie)	1 - 3 Tage	alle	NSAIDs Metamizol
Immunisierung	Laparotomie	Injektion unter Milzkapsel, Implantation einer Folie mit Antigen unter die Milzkapsel	gering- bis mittelgradig schmerzhaft (Laparotomie)	1 - 3 Tage	Maus Kaninchen	NSAIDs

8.6 Urogenitaltrakt

Harntrakt						
Gewebe/Organ/Modell	Zugang	Beispiele	Ausmaß der Schmerzbelastung (Stärke und Dauer der Schmerzen)	Dauer der analgetischen Therapie	häufige Tierart(en)	Vorschläge zur Therapie
Laparotomie	ventromedian in Linea alba Flanke für retroperitonealen Zugang	Sham-OP	gering- bis mittelgradig schmerzhaft für einige Tage Schmerzhaftigkeit etwas geringer als beim Menschen aufgrund anderer Belastung und Spannung der Bauchdecke	2 - 3 Tage	alle	Metamizol NSAIDs Opioide
Niere	ventromedian ggf. retroperitoneal (bilateraler Eingriff) Flanke (unilateral)	Nephrektomie, (sub-)total, ein-, beidseitig) Transplantation Hydronephrosemodell Implantation von Gewebe unter die Nierenkapsel	gering- bis mittelgradig schmerzhaft Schmerzen entstehen durch Kapselspannung infolge von Schwellungen der Niere (Schmerzrezeptoren in Organkapsel). Bei allmählicher Dehnung der Kapsel treten nur geringe Schmerzen auf, da eine Rezeptoradaptation stattfindet	bei komplikationslosem Verlauf mind. 3 Tage	Maus Ratte Schwein Hund	Opioide (Pethidin) Metamizol NSAIDs (Cave! Nierenfunktion)

Harntrakt						
Gewebe/ Organ/Modell	Zugang	Beispiele	Ausmaß der Schmerzbelastung (Stärke und Dauer der Schmerzen)	Dauer der analgetischen Therapie	häufige Tierart(en)	Vorschläge zur Therapie
Harnleiter	ventromedian ggf. retroperitoneal (bilateraler Eingriff) Flanke (unilateral)	Stent Harnleiterverschluss (vollständig/partiell) für Hydro-nephrose oder Refluxnephro-pathiemodelle	geringgradig schmerzhaft bei langsamer Entstehung der Hydronephrose mittel- bis hochgradig schmerzhaft bei rascher Entwicklung der Stauung durch kolikartige Schmerzen infolge rascher Dehnung des Ureters	in Abhängigkeit des postoperativen Verlaufs, mind. 3 Tage	Ratte Kaninchen Schwein	NSAIDs (leichte Schmerzen) Opioide (starke Schmerzen) v.a. Pethidin Spasmolytika (Busc. comp.) Metamizol Epiduralanalgesie (EDA)
Blase	ventromedian	Blasenresektion (vollständig/unvollständig) Augmentation	geringgradig schmerzhaft mittel- bis hochgradig schmerzhaft bei Leckagen mit Ausbildung einer Peritonitis	bei komplikationslosem Verlauf mind. 3 Tage sonst bis zum Abklingen der Symptome (insbesondere bei Blasenentzündungen)	Ratte Kaninchen Schwein	NSAIDs (Piroxicam) Buscopan, Metamizol Pethidin Epiduralanalgesie Piroxicam
		Modelle zu Blasenentleerungsstörungen (hyperreflexiv-Senföl; areflexiv-schlaffe Blasenlähmung, Lapedesverfahren-Schrumpfbhase)	gering- bis hochgradig schmerzhaft in Abhängigkeit vom Modell und sich postoperativ entwickelnder Komplikationen			
		Entzündungsmodelle (Senföl-Instillation)	mittel- bis hochgradig schmerzhaft in Abhängigkeit von der Senföl-Konzentration (Induktion einer hgr. hämorrhagischen Cystitis bei zu hoher Konzentration)	bis zum Abklingen der Symptome		
Urethra	perianal, ventromedian	Urethrostomy (perianal, ventromedian) Katheterisierung	mittelgradig schmerzhaft (Epithel)	bis zum Abklingen der Symptome	Schwein Hund	NSAIDs Buscopan comp., Metamizol

Genitaltrakt						
Gewebe/ Organ/Modell	Zugang	Beispiele	Ausmaß der Schmerzbelastung (Stärke und Dauer der Schmerzen)	Dauer der analgetischen Therapie	häufige Tierart(en)	Vorschläge zur Therapie
Ovar	ventromedian, dorsoventral	Ovarektomie (z.B. Osteoporosemodelle) Tumorimplantation	gering- bis mittelgradig schmerzhaft Schmerzen entstehen durch Zug am Peritoneum	bei komplikationslosem Verlauf 2-3 Tage bei Schmerzen durch Tumorwachstum Dauerbehandlung	Ratte Meerschweinchen Hund Schaf	Metamizol NSAIDs Opioide
Uterus	ventromedian, Flanke	fetale Operationen	Abortgefahr groß, wird verstärkt durch Bauchpresse infolge postoperativer Schmerzen	mind. 3 Tage	Kaninchen Schwein Schaf	Opioide zusätzlich zur Schmerzbehandlung ist die Gabe eines Uterusrelaxans notwendig
Prostata	ventromedian, evt. mit Osteotomie des Beckens	Prostatektomie	mittel- bis hochgradig schmerzhaft in Abhängigkeit vom Zugang ein Zugang mit Osteotomie des Beckens sollte nur in gut begründeten Ausnahmefällen durchgeführt werden, da dieser Zugang sehr schmerzhaft ist und postoperative Komplikationen häufig auftreten	2-3 Tage bei Osteotomie des Beckens mind. 5 Tage		Opioide und NSAIDs Epiduralanalgesie ballastarme Nahrung (Astronautennahrung)
Hoden	skrotal	Orchektomie	geringgradig Schmerzen werden durch postoperative Schwellung verstärkt	1 Tag bei komplikationslosem Verlauf ohne starke Schwellung	alle	NSAIDs
Äußeres Genital (Labien, Skrotum)			mittel-hochgradige Schmerzen, da diese Region besonders dicht mit Nozizeptoren besetzt ist, Schmerzen werden durch postoperative Schwellung verstärkt	bis zum Abklingen der Symptome		NSAIDs (abschwellende Wirkung)

8.7 Haut

Haut						
Modell	Zugang	Beispiele	Ausmaß der Schmerzbelastung (Stärke und Dauer der Schmerzen)	Dauer der analgetischen Therapie	häufige Tierart(en)	Vorschläge zur Therapie
Allotransplantation von Gewebe in Haut oder Unterhaut	Haut, Unterhaut	Implantation von Mäuseherz in Unterhaut, Transplantation von Haut (human) auf immundefiziente Mäuse, Allotransplantation z.B. von Trachealgewebe in die Unterhaut	geringe – mittlere Schmerzbelastung das Ausmaß der Schmerzbelastung ist stark abhängig von der Spannung der Haut und vom postoperativen Entzündungsverlauf	mindestens 1 Tag, bei postoperativer Problematik oder starker Spannung deutlich länger	Maus Ratte	NSAIDs Ketamin
Tumorimplantation	Haut, Unterhaut	Injektion von Tumorzellen in/unter die Haut	direkt nach Injektion geringgradig schmerzhaft, Schmerzen entstehen erst durch Tumorwachstum und dadurch verursachte Hautspannung	bei Auftreten von Symptomen	Maus Ratte	Opioide Abbruchkriterien definieren!
Verbrennung	Haut	Flächenwunden	Schmerzbelastung ist abhängig von der Größe der Läsion, Induktion von Allodynie und Hyperpathie bei größeren Läsionen Schmerzbelastung besonders groß bei Manipulationen wie z.B. Verbandwechsel, dann evtl. kurzwirkende Allgemeinanästhesie sinnvoll	in Abhängigkeit vom Ausmaß über längeren Zeitraum		Opioide Ketamin NSAIDs
Wundheilung	Haut	Einfache Schnittwunde	gering	einige Stunden bis 3 Tage, je nach Ausmaß des Traumas		NSAIDs Metamizol
Tätowierung	Haut	Kennzeichnung	Kurzzeitig mittelgradiger Schmerz	einmalig	Kaninchen (Ohr), Hund, Katze, Primaten	Präemptiv Metamizol, und/oder lokal mit Creme (Emla Creme); ersetzt nicht eine eventuell vom Tierschutzgesetz vorgeschriebene Allgemeina-nästhesie

