



**Gesellschaft für
Versuchstierkunde**

Society for Laboratory Animal
Science

GV-SOLAS

Aus dem Ausschuss für Labortierhaltung

Schmerz und Distress bei Labornagern und Kaninchen

Schmerz und Distress bei Labornagern und Kaninchen

Bericht der Arbeitsgruppe "Schmerz und Distress" der Federation of European Laboratory Animal Science Association (FELASA), bestätigt von FELASA Board of Management im November 1992

FELASA Arbeitsgruppe "Schmerz und Distress": V. Baumans (NVP) Vorsitzende; P. F. Brain (LASA) Secretary; H. Brugère (SFEA); P. Clausing (GV-SOLAS); T. Jeneskog (Scand-LAS) and G. Perretta (AISAL)

Der Bericht "Pain and distress in laboratory rodents and lagomorphs" ist erschienen in *Laboratory Animals* (1994) 28, 97-112

Übersetzt mit Genehmigung der FELASA im Auftrag des Ausschusses für tiergerechte Labortierhaltung der Gesellschaft für Versuchstierkunde - Society of Laboratory Animal Science (GV-SOLAS) durch Dr. P. Clausing, Jefferson, Arkansas - USA.

Inhalt

1. Einleitung
2. Definitionen von Schmerz, Distress und Leiden
3. Schmerzmechanismen
4. Messung von Analgesie und umweltinduzierter Analgesie
5. Schmerzempfindlichkeit von Geweben und Organen
6. Effekte von Schmerz und Distress
7. Gesetzliche Regelungen
8. Quellen für Schmerz und Distress
9. Zeichen von Schmerz und Distress
10. Schweregrade von Schmerz und Distress bei Tieren
11. Schlußfolgerungen
12. Literatur

Bemerkung des Ausschusses für tiergerechte Labortierhaltung der GV-SOLAS zu den verwendeten Begriffen "Distress, Suffering, Leiden": Diese Begriffe werden weder in Original noch in der Übersetzung ganz einheitlich verwendet. Auf die möglicherweise bestehenden terminologischen Unterschiede zwischen dem Englischen und Amerikanischen weisen die Autoren selbst auf Seite 2 hin. Deutschen Lesern wird zum Verständnis empfohlen, den Begriff "DISTRESS" mit "über dem physiologischen Stress liegende BELASTUNG" zu interpretieren.

1. Einleitung

Die Arbeitsgruppe befaßte sich mit Schmerz und Distress bei Labornagern und Kaninchen, weil diese den Großteil der verwendeten Versuchstiere repräsentieren. Um vorliegendes Dokument möglichst handlich und lesbar zu gestalten, wurde die Zahl der im Text zitierten Quellen minimiert. Eine umfassende Bibliographie der konsultierten Quellen kann von Dr. V. Baumans, Bureau Proefdierdeskundige, Rijksuniversiteit Utrecht, P.O.Box 80.166, 3508 TD Utrecht, Niederlande bezogen werden. Es wurde versucht, die Definitionen der manchmal vagen Begriffe, die auf diesem Gebiet häufig anzutreffen sind, einheitlich zu verwenden. Das Dokument wurde in Abschnitte gegliedert, die sich allerdings an einigen Stellen überschneiden.

Das ethische Anliegen, Schmerz und Distress bei Labortieren auf das absolute Minimum zu reduzieren, ist ein Ziel, das in nationalen Gesetzgebungen und im Rahmen Europäischer Regelungen berücksichtigt wurde. So fordert die offizielle Richtlinie (Innenministerium 1990) zum britischen Animals (Scientific Procedures) Act von 1986 von den Inhabern einer persönlichen Lizenz zur Durchführung von Tierversuchen "jegliche Schmerzen und Leiden zu minimieren". Es ist aber auch zu beachten, daß Schmerz und Distress die wichtige physiologische Funktion haben, Tiere von Verletzungsquellen und tödlichen Gefahren fernzuhalten. Tiere, denen diese Mechanismen fehlen, haben in der Natur keine großen Überlebenschancen. Auch ist in Betracht zu ziehen, daß übertriebene Bemühungen, Schmerz und Distress zu eliminieren, zu Deprivation und Selbstverstümmelung und zu einer reizarmen Umwelt (Mangel an "Enrichment") führen können (BRAIN 1992; DANTZER 1991).

2. Definitionen von Schmerz, Distress und Leiden

Schmerz, Distress und Leiden sind Begriffe, die ursprünglich der Beschreibung menschlicher Wahrnehmungen und Erfahrungen dienen. Es ist nicht einfach, die Definition solcher "Gemütszustände" auf vergleichbare Situationen bei Labortieren zu übertragen. Jedoch müssen die Experimentatoren mit den komplizierten Konzepten von Schmerz, Distress und Leiden vertraut und in der Lage sein, diese Zustände bei ihren Tieren zu erkennen, zu bewerten, unter Kontrolle zu halten und nach Möglichkeit auszuschalten. Dieses Thema ist mittlerweile ausgiebig diskutiert worden (vgl. MORTON 1990), ohne daß es bisher einen allgemeinen Konsens über die Definition dieser Begriffe gegeben hat. In diesem Dokument wird Bezug auf folgende Definitionen genommen:

Schmerz

Die von der International Association for the Study of Pain (1979) veröffentlichte Arbeitsdefinition lautet: "Schmerz ist eine unangenehme sensorische und emotionale Erfahrung, die im Zusammenhang steht mit tat-

sächlicher oder potentieller Schädigung oder in Form einer solchen Schädigung beschrieben wird". Diese und andere Schmerzdefinitionen betonen, daß Schmerz eine Erfahrung ist. Nach den Erkenntnissen von Physiologie und Psychologie ist es dafür notwendig, daß eine Wahrnehmung erzeugt wird, was wiederum erfordert, daß das Tier bei Bewußtsein ist, d.h. über eine funktionierende Hirnrinde verfügt. Das scheint zumindest für Säugetiere zuzutreffen. Für die Beurteilung, ob ein Tier Schmerzen erleidet, ist die Tatsache, daß es eine Schmerzreaktion gibt, die sich in einer gewissen Verhaltensänderung äußert (vgl. Abschnitt VIII), ein wichtiger Aspekt.