8.8 Eingriffe im Rahmen von Reproduktionstechniken, genetischen Modifikationen und Zuchten von kleinen Nagetieren

Chirurgische Eingriffe, Biopsien, Markierungen						
Modell	Zugang	Beispiele	Ausmaß der Schmerzbelastung (Stärke und Dauer der Schmerzen)	Dauer der analgetischen Therapie	häufige Tierart(en)	Vorschläge zur Therapie
Vasektomie	Abdomen, ventral	Erzeugung von infertilen Männchen (für die Bereitstellung von pseudograviden Ammen)	geringe bis mittlere Schmerzbelastung für 1 Tag	1 Tag	Maus, Ratte	NSAIDs, Metamizol
Epidydektomie	Skrotum	Erzeugung von infertilen Männchen (für die Bereitstellung von pseudograviden Ammen)	Geringe bis mittlere Schmerzbelastung für 1 Tag	1 Tag	Maus, Ratte	NSAIDs, Metamizol
Embryotransfer	Abdomen, dorso-lateral	Hygienische Sanierungen; Übertragung von Embryonen nach Kryokonservierung, Vorkerninjektion, Blastozysteninjektion, in vitro Fertilisation (IVF), intracytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI)	geringe bis mittlere Schmerzbelastung für 1 Tag	1 Tag	Maus, Ratte	NSAIDs, Metamizol
Implantation von Ovarien	Abdomen, dorso-lateral	Erhaltung von Mauslinien durch Transplantation von Ovarien	geringe bis mittlere Schmerzbelastung für 1 Tag	1 Tag	Maus, Ratte	NSAIDs, Metamizol
Biopsie zur DNA-Gewinnung	Schwanzspitze ≤ 2 mm, erstmalig	Gewinnen von Zellen für die Genotypisierung durch PCR: Amputation der Schwanzspitze, Ohrkerbung, Ohrlochung, Zupfen von Haaren, Abstriche von Enddarm und Mundhöhle, Spülung der Mundhöhle	geringe Schmerzbelastung, keine Analgesie erforderlich		Maus, Ratte	
	Schwanzspitze > 2 mm oder wiederholte Schwanzspitzenamputation	Probennahme für Southern Blot, Wiederholung der Schwanzspitzenbiopsie für erneute PCR	geringe Schmerzbelastung für ≤ 12 Stunden	12 Stunden	Maus, Ratte	NSAIDs, Metamizol (abhängig von der Biopsiegrösse und der Wirkdauer des Schmerzmittels ist eine einmalige Applikation meistens ausreichend)

Chirurgische Eingriffe, Biopsien, Markierungen						
Modell	Zugang	Beispiele	Ausmaß der Schmerzbelastung (Stärke und Dauer der Schmerzen)	Dauer der analgetischen Therapie	häufige Tierart(en)	Vorschläge zur Therapie
Markierung	Ohrlochung, Ohrkerbung, Einsetzen von Ohrmarken, Schwanztätowierung	Identifikation	geringe Schmerzbelastung, keine Analgesie erforderlich	keine	Maus, Ratte	
	Setzen eines Transponders bei Mäusen		Abhängig von der Größe des Transponders im Verhältnis zur Größe des Tieres (adult, Auszucht vs. Jungtier, Inzucht) kann es sich um eine geringe bis mittlere Schmerzbelastung handeln, die bis zu einem Tag dauern kann	0 - 24 Stunden	Maus	Nur bei der Maus relevant, NSAIDs, Metamizol (einmalig)

9 Schmerzapotheke

Für die postoperative Analgesie wird es in der Routine einer experimentellen Einheit i.d.R. genügen, von jeder Substanzgruppe (1. Opiode, 2. Antipyretika, 3. NSAIDs, 4. Lokalanalgetika, 5. analgetische Anästhetika) jeweils eine Substanz vorrätig zu haben. Ohne eine BtM-pflichtige Substanz (Opioid) wird man nicht auskommen. Mit folgenden Substanzen kann beispielsweise bei fast allen Spezies in den meisten Versuchsprojekten gearbeitet werden.

Bevorratung von p.op. Analgetika:

Beispiele:

1. Buprenorphin
2. Metamizol
3. Carprofen (stellvertretend für NSAIDs der neueren Generation wie auch Meloxicam, Flunixin-Meglumin, Tepoxalin)
4. Bupivacain
5. Ketamin, Methadon (Nachwirkung dieser Anästhetika in der postoperativen Phase)

Andere Pharmaka können je nach Studiendesign erforderlich sein!

Erfahrungsgemäß können die Tiere in 95% der Studien mit Buprenorphin, Metamizol oder Carprofen alleine, oder in Kombination verabreicht, ausreichend analgetisch versorgt werden.

Hauptindikationen und –kontraindikationen zum Einsatz von Buprenorphin, Carprofen und Metamizol			
	Buprenorphin	Carprofen	Metamizol
Besonders zu empfehlen bei ...	mäßigen bis starken Schmerzzuständen jeglicher Art	jeglichen Entzündungsschmerzen, auch bei Verletzungen und Operationen, dabei präventiv besonders gut wirksam	nicht entzündlichen Schmerzarten, v.a. bei Krämpfen und Spasmen der Hohlorgane und nach Baueingriffen
Nicht zu empfehlen bei ...	Untersuchungen zur GIT-Motilität und Gallenexkretion	Untersuchungen im Zusammenhang mit Entzündungsgeschehen	Tieren, die durch eine häufige Applikation zu sehr gestresst werden (v.a. i.m.) und nicht unbedingt bei Katzen, da sie stark speicheln können

Dosierungsanleitung:

Für alle Tierspezies und eingesetzten Präparate empfiehlt es sich eine Dosierungstabelle anzulegen.

Beispiele für Schmerztherapie mit Buprenorphin, Carprofen und Metamizol			
	Buprenorphin (mg/kg KG)	Carprofen (mg/kg KG)	Metamizol (mg/kg KG)
Schaf	0,001 - 0,01 i.v./i.m./s.c., 6 - 12h	4,0 i.v./i.m./s.c./p.o., 24h (Welsh et al. 1992)	25 - 50 i.v./i.m. 6h
Schwein	0,005 - 0,05 - 0,1 i.v./i.m./s.c. 8-12h	4,0 i.v./i.m./s.c./p.o. (12 -) 24h	25 - 50 i.v./i.m.(p.o., 6h
Hund	0,01 - 0,02 i.v./i.m./s.c. 8-12h	4 i.v./i.m./s.c./p.o. 12-24h	20 - 50 i.v./i.m. 4h
Katze	0,005 - 0,01 i.v./i.m. /s.c. 8-12h	2 - 4 i.v./i.m./s.c./p.o. 12 - 24h	20 - 50 i.v./i.m. 4-6h

Beispiele für Schmerztherapie mit Buprenorphin, Carprofen und Metamizol			
	Buprenorphin (mg/kg KG)	Carprofen (mg/kg KG)	Metamizol (mg/kg KG)
Kaninchen	0,01 - 0,05 i.m./s.c./i.v. 6-12h	4 - 5 i.v./i.m./s.c. 12-24h	20 - 50 i.v./i.m. 4h 3 - 5 Tropfen p.o. 4h
Meerschweinchen	0,05 - 0,5 s.c. 6-12h	4 i.m./s.c. 12h	80 p.o., s.c.
Ratte	0,03 - 0,05 s.c. 6-12h	4 - 5 i.v./s.c. 24h	100 p.o., s.c.
Gerbil		4 s.c. 24h	100 p.o., s.c.
Hamster		4 s.c. 24h	100 p.o., s.c.
Maus	0,05 - 0,1 s.c. 6-12h	5 i.v./s.c. 12h	200 p.o., s.c.

Schmerztherapie mit Ketamin

In nicht anästhetischen Dosen hat sich Ketamin in letzter Zeit vorzüglich in der perioperativen Schmerzbekämpfung bewährt. In den reduzierten Dosen treten auch die bekannten, Ketamin-typischen Nebenwirkungen nicht auf. Eine Kombination mit Opioiden ist sinnvoll, da durch Ketamin auch die opiat-induzierte Hyperalgesie verhindert wird. Ausserdem potenzieren sich beide Substanzen.

Am sinnvollsten sollte Ketamin z.B. bei Hund und Katze schon beim Standardanästhesieprotokoll eingeplant werden, z.B. mit einem Bolus von 0,5 mg/kg vor chirurgischem Beginn. Während des Eingriffes sollte eine Dauertropfinfusion mit 10-30 µg/kg min⁻¹ fortgeführt werden. Für 18 h nach dem Eingriff sind 2 µg/kg min⁻¹ als Dauertropfinfusion zu empfehlen.

Auch eine p.o. Gabe von 10 mg/kg 4x am Tag bei brandverletzten Hunden kann sinnvoll sein (Joubert 1998).

Rechtliche Bestimmungen:

- Arzneimittelgesetz:
 - Dispensierrecht, Herstellungserlaubnis (§13), Apothekenpflicht, Inverkehr-bringen von AM (§43), Vertriebswege (§471), Verschreibungspflicht (§§48 und 49), Arzneibuch (§55), Verschreibung, Abgabe, Anwendung von Arzneimitteln für Tiere (§56a), verkehrs- und verschreibungsfähige Stoffe und Zubereitungen (§59a), Stufenplan (§63), Verbringungsverbot (§73)
- Verordnung über tierärztliche Hausapotheken (TÄHAV).
 - Verantwortlichkeit des Tierarztes (§21), Betriebsräume (§3), Anforderungen an die Herstellung, Prüfung (§8), Aufbewahrung (§19), Abgabe von Arzneimitteln (§12), Nachweispflichten (§13), Rechtsvorschriften, die in der tierärztlichen Hausapotheke verfügbar sein müssen (§4)
- Betäubungsmittelgesetz:
 - (§3) Erlaubnis zum Verkehr..., der es dem Experimentator erlaubt, unabhängig von einer tierärztlichen Hausapotheke BtMs zu erwerben, zu bevorraten und zu wissenschaftlichen Zwecken anzuwenden.
 - Anzeigepflicht der Teilnahme am Betäubungsmittel-Verkehr (§ 4), Vertriebswege (§12), Verschreibungsgrundsätze (§13), Sicherungsmaßnahmen (§15), Vernichtung (§16), Aufzeichnungen (§17), verkehrs- und verschreibungsfähige Betäubungsmittel (Anlage II und III), §18 Meldepflicht bei Erlaubnis nach §3

(aus: Kroker R: Rechtliche Grundlagen. in: Erhardt W, Henke J, Haberstroh J (2004): Anästhesie und Analgesie beim Klein- und Heimtier sowie bei Vögeln, Reptilien, Amphibien und Fischen, Schattauer).

10 Literatur

- Albanese J, Viviand X, Potie F, Rey M, Alliez B, Martin C (1999) Sufentanil, fentanyl, and alfentanil in head trauma patients: a study on cerebral hemodynamics. *Crit Care Med* 27(2): 407-11
- Arras M, Rettich A, Cinelli P, Kasermann HP, Burki K (2007): Assessment of post-laparotomy pain in laboratory mice by telemetric recording of heart rate and heart rate variability. *BMC Vet Res.* 3:16
- Arras M, Rettich A, Seifert B, Käsermann HP, Rüllicke T (2007): Should laboratory mice be anaesthetized for tail biopsy? *Lab Anim.* 41(1):30-45
- Beliaev DG, Rudakov VF, Dunaevskii IV, Frdi IA (1985) Effect of analgesics on growth and metastasis of sarcoma 37. *Vopr Onkol* 31(3): 84-8
- Bencsics A, Elenkoc IJ, Vizi ES (1997) Effect of morphine on lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor-alpha production in vivo: involvement of the sympathetic nervous system. *J Neuroimmunol* 73, 1-6
- Blaho MD, Leon LR. (2008): Effects of indomethacin and buprenorphine analgesia on the postoperative recovery of mice. *J Am Assoc Lab Anim Sci.* 47(4):8-19
- Bogduk N (1983) The innervation of the lumbar spine. *Spine* 8, 286-293
- Bonica JJ (1985) Treatment of Cancer Pain: Current Status and Future Needs. In: *Advances in Pain Research and Therapy, Vol. 9. Proceedings of the Fourth World Congress on Pain*, 589. Fields HL, Dubner R, Cervero F (eds.). Raven Press, New York
- Bonica JJ (1990) Cancer Pain. In: *The Management of Pain*, 400. Bonica JJ (ed.) Lea&Febiger, Philadelphia
- Booth NJ (1988) Neuroleptanalgesics, narcotic analgesics, and analgesic antagonists. In: Booth NH, McDonald LE (eds.): *Veterinary pharmacology and therapeutics*. Iowa State University Press, Ames
- Briggs SL, Sawyer DC, Rech RH, Galligan JJ (1995) Oxymorphone-induced analgesia and colonic motility measured in colorectal distension. *Pharmacol Biochem Behav* 52(3): 561-3
- Brough RJ, Lancashire MJR, Prince JR, Rose MR, Prescott MC, Payne SR, Testa HJ (1998) The effect of diclofenac (Voltarol) and pethidine on urethric peristalsis and the isotope renogram. *Eur J Nucl Med* 25: 1520-3
- Brower MC, Johnson ME (2003) Adverse effects of local anesthetic infiltration on wound healing. *Regional anesthesia and pain medicine* 28(3): 233-240
- Buerkle H, Pogatzki E, Pauser M, Bantel C, Brodner G, Mollhoff T, Van Aken H (1999) Experimental arthritis in the rat does not alter the analgesic potency of intrathecal or intraarticular morphine. *Anesth Analg* 89(2): 403-8
- Byshovets SN, Treshchinskii AI, Blazhenko IL (1997) The effect of Moradol (butorphanol tartrate) on immunity. *Lik Sprava* 1: 92-8
- Cain CK, Francis JM, Plone MA, Emerich DF, Lindner MD (1997) Pain-related disability and effects of chronic morphine in the adjuvant-induced arthritis model of chronic pain. *Physiol Behav* 62(1): 199-205
- Chadzinska M, Kolaczowska E, Seljelid R, Plytycz B (1999) Morphine modulation of peritoneal inflammation in Atlantic salmon and CB6 mice. *J Leukoc Biol* 65(5): 590-6
- Chu KS, Chen HP, Kang FC, Tsai YC (2000) Prolonged morphine treatment relieves thermal hyperalgesia in rats with sciatic nerve constriction injury. *Kaohsiung J Med Sci* 16(1): 20-5
- Cinelli P, Rettich A, Seifert B, Bürki K, Arras M (2007): Comparative analysis and physiological impact of different tissue biopsy methodologies used for the genotyping of laboratory mice. *Lab Anim.* 41(2):174-84
- Clark JA, Myers PH, Goelz MF, Thigpen JE, Forsythe DB (1997) Pica behavior associated with buprenorphine administration in the rat. *Lab Anim Sci* 47, 300-3
- Colburn RW, Coombs DW, Degnana CC, Rogers LL (1989) Mechanical visceral pain model: chronic intermittent intestinal distension in the rat. *Physiol Behav* 45(1): 191-7