Die hier verwendete Definition von Schmerz ist auf "physischen" bzw. "nozizeptiven" Schmerz beschränkt. Folglich ist ein weiterer wichtiger Gesichtspunkt, daß Schmerz eine Wahrnehmung oder Erfahrung nozizeptiver Stimuli ist, d.h. von Stimuli einer Intensität, die ausreicht, Verletzungen oder Gewebeschäden beinahe oder tatsächlich hervorzurufen.

Distress

Distress ist in den Guidelines for the Recognition and Assessment of Pain in Animals (UFAW 1989) als ein Zustand definiert, in dem das Tier einen beträchtlichen Teil seiner Anstrengungen bzw. seiner Ressourcen adaptiven Reaktionen widmen muß, die darauf gerichtet sind, der Herausforderung einer bestimmten Umweltsituation zu begegnen, eine Definition, die jener von "emotionalem" bzw. "mentalem" Schmerz (SPINELLI & MARKOWITZ 1987) sehr ähnlich ist und evtl. nur Unterschiede zwischen der englischen und amerikanischen Terminologie reflektiert. Potentiell zu Distress führende Reize sind demzufolge Extremwerte jener Faktoren, die zur normalen Umwelt des Tieres gehören. Sie schließen das Verhalten des Experimentators, des an Versuchen beteiligten Personals und der Tierpfleger ein.

Im hier vorliegenden Dokument umfaßt der Begriff "Distress" Zustände, die als "Angst", "Frustration" oder "Depression" bezeichnet werden ebenso wie "Diskomfort", der als milde Form von Distress betrachtet wird.

Beim Versuch, Distress einzustufen (gering, mäßig oder schwerwiegend) muß man sich darüber im Klaren sein, daß die gleiche Situation für bestimmte Tiere mehr und für andere weniger belastend sein kann, in Abhängigkeit von den individuellen Möglichkeiten und Fähigkeiten, die Situation zu bewältigen (coping). Je erfolgreicher das coping eines Tieres ist, um so weniger belastend ist der Distress.

Leiden

Leiden ist ein spezieller "Gemütszustand", der nicht identisch ist mit Schmerz oder Distress, wohl aber eine Konsequenz von einem dieser beiden Einflüsse sein kann. Physischer Schmerz und Distress können zu Leiden führen, wenn sie von ausreichender Intensität und/oder Dauer sind. Je größer ihre Intensität ist, desto schneller führen sie zu Leiden. Leiden tritt auf, wenn Schmerz oder Distress für das betreffende Tier nicht mehr tolerierbar ist, d.h. wenn der physische Schmerz die Schmerztoleranzschwelle überschritten hat, bzw. der Distress für das Tier nicht mehr bewältigbar ist. In diesem Zustand werden Schadenswirkungen, wie Wachstumshemmung, Reproduktionsausfall und ungenügende Körperpflege of-

fensichtlich. Daraus folgt, daß die Vermeidung von Leiden darin besteht, Schmerz und Distress auf ein Maß zu beschränken, welches vom Tier toleriert bzw. bewältigt werden kann.

3. Schmerzmechanismen

Peripheres System

Nozizeptive (schmerzbezogene) Signale werden in Sinnesorganen, sogenannten Nozizeptoren, erzeugt, die in der Haut mit dünnen myelinisierten A β -Fasern (Leitgeschwindigkeit: 4-30 m/s) oder mit nicht-myelinisierten C-Fasern (Leitgeschwindigkeit: 0,4-2 m/s) verbunden sind. Die Existenz zweier verschiedener Typen von afferenten Fasern (Transport von Informationen zum Zentralnervensystem) erklärt, warum kurzzeitige nozizeptive Stimuli eine doppelte Schmerzwahrnehmung produzieren können. Der erste, schnelle Schmerz ist eine gut lokalisierbare, stechende Empfindung, die durch die Aktivierung der mit den A β -Fasern verknüpften Nozizeptoren hervorgerufen wird. Der zweite, langsame Schmerz ist eine brennende, mehr diffuse und dumpfe Empfindung, die durch die Aktivierung in den C-Fasern erzeugt wird. Die C-Fasern bilden den Großteil der kutanen nozizeptiven und nahezu alle viszerale nozizeptiven afferenten Bahnen (BESSON & CHAOUCH 1987; CAMPBELL et al. 1989; KITCHELL & GUINAN 1990; JENESKOG 1991).

An der mit traumatischer oder inflammatorischer Gewebsschädigung assoziierten Schmerzwahrnehmung ist offensichtlich eine Reihe endogener Substanzen beteiligt. Dazu gehören sowohl von beschädigten Zellen freigesetzte K $^{+}$ -, H $^{+}$ -Ionen und Bradykinin, als auch von degranulierten Mastzellen freigesetztes Histamin und Serotonin, wobei letzteres zum Teil auch von aggregierten Thrombozyten stammt. Verschiedene, im Verlauf von Entzündungsprozessen produzierte Prostaglandine und Leukotriene sensibilisieren die Nozizeptoren und führen zu einer niedrigeren Schwelle für deren Aktivierung. Die A β - und C-Fasern enthalten Neuropeptide (z.B. Substanz P, Calcitonin-Gene-Related-Peptide und Neurokinin A), die sowohl von den zentralen Endfasern im Dorsalhorn des Rückenmarks als auch von den peripheren Endfasern freigesetzt werden. Diese Substanzen sind an "neurogenen Entzündungen" durch sogenannte Axon-Reflexe beteiligt.