- Committee of pain and distress in laboratory animals (1992): Recognition and alleviation of pain and distress in laboratory animals. National Academic Press, Washington DC
- Committee on Recognition and Alleviation of Distress in Laboratory Animals (2008): Recognition and alleviation of distress in laboratory animals. National Academic Press, Washington DC
- Committee on Recognition and Alleviation of Pain in Laboratory Animals (in Bearbeitung): Recognition and alleviation of pain and distress in laboratory animals. National Academic Press, Washington DC
- Cooper DM, Hoffman W, Tomlinson K, Lee HY (2008): Refinement of the dosage and dosing schedule of ketoprofen for postoperative analgesia in Sprague-Dawley rats. *Lab Anim (NY)*. 37(6):271-5
- Cowan A, Doxey JC, Harry EJ (1977) The animal pharmacology of buprenorphine, an oripavine analgesic agent. *Br J Pharmacol* 60(4): 547-54
- Danzebrink RM, Green SA, Gebhart GF (1995) Spinal mu and delta, but not kappa, opioid-receptor agonists attenuate responses to noxious colorectal distension in the rat. *Pain* 63(1): 39-47
- DeClue AE, Cohn LA, Lechner ES, Bryan ME, Dodam JR (2008) Effects of subanesthetic doses of ketamine on hemodynamic and immunologic variables in dogs with experimentally induced endotoxemia: *Am J Vet Res* 69 (2): 228-32
- Deng J, St Clair M, Everett C, Reitman M, Star RA (2000) Buprenorphine given after surgery does not alter renal ischemia/reperfusion injury. *Comp Med* 50(6): 628-32
- Donner GS, Ellison WG, Peyton LC, Crowley N, Szempruch N, Williams JW (1986) Effect of flunixin-meglumine on surgical wound strength and healing in the rat. *Am J Vet Res* 47: 2247-51
- Erhardt W (1992): Postoperative Versorgung. In: Kronberger L (Hrsg.): *Experimentelle Chirurgie*. Enke Verlag, Stuttgart, 85-92
- Erhardt W, Henke J, Haberstroh J (2004): *Anästhesie und Analgesie beim Klein- und Heimtier sowie bei Vögeln, Reptilien, Amphibien und Fischen*, Schattauer
- Fecho K, Maslonek KA, Coussons ME, Dykstra LA, Lysle DT (1994) Macrophage-derived nitric-oxide is involved in the depressed concanavalin A responsiveness of splenic lymphocytes from rats administered morphine in vivo. *J Immunol* 152, 5845-52
- FELASA (1990): The assessment and control of the severity of scientific procedures on laboratory animals. Report of the laboratory animal science association working party. *Lab Anim* 24, 97-130
- FELASA (1994): Pain and distress in laboratory rodents and lagomorphs. Report of the federation of European Laboratory Animal Science Association (FELASA). Working Group on Pain and Distress. *Lab Anim* 28: 97 -112
- Flecknell PA, JH Liles (1991): The effect of surgical procedures, halothane anaesthesia and nalbuphine on the locomotor activity and food and water consumption in rats. *Lab Anim* 25: 50-60
- Flecknell PA (1996): Post-operative care. In: Flecknell PA (ed.): *Laboratory animal anaesthesia*. Academic Press, London, 127-158.
- Flecknell PA, Waterman-Pearson A (2000) *Pain management in animals*. WB Saunders, London
- Flecknell P. (2004): Analgesia from a veterinary perspective. *Br J Anaesth*. 101(1):121-4
- Fürst A (1999) Untersuchungen zum Einfluss der Analgetika Carprofen, Metamizol, Flunixin-Meglumin und Buprenorphin auf die Wundheilung. *Vet Med Diss*, München
- Gärtner K (2002) Zur Beurteilung des basalen und guten Wohlbefindens von Versuchstieren und von "enrichments". Ethologische, neurobiologische, physiologische Zugänge. Tagungsband der 35. Tagung der GV-SOLAS, Ulm
- Gandini R, Cunietti E, Pappalepore V, Ferrari M, Deleo B, Locatelli E, Fasoli A, Liverta C (1983) Effects of intravenous high doses of ketoprofen on blood clotting, bleeding time and platelet aggregation in man. *J Int Med Res* 11(4): 243-6
- Gaveriaux-Ruff C, Matthes HW, Peluso J, Kieffer BL (1998) Abolition of morphine-immunosuppression in mice lacking the mu-opioid receptor gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 95(11): 6326-30
- Gebhardt DF (1994) Pain and Distress in research animals. In: Smith AC, Swindle MM (eds): *Research animal anesthesia, analgesia und surgery*. Scientists Centre of Animal Welfare, Maryland, 37-40

- Geiger A (2002) Über den Einfluss von Buprenorphin, Carprofen, Flunixin-Meglumin, Meloxicam und Metamizol auf die Knochenheilung bei der Ratte - Unter Einbeziehung der BMP-Aktivität, Knochendichtemessung, Fluoreszenzmarkierung und Histologie. Vet Med Diss, München
- Gelgor L, Butkow N, Mitchel D (1992a) Effects of systemic non-steroidal anti-inflammatory drugs on nociception during tail ischemia and on reperfusion hyperalgesia in rats. *Br J Pharmacol* 105(2): 412-6
- Gelgor L, Cartmell S, Mitchell D (1992b) Intracerebroventricular micro-injections of non-steroidal anti-inflammatory drugs abolish reperfusion hyperalgesia in the rat's tail. *Pain* 50(3): 323-9
- Gillingham MB, Clark MD, Dahly EM, Krugner-Higby LA, Ney DM (2001) A comparison of two opioid analgesics for relief of visceral pain induced by intestinal resection in rats. *Contemp Top Lab Anim Sci* 40(1): 21-6
- Goldkuhl R, Carlsson HE, Hau J, Abelson KS (2008): Effect of Subcutaneous Injection and Oral Voluntary Ingestion of Buprenorphine on Post-Operative Serum Corticosterone Levels in Male Rats. *Eur Surg Res.* 41(3):272-278
- Grosse M, Kohn B, Nürnberger M, Ungemach FR, Brunnberg L (1999) Klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit von Meloxicam nach der Operation des Kreuzbandes beim Hund. I und II. *Kleintierprax* 44, 93-105, 155-164
- GV-SOLAS (1995): Schmerz und Distress bei Labornagern und Kaninchen. Bericht der Arbeitsgruppe Schmerz und Distress der FELASA. Gelbes Heft der GV-SOLAS
- Haberkern S (2002) Zum Einfluss der Analgetika Carprofen, Metamizol, Meloxicam, Flunixin-Meglumin und Buprenorphin auf die Knochen- und Wundheilung unter besonderer Berücksichtigung klinischer, hämatologischer und biomechanischer Aspekte - Eine Studie bei der Ratte. Vet Med Diss, München
- Hackbarth H und Lückert A (2000): Tierschutzrecht - Praxisorientierter Leitfaden. Jehle, München
- Haskins SC (1992).: Postoperative analgesia. In: Haskins SC, Klide AM (eds.): *Opinions in small animals anesthesia*. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 353-356.
- Hall TJ, Jagher B, Schäublin M, Wiesenberg I (1996) The analgesic drug buprenorphine inhibits osteoclastic bone resorption in vitro, but is proinflammatory in rat adjuvant arthritis. *Inflamm Res* 45(6): 299-302
- Hardie EM, Kolata RJ, Rawlings CA (1983) Canine septic peritonitis: treatment with flunixin meglumine. *Circ Shock* 11(2): 159-73
- Hardie EM, Rawlings CA, Shotts EB, Waltman DW, Rakich PM (1987) Escherichia coli-induced lung and liver dysfunction in dogs: effects of flunixin meglumine treatment. *Am J Vet Res* 48(1): 56-62
- Henke J, Brill T, Schäfer B, Korbel R, Erhardt W. (1999): Modernes Schmerzmanagement beim Versuchstier. *Der Tierschutzbeauftragte* 8(1): 14-20
- Henke J, Erhardt W (2001) Schmerzmanagement beim Klein- und Heimtier. ENKE, Stuttgart
- Herr G, Reis HJ, Küsswetter W, Rechenbach R (1990) The influence of nonsteroid anti-inflammatory drugs on experimentally induced heterotopic ossification. *Fundamentals of bone growth: methodology and applications, Proc 3rd Intern Conf Univ Calif, Los Angeles*, chap 43
- Hirschowitz BI (1994) Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the gastrointestinal tract. *Gastroenterol* 2(3): 207-23
- Hocking PM, Gentle MJ, Bernard R, Dunn LN (1997) Evaluation of a protocol for determining the effectiveness of pretreatment with local analgesics for reducing experimentally induced articular pain in domestic fowl. *Res Vet Sci* 63(3): 263-7
- House RV, Thomas PT, Bhargave HN (1995) In vitro evaluation of fentanyl and meperidine for immunomodulatory activity. *Immunol Lett* 46(1-2): 117-24
- IASP (1994) *Classification of Chronic Pain, Second Edition*, IASP Task Force on Taxonomy, edited by H. Merkey and N. Bogduk, IASP Press, Seattle
- Jackson HC, Griffin IJ, Nutt DJ (1993) Buprenorphine-cocaine interactions in mice: effect on locomotor activity and hole-dipping behaviour. *J Pharm Pharmacol* 45(7): 636-40
- Jacobson C (2000) Adverse effects on growth rates in rats caused by buprenorphine administration. *Lab Anim* 34(2): 202-6

- Jage J (1997) Schmerz nach Operationen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart
- Jenkins WL (1987): Pharmacological aspects of analgesic drugs in animals: An overview. JAVMA 91: 1231-1240
- Jensen TS, Gebhart GF (2008) New pain terminology: a work in progress. Pain 140(3): 399-400
- Jessen L, Christensen S, Bjerrum OJ (2007) The antinociceptive efficacy of buprenorphine administered through the drinking water of rats. Lab Anim. 41(2):185-96
- Jones MK, Wanh H, Peskar BM, Levin E, Itani RM, Sarfeh IJ, Tarnawski AS (1999) Inhibition of angiogenesis by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Insight into mechanisms and implications for cancer growth and ulcer healing. Nature Medicine 5(12): 1418-23
- Joubert K (1998) Ketamine hydrochloride--an adjunct for analgesia in dogs with burn wounds. J S Afr Vet Assoc 69(3):95-7
- Jurna I (1998) Analgetika-Schmerzbekämpfung. In: Forth W, Henschler D, Rummel W, Starke K (eds.) Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. BI Wissenschaftsverlag
- Kerr FWL (1961) Structural relation of trigeminal spinal tract to upper cervical roots and the solitary nucleus in the cat. Exp. Neurol. 4,134-148
- Kigoshi S (1981) Effect of pentazocine on Ehrlich ascites tumor cells. Jpn J Pharmacol 31(5): 781-5
- Kirkaldy-Wills WH (1988) Managing Low Back Pain. Churchill Livingstone, New York
- Kitchell RL, RD Johnson (1985): Assessment of pain in animals. in: Moberg GP(Hrsg.): Animal Stress. MD: Am. Physiol. Soc., Bethesda
- Klee S und Ungemach FR (1997) Die arzneimittelrechtliche Situation der Kleintierpraktiker. Tierärztl Prax 25, 463-7
- Knight EV, Kimball JP, Keenan CM, Smith IL, Wong FA, Barrett DS, Dempster AM, Lieuallen WG, Panigrahi D, Powers WJ, Szot RJ (1996) Preclinical toxicity evaluation of tepoxalin, a dual inhibitor of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase, in Sprague-Dawley rats and beagle dogs. Fundam Appl Toxicol 33(1): 38-48
- Kofke WA, German RH, Garman R, Rose ME (1999) Opioid neurotoxicity: fentanyl-induced exacerbation of cerebral ischemia in rats. Brain Res 818(2): 326-34
- Krahl K (2001) Untersuchungen zum Einfluss der Analgetika Meloxicam, Tolfenaminsäure, Ketoprofen und Buprenorphin auf die Wundheilung am Modelltier Ratte, unter besonderer Berücksichtigung zytologischer und histologischer Parameter. Vet Med Diss, München
- Krischak GD, Augat P, Sorg T, Blakytyn R, Kinzl L, Claes L, Beck A (2007): Effects of diclofenac on periosteal callus maturation in osteotomy healing in an animal model. Arch Orthop Trauma Surg. 127(1): 3-9
- Kuraishi Y (2001) Effects of morphine on cancer pain and tumor growth and metastasis. Nippon Rinsho 59(9): 1669-74
- Laird JM, Herrero JF, Garcia de la Rubia P, Cervero F (1997) Analgesic activity of the novel COX2 preferring NSAID, meloxicam in mono-arthritic rats: central and peripheral components. Inflamm Res 46(6): 203-10
- Larsen R (1998) Postoperative Schmerztherapie. In: Anästhesie (Larsen R, Hrsg.). Urban & Schwarzenberg, München
- Lascelles BD (2000) Clinical pharmacology of analgesics agents. In: Hellebrekers LJ (ed.): Animal pain. Van der Wees, Utrecht (NL), 85-116
- Liles JH, Flecknell PA (1992) The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the relief of pain in laboratory rodents and rabbits. Lab Anim 26: 241-255
- Liles JH, Flecknell PA, Roughan J, Cruz-Madorran I (1998) Influence of oral buprenorphine, oral naltrexone, or morphine on the effects of laparotomy in the rat. Lab Anim 32: 149-61
- Lobetti RG, Joubert KE (2000) Effect of administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs before surgery on renal function in clinically normal dogs. Am J Vet Res 61(12): 1501-7
- Lockwood LL, Silbert LH, Fleshner M, Laudenslager ML, Watkins LR, Maier SF (1994) Morphine-induced decreases in in vivo antibody responses. Brain Behav Immunol 8, 24-36

- Löscher W, Kroker R (1999) Arzneimittelrechtliche Bestimmungen. In: Löscher W, Ungemach FR, Kroker R (Hrsg.): Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren. Parey Buchverlag
- Loeser JD (1990) Pain after Amputations: Phantom Limb and Stump Pain. In: Management of Pain, 2nd ed. Bonica JJ (ed.). Lea&Febiger, Philadelphia
- Lysle DT, Coussons ME, Watts VJ, Bennett EH, Dykstra LA (1993) Morphine-induced alterations of immune status: dose dependency, compartment specificity and antagonism by naltrexone. *J Pharmacol Exp Therap* 265, 1071-8
- Makman MH (1994) Morphine receptors in immunocytes and neurons. *Adv Neuroimmunol* 4, 69-82
- Mayer C (1997) Medikamentöse Schmerztherapie In: Diener HC, Mayer C (Hrsg.): Das Schmerztherapiebuch. Urban und Schwarzenberg, Baltimore 307-352
- McGuire EJ, DiFonzo CJ, Martin RA, de la Iglesia FA (1986) Evaluation of chronic toxicity and carcinogenesis in rodents with the synthetic analgesic, tilidine fumarate. *Toxicol* 39(2): 149-63
- Mendelson JH, Mello NK, Teoh SK, Lloyd-Jones JG, Clifford JM (1989) Naloxone suppresses buprenorphine stimulation of plasma prolactin. *J Clin Psychopharmacol* 9(2): 105-9
- Menke H, Vaupel P (1988) Effect of injectable or inhalational anesthetics and of neuroleptic, neuroleptanalgesic, and sedative agents on tumor blood flow. *Radiat Res* 114(1): 64-76
- Menninger H, Georgi J (1993) Rheumaschmerz In: Lehrbuch der Schmerztherapie. Zenz M, Jurna I (Hrsg.) Wiss. Verl.-Ges., Stuttgart
- Merskey H (1983): Classification of chronic pain. *Pain suppl.* 3.
- Mieszczak C, Winther K (1993) Lack of interaction of ketoprofen with warfarin. *Eur J Clin Pharmacol* 44(2): 205-6
- Mooney V (1987) Presidential address, International Society for the Study of Lumbar Spine, Dallas: Where is the pain coming from? *Spine* 12, 754-759
- Morton DB, PHM Griffiths (1985): Guidelines on the recognition of pain, distress and discomfort in experimental animals and an hypothesis for assessment. *The Vet Rec* 20, 431-436
- Nätscher (2002) Histologische Untersuchungen zum Einfluss der Analgetika Carprofen, Metamizol, Flunixin-Meglumin und Buprenorphin auf die Wundheilung bei der Ratte. *Vet Med Diss*, München
- Nakamoto K, Kamisaki Y, Wada K, Kawasaki H, Itoh T (1997) Protective effect of acetaminophen against acute gastric mucosal lesions induced by ischemia-reperfusion in the rat. *Pharmacol* 54(4): 203-10
- Nelson CJ, Dykstra LA, Lysle DT (1997) Comparison of the time course of morphine's analgesic and immunologic effects. *Anesth Analg* 85, 620-6
- Ni X, Gritman KR, Eisenstein TK, Adler MW, Arfors KE, Tuma RF (2000) Morphine attenuates leukocyte/endothelial interactions. *Microvasc Res* 60: 121-30
- Niemi T, Tanskanen P, Taxell C, Juvola S, Randell T, Rosenberg P (1999) Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on hemostasis in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg Anesthesiol* 11(3): 188-94
- Osborne NN, Schwarz M, Pergande G (1996) Protection of rabbit retina from ischemic injury by flupirtine. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 37(2): 274-80
- Pachtner D (1998) Die Anwendung eines langwirksamen Neuroleptikums bei Laborratten - Verhaltenstests und klinische Relevanz. *Vet Med Diss*, Universität München
- Pacifici R, Patrini G, Venier I, Parolaro D, Zuccaro P, Gori E (1994) Effect of morphine and methadone acute treatment on immunological activity in mice: pharmacokinetic and pharmacodynamic correlates. *J Pharmacol Exp Ther* 269(3): 1112-6
- Parton K, Balmer TV, Boyle J, Whitem T, MacHon R (2000) The pharmacokinetics and effects of intravenously administered carprofen and salicylate on gastrointestinal mucosa and selected biochemical measurements in healthy cats, *J Vet Pharmacol Ther* 23(2): 73-9
- Pascoe PJ (1992): The case of the routine use of analgesics. In: Haskins SC, Klide AM (eds.): Opinions in small animals anesthesia. WB Saunders, Philadelphia, 357-358.
- Piersma FE, Daemen MARC, vd Bogaard AEJM, Buurman WA (1999) Interference of pain control employing opioids in in vivo immunological experiments. *Lab Anim* 33, 328-33