Das Dorsalhorn

Die überwiegende Zahl der feinen afferenten Nervenfasern gelangen durch die dorsalen Wurzeln in das Rückenmark und spalten sich in ascendente und descendente Zweige, die über mehrere Segmente in einem Trakt verlaufen können, bevor sie in der grauen Substanz des Dorsalhorns vom Rückenmark enden. Excitatorisch wirkende Aminosäuren (z.B. Glutamat) und Peptide (z.B. Substanz P) sind zwei Substanzgruppen, die von den Nervenendigungen freigesetzt werden und vermutlich als Neurotransmitter oder Neuromodulatoren wirken. Zwei Hauptklassen von Relais-Zellen im Dorsalhorn, die direkt oder indirekt durch nozizeptive Ein-

gangsimpulse (Input) aktiviert werden, sind zum einen "nozizeptiv-spezifische" (NS) Neurone, die ausschließlich durch nozizeptive Stimuli aktiviert werden, und zum anderen "Breitband-" (wide dynamic range, WDR) Neurone, auch "konvergente" Neurone genannt, die zu einem gewissen Grad auch durch nicht-nozizeptive Stimuli aktiviert werden.

Sobald die nozizeptive Botschaft das Zentralnervensystem erreicht, ist sie einer Vielzahl von Kontrollmechanismen unterworfen. Diese schließen die segmentale Suppression durch die Aktivierung von dicken myelinisierten Hautfasern und eine descendente Modulation durch supraspinale Kontrollsysteme (periaquäduktales Grau des Hirnstamms) ein. Ein anderes, anscheinend weitreichendes Kontrollsystem zur Hemmung eines nozizeptiven Inputs durch einen anderen, sogar entfernt liegenden Input, wird als Diffuse Noxious Inhibitory Controls (DNIC) bezeichnet, das sowohl über segmentale als auch supraspinale Komponenten verfügt.

Das Dorsalhorn ist reich an Opiat-Rezeptoren und deren endogene Liganden, insbesondere solchen, die von Pro-Enkephalin A und Pro-Dynorphin abgeleitet sind. Die analgetischen (schmerzlindernden) Effekte, die sowohl von segmentalen als auch descendenden modulatorischen Systemen ausgelöst oder auch durch die Verabreichung von Opiaten bewirkt werden, sind zumindest teilweise von der Aktivierung solcher spinaler Rezeptoren abhängig.

Die Axone (lange Nervenfasern) der NS- und WDR-Zellen steigen hauptsächlich kontralateral im Rückenmark auf. Obwohl zahlreiche Artunterschiede existieren, scheinen die Verhältnisse bei Ratte, Affe und Mensch bis zu einem gewissen Grad übereinzustimmen. Die wichtigsten Nervenbahnen sind der Tractus spinothalamicus und der T. spinoreticularis. Andere bei Tieren untersuchte Bahnen sind der Tractus spino-(ponto)mesencephalicus und der T. spinocervicalis (Morin's Trakt) sowie der T. spinosolitariarius und postsynaptische Fasern in den Hinterhörnern. Es ist ersichtlich, daß die nozizeptiven Signale das Gehirn über eine Vielzahl von Bahnen erreichen. Die neo-spino-thalamischen Bahnen, die im lateralen Thalamus enden, bewahren dabei die der relativen Lage der Körperteile entsprechende Gliederung (Somatotopie). Die Signale werden vom Thalamus zum somatosensorischen Kortex in den parietalen Lappen geleitet, wo die sensorisch-diskriminative Komponente des Schmerzes vermutlich entsteht oder ihre Entstehung zumindest eingeleitet wird. Sowohl die palaeospino-thalamische als auch die spinoretikulo-thalamischen Bahnen enden im medialen Thalamus; Somatotopie wird hier nicht länger bewahrt.

Die Botschaft erreicht schließlich weite Gebiete der frontalen Großhirnrinde und subkortikaler Teile des limbischen Systems. Das limbische System und die frontalen Rindenareale sind an der affektiv-motivationalen (emotionalen) Komponente aller Arten von sensorischen einschließlich der nozizeptiven Informationen beteiligt (WILLIS 1989; WILLIS & COGGESHALL 1991).

Die Formatio reticularis

Das mediale ascendente System von Nervenbahnen verbindet überwiegend das Dorsalhorn mit den medullären Zentren in der Formatio reticularis, die Kreislauf und Atmung regulieren. Folglich werden durch nozizeptive Stimuli autonome (Sympathikus-) Reflexe erzeugt, wie z.B. Anstieg in Herzfrequenz und Blutdruck, Veränderungen in der Atmung, Pupillenerweiterung und Hemmung der gastrointestinalen Motilität. Diese Nervenverbindungen aktivieren wahrscheinlich auch das oben erwähnte deszendente modulatorische System.

Teile der Retikularformation sind Bestandteil des sogenannten "aszenten retikulär-aktivierenden" Systems. Dieses ist tonisch aktiv, wird durch unterschiedliche Formen von aszendent-sensorischen Informationen (einschließlich nozizeptiver) erregt und ist für die Wachhaltung der Großhirnrinde unerlässlich. Nozizeptive Informationen scheinen besonders effektiv bei der Erregung (Alarmierung) der Großhirnrinde zu sein. Eine erregte, alarmierte Großhirnrinde ist die Grundlage für das Bewußtsein und folglich für Wahrnehmungen einschließlich dem Schmerz.