- Pitschi A (2001) Untersuchungen zum Einfluss der Analgetika Meloxicam, Tolfenaminsäure, Ketoprofen und Buprenorphin auf die Wundheilung bei der Ratte. Vet Med Diss, München
- Qian J, Brown SD, Carlton SM (1996) Systemic ketamine attenuates nociceptive behaviors in a rat model of peripheral neuropathy. *Brain Res* 715(1-2): 51-62
- Raja SN, Meyer RA, Campbell JN (1988) Peripheral mechanisms of somatic pain. *Anesthesiology* 68, 571-590
- Roughan JV, Flecknell PA (2001) Behavioural effects of laparotomy and analgesic effects of ketoprofen and carprofen in rats. *Pain* 90, 65-74
- Roughan JV, Flecknell PA (2002): Buprenorphine: a reappraisal of its antinociceptive effects and therapeutic use in alleviating post-operative pain in animals. *Lab Anim.* 36(3): 322-43. Review
- Roughan JV, Flecknell PA (2003): Pain assessment and control in laboratory animals. *Lab Anim.* 37(2): 172
- Roughan JV, Flecknell PA (2004): Behaviour-based assessment of the duration of laparotomy-induced abdominal pain and the analgesic effects of carprofen and buprenorphine in rats. *Behav Pharmacol.* 15(7):461-72
- Rovnaghi CR, Garg S, Hall RW, Bhutta AT, Anand KJ (2008): Ketamine analgesia for inflammatory pain in neonatal rats: a factorial randomized trial examining long-term effects. *Behav Brain Funct.* 4: 5
- Sacerdote P, Bianchi M, Gaspani L, Manfredi B, Maucione A, Terno G, Ammatuna M, Panerai AE (2000) The effects of tramadol and morphine on immune response and pain after surgery in cancer patients. *Anesth Analg* 90(6): 1411-4
- Sacerdote P, Bianchi M, Manfredi B, Panerai AE (1997) Effects of tramadol on immune responses and nociceptive threshold in mice. *Pain* 72(3): 325-30
- Sager M (1993): Zur Problematik der Quantifizierung von Schmerzen beim Tier. *BMTW* 106, 289-293
- Schnitzler M, Kilbride MJ, Sebagore A (1992) Effect of epidural analgesia on colorectal anastomotic healing and colonic motility. *Reg Anesth* 17(3): 143-7
- Schwartz LM, Jennings RB, Reimer KA (1997) Premedication with the opioid analgesic butorphanol raises the threshold for ischemic preconditioning in dogs. *Basic Res Cardiol* 92(2): 106-14
- Sengupta JN, Snider A, Su X, Gebhart GF (1999) Effects of kappa opioids in the inflamed rat colon. *Pain* 79(2-3): 175-85
- Sessle BJ (1989) Neural Mechanism of Oral and Facial Pain. *Otolaryngol. Clin. North Am* 22, 1059-1072
- Sherman RA, Sherman CJ, Gall NG (1980) A survey of current phantom limb pain treatment in the United States. *Pain* 8, 85
- Sherman RA, Sherman CJ, Parker L (1984) Chronic phantom and stump pain among American veterans: Result of a survey. *Pain* 18, 83
- Schiwy P (2000) Deutsche Tierschutzgesetze. R. S. Schulz, Starnberg
- Simon RH, Arbo TE, Lundi J (1984) Beta-endorphine injected into the nucleus of the raphe magnus facilitates metastatic tumor growth. *Brain Res Bull* 12(5): 487-91
- Shyu WC, Morgenthien EA, Barbhuiya RH (1996) Pharmacokinetics of butorphanol nasal spray in patients with renal impairment. *Br J Clin Pharmacol* 41(5): 397-402
- Slingsby LS (1999) Studies on perioperative analgesia in the dog, cat and rat. PhD thesis. University of Bristol, Bristol, pp 147-182
- Sluka KA, Deacon M, Stibal A, Strissel S, Terpstra A (1999) Spinal blockade of opioid receptors prevents the analgesia produced by TENS in arthritic rats. *J Pharmacol Exp Ther* 289(2): 840-6
- Spanos HG (1993) Aspirine fails to inhibit platelet aggregation in sheep. *Thromb Res* 72: 175-82
- Sprotte G, (1993) Gesichtsschmerz In: Lehrbuch der Schmerztherapie. Zenz M, Jurna I (Hrsg) Wiss. Verl.-Ges., Stuttgart

- Strigo IA, Duncan GH, Bushnell MC, Boivin M, Wainer I, Rosas Rodriguez ME, Persson J (2005) The effects of racemic ketamine on painful stimulation of skin and viscera in human subjects. *Pain* 113: 255-264
- Strom H, Thomsen MK (1990) Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on canine neutrophil chemotaxis. *J Vet Pharmacol Ther* 13(2): 186-91
- Strumpf M (1993) Krebsschmerz In: Lehrbuch der Schmerztherapie. Zenz M, Jurna I (Hrsg) Wiss. Verl.-Ges., Stuttgart
- Sueoka E, Sueoka N, Kai Y, Okabe S, Suganuma M, Kanematsu K, Yamamoto T, Fujiki H (1998) Anticancer activity of morphine and its synthetic derivate, KT-90, mediated through apoptosis and inhibition of NF-kappaB activation. *Biochem Biophys Res Commun* 252(3): 566-70
- Takahashi H, Traystman RJ, Hashimoto K, London ED, Kirsch JR (1997) Postischemic brain injury is affected stereospecifically by pentazocine in rats. *Anesth Analg* 85(2): 353-7
- Takeda N, Hasegawa S, Morita M, Matsunaga M, Matsunaga T (1993) Pica in rats is analogous to emesis: an animal model in emesis research. *Pharmacol Biochem Behav* 45, 817-21
- Tatari H, Schmidt H, Healy A, Phillip H, Brunnberg L (2001) Wirksamkeit und Sicherheit von Meloxicam (Metacam®) in der perioperativen Schmerzbekämpfung bei Hunden während orthopädisch-chirurgischer Eingriffe , *Kleintierpraxis* 46(6)
- Tatsuo MA, Carvalho WM, Silva CV, Miranda AE, Ferreira SH, Francischi JN (1994) Analgesic and antiinflammatory effects of dipyrrone in rat adjuvant arthritis model. *Inflammation* 18(4): 399-405
- Tobias MD, Henry C, Augostides YG (1999) Lidocaine and bupivacaine exert differential effects on whole blood coagulation. *J Clin Anesth* 11(1): 52-5
- Tseng CS, Tso HS (1993) Effects of opioid agonists and opioid antagonists in endotoxic shock in rats. *Ma Zui Xue Za Zhi* 31(1): 1-8
- Tubaro E, Borelli G, Croce C, Cavallo G, Santiangeli C (1983) Effect of morphine on resistance to infection. *J Infect Dis* 148, 656-66
- Twycross RG, Fairfield S (1982) Pain in far-advanced cancer. *Pain* 14, 303
- Ungemach FR, Kluge K (1998) Für den Tierarzt wichtige betäubungsrechtliche Bestimmungen. *Tierärztl Prax* 26(K), 224-9
- Ungemach FR, Kluge K (1999) Achte Novellierung des Arzneimittelgesetzes-die wichtigsten Änderungen für den Kleintierpraktiker. *Tierärztl Prax* 27(K), 1-4
- Van Bree H, Justus C, Quirke JF (1994) Preliminary observations on the effects of meloxicam in a new model for acute intra-articular inflammation in dogs. *Vet Res Commun* 18(3): 217-24
- Van Hooff JARAM, Baumans V, Brain PR (1995) : Erkennen von Schmerzen und Leiden. In van Zutphen LFM, Baumans V, Beynen AC (Hrsg.): *Grundlagen der Versuchstierkunde*. Gustav Fischer, Stuttgart, 229-237.
- Van Loveren H, Gianotten N, Hendriksen CF, Schuurman HJ, Van der Laan JW (1994) Assessment of immunotoxicity of buprenorphine. *Lab Anim* 28(4): 355-63
- Volker D, Bate M, Gentle R, Gerg M (2000) Oral buprenorphine is anti-inflammatory and modulates the pathogenesis of streptococcal cell wall polymer-induced arthritis in the Lew/SSN rat. *Lab Anim* 34, 423-9
- Welsh E, Baxter AM, Nolan AM (1992). Pharmacokinetics of carprofen administered intravenously to sheep. *Res Vet Sci* 53, 264-266
- Wiersema AM, Dirksen R, Oyen WJ, Van der Vliet JA (1997) A method for long duration anaesthesia for a new hindlimb ischaemia-reperfusion model in mice. *Lab Anim* 31(2): 151-6
- Williams BJ, Watts JR, Wright PJ, Shaw G, Renfree MB (1999) Effect of sodium cloprostenol and flunixin meglumine on luteolysis and the timing of birth in bitches. *J Reprod Fertil* 116(1): 103-11
- Wright-Williams SL, Courade JP, Richardson CA, Roughan JV, Flecknell PA (2007): Effects of vasectomy surgery and meloxicam treatment on faecal corticosterone levels and behaviour in two strains of laboratory mouse. *Pain*. 130(1-2): 108-18