Großhirnrinde

Wie bereits erwähnt, ist die Großhirnrinde unerlässlich für alle Arten von Wahrnehmungen, einschließlich von Schmerz (ZIEGLGÄNSBERGER 1986). Klinische Beobachtungen am Menschen haben zu kontroversen Diskussionen über die Rolle des Gehirns bei der Schmerzempfindung geführt. Erstens konnte Schmerz bei neurochirurgischen Patienten ohne frühere Erfahrung mit Deafferentations-Schmerz (Schmerz, der bei der Entfernung afferenter Bahnen entsteht) nur selten durch die Stimulation der Hirnrinde erzeugt werden, obwohl es sehr leicht war, auf diese Weise andere Körperempfindungen hervorzurufen. Zweitens haben die meisten (viele Jahre zurückliegenden) Versuche, chronischen Schmerz durch Rindenablation zu dämpfen, versagt. Interessanterweise haben die Verwendung von Kern-Spin-Tomographie und Positronen-Emissions-Tomographie kürzlich gezeigt, daß Schmerz-Stimuli die kontralateralen sensorischen und vor allem die vorderen Rindenbereiche des Cingulum aktivieren (JONES et al. 1991; TALBOT et al. 1991; KENSHALO & WILLIS 1991).

Wenn konventionelle Methoden nicht erfolgreich waren, wurden unterschiedlichste Methoden verwendet, um chronisch unter Schmerz leidenden Menschen zu helfen, u. a. Lobotomie des vorderen Rindenlappens und in jüngerer Zeit Zingulotomie. Ein interessanter Aspekt bei der Anwendung solcher Behandlungsmethoden ist die Aussage der Patienten, daß sie den Schmerz zwar noch spüren, daß dieser sie aber nicht weiter stört, d.h., daß sie nicht länger unter den Schmerzen leiden. Das zeigt, daß solche chirurgischen Eingriffe die beiden Schmerzkomponenten trennen können, und daß die affektiv-motivationelle Komponente von intakten Verbindungen zwischen dem frontalen Kortex und den tieferliegenden Schichten des Vorderhirns abhängig ist. Es ist jedoch sehr ungewiß, ob und wie diese Kenntnisse aus der Humanphysiologie auf Tiere übertragen werden können. Die Vorderlappen der Hirnrinde sind die Areale, die sich während der Evolution der Säugetiere am auffälligsten vergrößert haben. Wenn ein nozizeptives Signal mit steigender Größe dieser Rindenareale verstärkt af-

fektiv-motivationell verarbeitet wird, dann müßte diese Fähigkeit bei Menschen (und Menschenaffen) besonders hoch entwickelt sein. Man kann jedoch von allen Säugetieren annehmen, daß sie Schmerz wahrnehmen und erfahren können und sich darüberhinaus an Situationen, die mit Schmerz verbunden waren, erinnern. Dies sollte unser Ausgangspunkt für angemessene Maßnahmen sein, auch wenn bei Säugern wie Nagern und Kaninchen die Fähigkeit für die vorausschauende Deutung von Schmerzsituationen wahrscheinlich weniger gut entwickelt ist als beim Menschen.

4. Messung von Analgesie und umweltinduzierter Analgesie

Viele Testverfahren sind verwendet worden, um die Wirksamkeit potentieller schmerzstillender Verbindungen an Nagern zu testen. Dazu gehören die Heißwasser-Schwanzimmersion (JANSSEN 1963), der Essigsäure-Test (KOSTER et al. 1959), die Anwendung unvermeidbarer Elektroschocks mit zu- als auch mit abnehmender Stromstärke, Kompressionsmethoden (unter Verwendung von Pinzetten oder Arterienklemmen), die Injektion von Hefe oder Carageenin in den Fußballen (TABER 1974), der Tail-Flick-Assay unter Verwendung von Wärmestrahlung (D'AMOUR & SMITH 1941) und der Hot-Plate-Test (WOOLFE & MACDONALD 1944). Einige dieser Prozeduren sind für das Tier stark belastend, schwer zu kontrollieren und von sehr begrenzter Brauchbarkeit, wenn es darum geht, geringfügige Veränderungen in den Haltungsbedingungen der Tiere oder bei den tierexperimentellen Methoden zu beurteilen. Die zwei letztgenannten Untersuchungsmethoden sind am ehesten brauchbar für die Tierschutz-Forschung, weil sie besonders sensitiv auf Opiate ansprechen, einfach durchführbar und ihre Parameter exakt definiert sind.

Beim Tail-Flick-Assay wird die Schmerzempfindlichkeit bestimmt, indem die Wärmestrahlung einer starken Glühlampe solange auf die Schwanzspitze des Nagers gerichtet bleibt, bis dieser entweder den Schwanz in einer zuckenden Reflexbewegung aus dem Wärmestrahlungsbereich entfernt oder kleine weiße Hautbläschen entstehen. Für diesen Test stehen halbautomatische Geräte zur Verfügung. Im Hot-Plate-Test wird die Nozizeption des Tieres auf einer 55 °C heißen Platte getestet, einer Temperatur, die, obwohl unangenehm, keine ernsthaften Schäden hervorruft. Meßparameter sind das Vorderpfotenlecken (das Tier sitzt auf den Hinterpfoten und leckt die Vorderpfoten in einer Art Putzbewegung), das Hinterpfotenlecken (der Kopf ist zu den Hinterpfoten orientiert, deren ventrale Fläche nach oben gedreht ist) und das Fluchtspringen (das Tier springt nach oben, die Hinterpfoten sind von der Hot Plate weggedreht). Dabei werden vor allem die Latenzzeiten bis zum Auftreten dieser Verhaltensweisen gemessen (Anmerkung des Übersetzers).