- Wu WR, Zheng JW, Li N, Bai HQ, Zhang KR, Li Y (1999) Immunosuppressive effects of dihydroetorphine, a potent narcotic analgesic, in dihydroetorphine-dependent mice. *Eur J Pharmacol* 366(1-2): 261-9
- Zagon IS, McLaughlin PJ (1981) Heroin prolongs survival time and retards tumor growth in mice with neuroblastoma. *Brain Res Bull* 7(1): 25-32
- Zahn PK, Gysbers D, Brennan TJ (1997) Effect of systemic and intrathecal morphine in a rat model of postoperative pain. *Anesthesiol* 86(5): 1066-77
- Zech D, Schug A, Horsch M (1988) *Therapiekompodium Tumorschmerz*. Perimed, Erlangen
- Zhang Y, Wu YX, Hao YB, Dun Y, Yang SP (2001) Role of endogenous opioid peptides in protection of ischemic preconditioning in rat small intestine. *Life Sci* 68(9): 1013-9
- Zylber-Katz E, Caraco Y, Granit L, Levy M (1995) Dipyrone metabolism in liver disease. *Clin Pharmacol Ther* 58(2): 198-209

Weiterführende Literatur:

- Alexander JI, Hill PG (1987) Postoperative pain control. Blackwell, Oxford
- Benson GJ, Thurmon JC (1987) Species difference as a consideration in alleviation of animal pain and distress. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 191, 1227 – 30
- Booth NH (1988) *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 6th edn, chapt. 15, Ames, Iowa, University press
- Committee of pain and distress in laboratory animals (1992) Recognition and alleviation of pain and distress in laboratory animals. Washington CD: National Academic Press
- Committee of pain and distress in laboratory animals (1992): Recognition and alleviation of pain and distress in laboratory animals. National Academic Press, Washington DC
- Committee on Recognition and Alleviation of Distress in Laboratory Animals (2008): Recognition and alleviation of distress in laboratory animals. National Academic Press, Washington DC
- Committee on Recognition and Alleviation of Pain in Laboratory Animals (2009): Recognition and alleviation of pain in laboratory animals. National Academic Press, Washington DC
- Crane SW (1987) Perioperative analgesia: a surgeon's perspective. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 191, 1254 – 7
- Diener H, Maier C (1997) *Das Schmerztherapie Buch*. Urban & Schwarzenberg München Wien Baltimore
- Erhardt W, Henke J, Brill T (1998) Schmerzwirkung und postoperative Schmerztherapie. Tagungsband der 36. Wissenschaftlichen Tagung der Gesellschaft für Versuchstierkunde, Hamburg: 7. – 10. 9. 1998, 49 - 62
- Erhardt W, Henke J, Lendl C (2002) *Narkosenotfälle*. Enke Verlag, Stuttgart
- FELASA (1990) The assessment and control of the severity of scientific procedures on laboratory animals. Report of the laboratory animal science association working party. *Laboratory Animals* 24, 97 – 130
- FELASA (1994) Pain and distress in laboratory rodents and lagomorphs. Report of the Federation of European Laboratory Animal Science Association (FELASA). Working Group on Pain and Distress. *Lab Anim* 28: 97-112
- Fish RE, Brown MJ, Danneman PJ, Karas AZ (2008) *Anesthesia and analgesia in laboratory animals*, 2nd edition, American College of Laboratory Animal Medicine Series, Elsevier
- Flecknell PA (1984) The relief of pain in laboratory animals. *Lab Anim* 18: 147-60
- Flecknell PA (1994) Refinement of animal use – assessment and alleviation of pain and distress. *Laboratory Animals* 28, 222 – 31
- Flecknell PA (1996) *Laboratory animal anaesthesia*, 2. Aufl. London: Academic Press
- Flecknell PA (1997) Analgesia and postoperative Care. Tagungsband der Fortbildungstagung 'Anästhesie und Analgesie' der Schweizerischen Gesellschaft für Versuchstierkunde, Basel: 25. – 26.11.1997
- Flecknell PA, Waterman-Pearson A (2000) *Pain management in animals*. London: Ballière Tindall
- Finck AD, Nagai SH (1981) Ketamine interacts with opiate receptors in vivo. *Anesthesiology* 55: A241
- Forth W, Henschler D, Rummel W, Starke K (1998) *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 7. Aufl. Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg,
- Freye E (1999) *Opioide in der Medizin*. Springer Berlin Heidelberg
- GV-SOLAS (1995) Schmerz und Distress bei Kaninchen. Bericht der Arbeitsgruppe Schmerz und Distress der FELASA.
- Hall LW, Clarke KW, Trim CM (1991) *Veterinary anaesthesia*. Bailliere Tindall, London
- Haskins SC, Klide AM (1992) *Opinions in small animals anesthesia*. W.B. Saunders Company, Philadelphia
- Hellebrekers LJ (2000) *Animal pain*. Van der Wees, Utrecht

- Hellebrekers LJ (2001) Schmerz und Schmerztherapie beim Tier. Hannover: Schlütersche Verlagsanstalt
- Henke J, Brill T, Erhardt W (1998) Schmerzbelastung, -erkennung, -behandlung. Tierlaboratorium 21, 117 – 25
- Hendriksen CFM, Koeter HBWM (1991) Animals in biomedical research. Elsevier, Amsterdam, 213-234
- Henke J, Brill T, Erhardt W (1998) Die postoperative Versorgung der Versuchstiere. Der Tierschutzbeauftragte 2: 143-6
- Henke J, Brill T, Schäfer B, Korbel R, Erhardt W (1999) Modernes Schmerzmanagement beim Versuchstier. Der Tierschutzbeauftragte 1: 14-20
- Henke J, Erhardt W (2001) Schmerzmanagement bei Klein- und Heimtieren. Enke Verlag, Stuttgart
- Kohn DF, Wixson SK, White WJ, Benson GJ (1997) Anesthesia and analgesia in laboratory animals. Academic Press, San Diego
- Meyer W, Neurand K (1988) Schmerzempfinden bei Hund und Katze – Von peripheren Rezeptoren und ihrer tiefgreifenden Bedeutung. Effem Report 26, 21 – 35
- Morton DB, Griffiths PHM (1985) Guidelines on the recognition of pain, distress and discomfort in experimental animals and an hypothesis für assessment. The Veterinary Record 20, 431 – 6
- Muir WW, Hubbell JAE, Skarda RT(1993) Veterinärnästhesie. F.K.Schattauer Stuttgart
- Otto K (1998) Analgesie der Versuchstiere. Der Tierschutzbeauftragte 2, 148 – 52
- Otto K (1998) Intraoperative Systembelastungen durch chirurgische Eingriffe und Anästhesie sowie deren postoperative Beeinträchtigung wichtiger Körperfunktionen und des Stoffwechsels. Tagungsband der 36. Wissenschaftlichen Tagung der Gesellschaft für Versuchstierkunde, Hamburg: 7. – 10. 9. 1998, 42 – 8
- Otto K (2001) Schmerztherapie bei Klein-, Heim- und Versuchstieren. Berlin: Parey Buchverlag
- Paddleford RR (1999) Manual of small animal anesthesia. 2. Auflage, Saunders Philadelphia
- Paddleford RR, Erhardt W (1992) Anästhesie bei Kleintieren. F.K.Schattauer Stuttgart
- Roughan JV, Flecknell PA (2003): Pain assessment and control in laboratory animals. Lab Anim. 37(2): 172
- Sager M (1993) Zur Problematik der Quantifizierung von Schmerzen beim Tier. Berliner Münchener Tierärztliche Wochenschrift 106, 289 - 93
- Sager M (1993) Schmerzprophylaxe und Schmerztherapie bei kleinen und großen Haustieren; Tierärztliche Praxis 21: 87-94
- Sager M (1996) Empfehlungen zur Schmerzbehandlung beim Versuchstier. TVT-Empfehlung
- Scharman W. (1996) Verhütung und Verringerung von Schmerzen und Leiden. In: Alternativen zu Tierexperimenten (Gruber FP, Spielmann H, Hrsg.) Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag
- Schiwy P (2000) Tierschutzgesetz. Erster Abschnitt Grundsatz §1(25.05.1998) Deutsche Tierschutzgesetze S.1 Verlag R. S. Schulz
- Schwarz K (1996) Analgesie nach operativen Eingriffen bei Versuchstieren. Der Tierschutzbeauftragte 2: 112
- Smith AC, Swindle MM DF (1994) Research animal anesthesia, analgesia and surgery. Scientists Center of Animal Welfare, Maryland
- Soma LR (1987) Assessment of animal pain in experimental animals. Laboratory Animal Science Special Issue January 1987, 71 – 4
- Spinelli JS (1987) Reducing pain in laboratory animals. Laboratory Animal Science Special Issue January 1987, 65 – 70
- Striebel HW (1999) Therapie chronischer Schmerzen. 3. Auflage Schattauer Verlag
- Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ (1999) Essentials of small animal anesthesia and analgesia. Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia

- van Zutphen LFM, Baumans V, Beynen AC (1995) Grundlagen der Versuchstierkunde. Gustav Fischer, Stuttgart
- Wall PD (1992) Defining pain in animals. In: Animal Pain (Short ChE, von Poznak A, Hrsg.) Edinburgh: Churchill Livingstone
- Wall PP, Melzack R (1994) The textbook of pain. Churchill Livingstone, Edinburgh
- Waynforth HB, Flecknell PA (1992) Assessment and alleviation of postoperative pain. In: Experimental and Surgical Technique in the Rat (Waynforth HB, Flecknell PA, Hrsg.) 2. Aufl., London: Academic Press
- World Health Organization (1986) Cancer Pain Relief. World Health Organization, Genf

11 Anhang

11.1 Verzeichnis der erwähnten Pharmaka

Generika	Beispielhafte Handelsnamen
Acepromazin	Vetranquil, Sedalin, Prequilan
Acetaminophen [Paracetamol]	Benuron, Paracetamol-ratiopharm, Dafalgan
Acetylsalizylsäure	Aspirin, ASS
Azaperon	Stresnil
Bupivacain	Carbostesin, Bucain
Buprenorphin	Temgesic, Buprenovet
Butorphanol	Butomidol, Morphasol (CH)
Butylscopolamin + Metamizol	Buscopan
Carprofen	Rimadyl
Diazepam	Valium
Diclofenac	Diclo, Diclofenac-ratiopharm
Etodolac	Lodine (CH), Etogesic (USA)
Fentanyl	Fentanyl-Janssen, Fentanyl-Hexal
Fentanyl-Pflaster	Durogesic
Flunixin-Meglumin	Finadyne
Isofluran	IsoFlo
Ketamin	Ketasol, Ketamin, Ketavet, Narketan, Ursofamin
Ketoprofen	Romefen
Lidocain	Xylocain, Xylanest
Meclofenaminsäure	Parkemed (Österreich)
Medetomidin	Domitor, Sedator
Meloxicam	Metacam
Mepivacain	Scandicain, Meaverin
Metamizol	Vetalgin, Novalgin
Midazolam	Dormicum, Midazolam
Nifluminsäure	
Oxybuprocain	Novesine
Paracetamol [Acetaminophen]	Benuron, Paracetamol-ratiopharm

Perphenazin	Decentan
Pethidin	Dolantin
Phenylbutazon	Phenylbutazon
Piritramid	Dipidor
Piroxicam	Piroxicam Hexal
Procain	Isocain, Minocain, Procasel
Prooxymetacain	
Propofol	Rapinonet, Disoprivan, Narcofol
Ropivacain	Naropin
Sevofluran	Sevorane, SevoFlo
Tepoxalin	Zubrin
Tetracain	Acoin, Ophtocain
Thiopental	Trapanal
Tilidin	Tilidin-Gödecke
Tolfenaminsäure	Tolfedine
Tramadol	Tramal
Vedaprofen	Quadrisol
Xylazin	Rompun, Xylapan, Xylazin

Beispielhafte Handelsnamen	Generika
Acoin	Tetracain
Aspirin ASS	Acetylsalizylsäure
Benuron	Paracetamol [Acetaminophen]
Bucain	Bupivacain
Buprenonet	Buprenorphin
Buscopan	Butylscopolamin + Metamizol
Butomidol	Butorphanol
Carbostesin	Bupivacain
Dafalgan	Paracetamol [Acetaminophen]
Decentan	Perphenazin
Diclo Diclofenac-ratiopharm	Diclofenac
Dipidor	Piritramid
Dolantin	Pethidin

Domitor	Medetomidin
Dormicum	Midazolam
Durogesic	Fentanyl-Pflaster
Etogesic (USA)	Etodolac
Fentanyl-Hexal Fentanyl-Janssen	Fentanyl
Finadyne	Flunixin-Meglumin
Isocain	Procain
IsoFlo	Isofluran
Ketamin Ketasol Ketavet	Ketamin
Lodine (CH)	Etodolac
Meaverin	Mepivacain
Metacam	Meloxicam
Midazolam	Midazolam
Minocain	Procain
Morphasol (CH)	Butorphanol
Narcofol	Propofol
Narketan	Ketamin
Naropin	Ropivacain
Novalgin	Metamizol
Novesine	Oxibuprocain
Ophtocain	Tetracain
Paracetamol-ratiopharm	Paracetamol [Acetaminophen]
Parkemed (Österreich)	Meclofenaminsäure
Phenylbutazon	Phenylbutazon
Piroxicam Hexal	Piroxicam
Prequilan	Acepromazin
Procasel	Procain
Quadrisol	Vedaprofen
Rapinovet	Propofol
Rimadyl	Carprofen
Romefen	Ketoprofen
Rompun	Xylazin
Scandicain	Mepivacain

Sedalin	Acepromazin
Sedator	Medetomidin
SevoFlo Sevorane	Sevofluran
Stresnil	Azaparon
Trapanal	Thiopental
Temgesic	Buprenorphin
Tilidin- Gödecke	Tilidin
Tolfedine	Tolfenaminsäure
Tramal	Tramadol
Ursotamin	Ketamin
Valium	Diazepam
Vetalgin	Metamizol
Vetranquil	Acepromazin
Xylanest	Lidocain
Xylapan Xylazin	Xylazin
Xylocain	Lidocain
Zubrin	Tepoxalin

11.2 Verzeichnis der Abkürzungen

ALT	Alaninaminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartataminotransferase
BE	Base excess
BtM	Betäubungsmittel
COX-2	Cyclooxygenase-2
DTI	Dauertropfinfusion
ERK2-Kinase-Aktivator	Extracellular regulated kinase 2-Aktivator
γ -GT	γ -Glutamyl-Transpeptidase
GIT	Gastrointestinaltrakt
GLDH	Glutamat-Lactat-Dehydrogenase
IFN γ	Interferon γ
IgG	Immunglobulin G
IL	Interleukin
KG	Körpergewicht
LPS	Lipopolysaccharide
MAP	Mitogen-activated protein
MODS	Multiple Organ Dysfunction Syndrome
NK-Cells	Natural killer cells
NMDA-Rezeptor	N-methyl-D-aspartate-Rezeptor
NSAID	Non Steroidal Antiinflammatory Drug
PG	Prostaglandin
PTT	Partial Thromboplastin Time
TENS	Transkutane Elektrische Nervenstimulation
TNB	Trinitrobenzine
TNF- α	Tumor Necrosis Factor- α