Durch Verwendung solcher Tests konnte gezeigt werden, daß es eine Vielzahl von Umweltfaktoren bezüglich Tierhaltungs- und tierexperimenteller Methoden gibt, die die Schmerzempfindlichkeit beeinflussen können. Dieses Erkenntnis ist von großer Bedeutung für die Bewertung der Schmerz- und Distressrelevanz tierexperimenteller Prozeduren. Zu den vielfältigen

Umständen, die bei Nagerarten eindeutig zu Analgesie führen (vgl. RODGERS & RANDALL 1987), zählen Akupunktur, Angst, Gehirnstimulation, Kneifen von Körperteilen, zentrifugale Rotation, klassische Konditionierung, Kopulation (bei Männchen), elektrischer Fußschock, Bewegung, elektrokonvulsive Schocks, Futterentzug, zwangsweises Schwimmen, Wärmeexposition, Stimulation mit hypertonischer Kochsalzlösung, Insulin, Bestrahlung, eine fremde Umgebung, Opiate, Gravidität und Geburt, Anwesenheit eines Raubtieres, Einschränkung der Bewegungsmöglichkeit, sozialer Konflikt, soziale Isolation, stressbedingter Körpergeruch, Schwanzschock, territoriale Duftmarken, transkutane Nerven- und Vaginalstimulierung. An manchen Analgesien sind endogene Opiate beteiligt, während andere Opiat-unabhängig sind. Einige werden durch neurale, andere durch hormonelle Faktoren kontrolliert, so daß es eine Vielzahl unterschiedlicher Analgesieformen gibt. Trotz der eingangs erwähnten technischen Schwierigkeiten, ist die Analgesie-Messung entscheidend für die Spezifizierung und Kontrolle von Schmerzgraden, die mit der Tierhaltung und experimentellen Prozeduren im Zusammenhang stehen. Grundsätzlich ist zu beachten, daß eine Vielzahl von Lebenserfahrungen des Tieres großen Einfluß auf das Ergebnis der analgesiometrischen Tests haben können, weil die Möglichkeit besteht, daß sie die Schmerzwahrnehmung beim Tier verändern.

5. Schmerzempfindlichkeit von Geweben und Organen

Die Empfindlichkeit der einzelnen Gewebe und Organe hängt ab von deren Innervation (Rezeptortypen, Reiz-Sensitivität, Dichte und Größe des Rezeptorenfeldes), den Charakteristika des Stimulus und einer möglichen Sensibilisierung auf Rezeptorebene infolge pathologischer Gewebereaktionen (z.B. Entzündung und Ischämie). Die Schmerzempfindlichkeit kann sich auch aufgrund von Prozessen verändern, die die Nervenleitfähigkeit beeinflussen. Dazu zählen die Reifung des Nervensystems bei jungen Tieren oder Veränderungen an den Nerven und ihren Myelinscheiden durch Stoffwechselkrankheiten.

Informationen über die Schmerzempfindlichkeit von Geweben können sowohl aus klinischen Beobachtungen als auch aus chirurgischen Erfahrungen bei Mensch und Tier abgeleitet werden. Noch genauere Erkenntnisse sind von histologischen und elektrophysiologischen Untersuchungen der Nozizeptoren zu erwarten, wobei jedoch noch immer eine Lücke zwischen experimentellem Zugang und klinischen Daten besteht.

Haut

Kutane Nozizeptoren umfassen Rezeptoren, die sowohl durch mechanische (z.B. Druck) und thermische als auch durch bestimmte chemische Einflüsse aktiviert werden (BESSON et al. 1986; RAJA et al. 1988). Diese thermo-mechanischen Rezeptoren, bilden zwei verschiedene Gruppen, die entweder mit den A?- oder den C-Fasern assoziiert sind (siehe Abschnitt

II, Peripherie). Die mit den C-Fasern verbundenen thermo-mechanischen Rezeptoren werden auch durch bestimmte Substanzen stimuliert und können Sensibilisierung (sinkende Schmerzschwelle infolge des Kontaktes mit Entzündungsmediatoren oder anderen Verbindungen) zeigen. Ein anderer Nozizeptorentyp, der "Mechanorezeptor mit hohem Schwellenwert", wird nur durch intensive mechanische Stimuli aktiviert. Von der Haut ausgehende Schmerzempfindungen (oberflächlicher Schmerz) können von großer Intensität sein, sie sind vielfältig, und der Ort der Reizung kann exakt lokalisiert werden.

Muskeln

Muskeln sind nur selten besonders empfindlich. Die Mehrheit der Rezeptoren sind Mechanorezeptoren und 75% stammen von Blutgefäßen, Sehnen und Bindegewebe (RAJA et al. 1988). Über die Hälfte der Muskelrezeptoren können durch intravaskuläre Injektion von schmerz erzeugenden Substanzen stimuliert werden. Die Sensitivität dieser Rezeptoren wird sowohl durch lokale Entzündungsprozesse erhöht, besonders aber durch anhaltende tonische Kontraktionen (Krämpfe), wie sie bei Ischämie auftreten.

Gelenke und Knochen

Gelenke und Knochen sind normalerweise relativ unempfindlich. Ihre Rezeptoren werden nur bei entzündlichen oder degenerativen pathologischen Prozessen aktiviert. Knochen sind gegenüber Verletzungen empfindlich, insbesondere die Knochenhaut (Periost), die für den scharfen Schmerz nach Brüchen und chirurgischen Eingriffen verantwortlich ist. Wenn jedoch die Rezeptoren der Knochenhaut selbst durch pathologische Prozesse zerstört worden sind, ist die Schmerzempfindlichkeit vernachlässigbar (CRANE 1987).

Zähne und Kornea

Die Zähne und die Hornhaut des Auges gehören zu den schmerzempfindlichsten Geweben. Die Dichte der Nervenendigungen in der Zahnpulpa ist 20-40fach größer als die auf der Haut, während die Kornea eine noch höhere Rezeptordichte (das 300-600fache der Haut) besitzt (RAJA et al. 1988). Die Mehrzahl der cornealen Nervenendigungen (70%) sind nur gegenüber mechanischen Reizen empfindlich, während ca. 17% durch Kälte und der Rest durch beide Stimuli aktiviert wird.

Viszera

Die Eingeweide sind weniger schmerzempfindlich als die Haut, was den deutlichen Unterschied zwischen "oberflächlichem" und "viszeralem" Schmerz erklärt. Parenchymatöse Organe (z.B. Leber und Niere) produzieren keinen Schmerz außer bei pathologischen Schäden oder Entzündungen. In Hohlorganen (z.B. Verdauungs- und Harntrakt) entstehen Schmerzempfindungen nur, wenn ein mechanischer Reiz durch Ausdehnung oder Krämpfe zeitgleich mit Ischämie auftritt. Die Existenz spezifischer viszeraler Nozizeptoren gilt nicht als völlig gesichert. Schmerz in den Eingeweiden kann auch durch paroxysmale Stimulation von Rezeptoren

ren und Nerven, die an anderen Funktionen, z.B. an der Motilitätsregulation oder an funktionellen Gefäßveränderungen beteiligt sind, hervorgerufen werden. Viszeraler Schmerz erlaubt kaum die Erkennung der Art der Reizung noch eine präzise Lokalisation und wird oft bei viszeralen Verletzungen angetroffen. Nozizeptoren sind in der Tat aber nur für zwei viszerale Gewebe bekannt, Hoden und Gallenblase (BESSON et al. 1986). Ihre Reizung verursacht beim Menschen einen sehr scharfen Schmerz. In den Körperhöhlen (Bauch- und Brusthöhle) sind seröse Membranen (Peritoneum und Pleura) Flächen großer Schmerzempfindlichkeit, ein Sachverhalt, der bei Verletzungen (Verwundung oder Operation) bzw. Entzündungen offensichtlich wird.

Nervengewebe

Das Nervengewebe variiert in seiner Schmerzempfindlichkeit. Die Reizung peripherer Rezeptoren und Nerven (einschließlich afferente A $\bar{1}$ - bzw. C-Fasern) ruft eine scharfe Schmerzempfindung über das Rückenmark hervor. Die Stimulation der Hinterhörner des Rückenmarks ruft mit elektrischen Schlägen vergleichbare Schmerzgefühle hervor. Im Gegensatz dazu ist das Gehirn schmerzunfähiges Gewebe, so daß man stereotaktische Operationen beim Menschen ohne Narkose durchführen kann.

Allgemeine Bemerkungen

Es ist möglich, eine Rangordnung abnehmender Schmerzempfindlichkeit der Organe und Gewebe aufzustellen: Kornea, Zahnpulpa, Hoden, Nerven, Rückenmark, Haut, seröse Membranen, Knochenhaut und Blutgefäße, Eingeweide, Gelenke, Knochen und Hirngewebe. Obwohl eine solche Rangordnung sinnvoll erscheint, ist sie zugleich unrealistisch, weil die Sensitivität durch pathologische Prozesse oder experimentelle Prozeduren stark modifiziert werden kann. Aus diesem Grund ist es unerläßlich, alle aus praktischer Erfahrung verfügbaren Informationen zu berücksichtigen. Zum Beispiel ist bekannt, daß chirurgische Eingriffe in den Brustkorb bei Vierbeinern schmerzhafter sind, wenn entlang des Brustbeins geschnitten wird, als wenn der Einschnitt in die Muskulatur zwischen zwei Rippen erfolgt (HASKINS 1987; JOHNSON 1991; SACKMAN 1991). Deshalb ist es wichtiger, die Gesamtbelastung einer experimentellen Prozedur zu bewerten, als die Empfindlichkeit einzelner Gewebe zu klassifizieren.

6. Effekte von Schmerz und Distress

wertende) Prozesse können diese neuroendokrinen Reaktionen beeinflussen und auf diese Weise die Schmerzschwelle verschieben. Es gibt nur wenige Publikationen, die sich mit der Wirkung von Schmerz auf physiologische Funktionen befassen. Im Gegensatz dazu existieren zahlreiche Arbeiten zu den Folgen der endokrinen Stressreaktionen. Allgemein kann deshalb aus den Wirkungen einer autonomen (bzw. Stress-) Aktivierung sekundär auf die Folgen von Schmerz geschlossen werden (MANSER 1992).

Wenn der Experimentator Schmerz- bzw. Distress-erzeugende Eingriffe nicht vermeiden kann, sollte er sich über deren Wirkungen auf das Herz-Kreislauf-, Atmungs-, Verdauungs-System und auf andere Organe bewußt sein. Es gibt zahlreiche Hinweise, daß unterschiedliche Distress-Qualitäten (physischer im Vergleich zu psychosozialen) und Distress-Dauern (akuter im Vergleich zu chronischem) in ihrer Auswirkung differieren können (ADAMS et al. 1987; CABIB et al. 1988; MELIA & DUMAN 1991). Ferner können der genetische Hintergrund (MAREK et al. 1991) oder der physiologische Status (z.B. Gravidität) (PASCOE et al. 1991) die Folgen der endokrinen Stressreaktionen modifizieren. Solche Faktoren (GINTZLER & BOHAN 1990; ZAMIR et al. 1980) beeinflussen auch die Schmerzempfindlichkeit, woraus geschlossen werden kann, daß damit auch der Einfluß variiert werden kann, den der Schmerz auf andere Körperfunktionen ausübt. Einander scheinbar widersprechende Resultate über die Wirkung von Schmerz und Distress z.B. auf das Immunsystem sind deshalb nicht überraschend. Es ist bekannt, daß bei unter Schmerz stehenden Patienten eine erhöhte Infektionsrate besteht (BENEDETTI 1990), die wahrscheinlich auf die hinlänglich bekannte immunsuppressive Wirkung von Kortikosteroiden (BERCZI 1986) zurückzuführen ist. Gleichzeitig existieren Beobachtungen, daß Schmerz (FUJIWARA & ORITA 1987) und Stress (JESSOP et al. 1987) das Immunsystem auch stimulieren können. Es ist zu beachten, daß Vorgänge wie die Immunsuppression im Vergleich zur Immunstimulation zeitabhängig sind, ein Phänomen, daß sowohl durch die unterschiedlichen Effekte von akutem im Vergleich zu chronischem Stress (CABIB et al. 1988) als auch durch Studien zur Dynamik der Stressreaktion (REZNICK 1989) veranschaulicht wird. Darüberhinaus ist es möglich, die funktionellen Wirkungen von Schmerz und Distress zu konditionieren (SIEGFRIED et al. 1984). Wiederholt mit Schlüsselreizen aus der Umwelt gepaart, kann die funktionelle Reaktion (Analgesie oder Kortikosteron-Freisetzung) schließlich ausgelöst werden, wenn der Schlüsselreiz allein angeboten wird. Ferner können antinozep-tive Neurotransmitter zugleich andere Organsysteme beeinflussen, z.B. wirken Endorphine auf das Immunsystem (JOHNSON & TORRES 1988) und Substanz P beeinflußt Herz-Kreislauf-Funktionen (URBANSKI et al. 1989). Ein weiteres Beispiel zu den Sekundärwirkungen von Schmerz und Distress sind die Folgen einer eingeschränkten Muskeltätigkeit in schmerz betroffenen Regionen. In Abhängigkeit von der beteiligten Muskelgruppe kommt es zu Einschränkungen z.B. der Bewegungsaktivität oder der Atmung. Schließlich zeigen jüngere Untersuchungen zu den Auswirkungen postoperativen Schmerzes beim Menschen, daß Morbidität und Mortalität drastisch gesenkt werden können, wenn eine angemessene postoperative Analgesie gewährleistet ist (BENEDETTI 1990).

Zusammenfassend ist zu sagen, daß eine detaillierte Prognose der Wirkungen von Schmerz und Distress bei einem bestimmten Individuum in einer konkreten experimentellen Situation nur schwer möglich ist. Dies ist von Fall zu Fall zu beurteilen. Aufgrund der zahlreichen Folgewirkungen, die durch die aktivierten neuroendokrinen Systeme ausgelöst werden, erhöhen Schmerz und Distress in der Regel die Variabilität der Versuchsergebnisse. Folglich ist ein durch Schmerz und Distress belastetes Tier ein wenig geeignetes Forschungsobjekt (es sei denn Schmerz selbst ist der Forschungsgegenstand). Dieser praktische Gesichtspunkt wirkt

verstärkend auf die ethischen Gründe zur Minimierung von Schmerz und Distress im Experiment.

7. Gesetzliche Regelungen

Eine Durchsicht der nationalen Gesetzgebungen der europäischen Länder zum Tierschutz im Tierversuch offenbart, daß alle Gesetzestexte zumindest einen der Begriffe "Schmerz", "Distress" oder "Belastung" enthalten (Tabelle I). Zugleich sind alle Staaten der EG bzw. der EU Unterzeichner der EG-Direktive 86/609/EEC oder der Konvention des Europarates zum Schutz von Wirbeltieren, die für experimentelle oder andere Zwecke verwendet werden (1986). Sowohl die Direktive als auch die Konvention verwenden alle drei Begriffe. Von Versuchsprojekten wird im allgemeinen verlangt, daß, wenn es mit dem Versuchsziel vereinbar ist, solche Belastungen vermieden werden. Alternativen zu Verfahren, die Schmerz, Distress oder Leiden verursachen können, sind in Betracht zu ziehen und wenn immer möglich anzuwenden. Darüberhinaus sollten die Experimente an einer Tierart mit möglichst gering entwickeltem Nervensystem durchgeführt werden, sofern dies die Erreichung des Versuchszieles erlaubt.

Nur wenige der geprüften Gesetzestexte fordern eine Bewertung von Schweregraden der experimentellen Eingriffe. In den Fällen, wo dies gefordert wird, muß die Bewertung die potentielle Schadensbelastung, die das Tier erfahren könnte, reflektieren. Beispiele für Schweregrade unterschiedlicher Eingriffe liefert die Richtlinie (HOME OFFICE 1990) des britischen Animals (Scientific Procedures) Act 1986. Die Entnahme kleiner Blutproben, Hauttests mit gering reizenden Substanzen, konventionelle kleine chirurgische Eingriffe unter Betäubung, kleine oberflächliche Gewebebiopsien oder die Katheterisierung der üblichen Blutgefäße werden als geringfügig belastend gewertet, sofern sie nicht in Kombination oder wiederholt durchgeführt werden. Als Eingriffe mäßiger Belastung sind u.a. eingestuft: Entwicklung und Screening potentieller Pharmaka, Toxizitätstests ohne letalen Ausgang und die meisten chirurgischen Eingriffe mit postoperativer Nachsorge. Als schwerwiegende Eingriffe werden u.a. angesehen: Toxizitätstests mit beachtenswerter Morbidität oder Tod als Endergebnis, bestimmte Bioassays zur Bestimmung der Wirksamkeit antimikrobieller Substanzen und Vakzinen, einige Krankheitsmodelle und tiefgehende chirurgische Eingriffe mit schweren postoperativen Leiden.

Eine Forderung, die in den meisten europäischen und nationalen Gesetzen und Richtlinien enthalten ist, betrifft den Einsatz einer angemessenen Betäubung, Ruhigstellung und/oder Narkose bei Eingriffen, die bei den Tieren potentiell oder tatsächlich zu Leiden führen. Darüberhinaus verlangen manche Gesetze eine "Kosten" (Belastungs) -Nutzen-Analyse, bei der schmerzhaft und belastende Eingriffe gegen den zu erwartenden Nutzen des Experiments abgewogen werden müssen.

8. Quellen für Schmerz und Distress

Auch beim Betreiben einer Tierhaltung kann es zur Verursachung von Schmerz und Distress kommen. Einige der Ursachen sind offensichtlich, andere nicht ohne weiteres erkennbar.

Transport

Wenn man Mortalität, endokrine Reaktionen und Verhaltensänderungen als Kriterien verwendet, wird klar, daß der Transport vom Züchter zum Tierlabor mit nicht zu vernachlässigenden Belastungen verbunden sein kann. Es ist offensichtlich, daß Faktoren wie die Beschaffenheit der Käfige und Transportmittel, das Angebot von Futter und Wasser, die Sorgfalt beim Umgang mit den Tieren, die Einwirkung von Dämpfen, sowie unterschiedliche Temperaturen und Lärmpegel den Belastungsumfang beim Transport beeinflussen.

Physikalische Faktoren der Makroumwelt

Große Veränderungen in der Umgebungstemperatur, der Beleuchtung (insbesondere für nachtaktive Tiere), der relativen Luftfeuchte und des Lärmpegels können wichtige Distress-Quellen für Labortiere sein. Es ist möglich, daß einige dieser Einflüsse akuten Schmerz verursachen können. Einige scheinbar harmlose Handlungen, wie die Unterbringung von Mäusen in unmittelbarer Nähe zu Ratten (einem natürlichen Jäger von Mäusen) oder die Verwendung von ungeschützten Bildschirmen, die Benutzung von Staubsaugern oder Wasserhähnen (alles Quellen ultrafrequenter Lärms) können Distress und Verhaltensstörungen bei Labornagern verursachen. Die nicht seltene Praxis, in Tierräumen Radios laufen zu lassen, ist eine Gewohnheit, zu der es geteilte Meinungen gibt.

Physikalische Faktoren der Mikroumwelt

Die Beschaffenheit der Käfige hat einen wesentlichen Einfluß auf das Wohlbefinden der Tiere. Bewegungs- und Rückzugsmöglichkeiten (außerhalb der Reichweite anderer Käfigpartner) können von außerordentlicher Bedeutung sein. Obwohl die Käfige zur Reduzierung des Ammoniumspiegels gereinigt werden müssen, kann dies besonders bei Tieren, die ihren Käfig geruchsmarkieren, Unbehagen hervorrufen. Die Umgruppierung von Nagern aus bestehenden in neue Käfiggruppen ist ein intensiv belastender Eingriff, wie aus physiologischen Reaktionen und Verhaltensänderungen ablesbar ist. An das Umsetzen in saubere Käfige schließen sich bei männlichen, in Gruppe gehaltenen Nagern oft kurze Episoden von Rangordnungskämpfen an. Bestimmte Zeitpunkte im Licht-Dunkel-Rhythmus vermögen diese Erscheinung zu dämpfen. Paradoxe Weise scheint es die Tiere oftmals stärker zu belasten, wenn im Käfig belassene Einstreu mit frischer vermischt wird, als wenn die Einstreu völlig frisch hineinkommt. Bei Nagern und Lagomorphen sind Käfigpartner (insbesondere Männchen bzw. laktierende Weibchen) potentielle Verursacher von Schmerz und Distress (BRAIN 1990). Beim Thema Gruppenhaltung können die Wichtigkeit des Verständnisses für die artspezifischen Bedürfnisse der betreffenden Tierart und große tierpflegerische Sorgfalt nicht überbetont wer-

den. Obwohl Kämpfe bei einigen Tierarten durchaus üblich sind, werden von den Tieren in der Regel relativ verletzungsfreie Angriffstechniken gewählt, und die angegriffenen Individuen haben antinozizeptive Mechanismen, um eventuelle Schmerzen zu dämpfen. Selbst in gutem Glauben durchgeführte Manipulationen, wie die gemeinsame Unterbringung zum Zweck der Verpaarung, kann Verfolgungsjagden und Kämpfe verursachen. Da viele Verhaltensweisen der Tiere eine anfängliche Ambivalenz aufweisen, bevor die gewünschte Aktivität entfaltet wird (z.B. anfänglich aggressives Verhalten, das in Sexualverhalten umschlägt), ist es deshalb kaum verwunderlich, daß diese Situationen Distress erzeugen können. Ebenso umstritten ist es, Einzelhaltung generell als abnorm zu bezeichnen, da der Effekt der Einzelhaltung von der Tierart und dem Alter der Tiere abhängig ist. Die Mehrzahl der in Gruppe gehaltenen männlichen Mäuse dürfte, gemessen an deren höheren Nebennierenrinden- und niedrigere Gonaden-Aktivität, im Vergleich zu "isoliert" gehaltenen Mäuseböcken im Nachteil sein (BRAIN 1975). Vielen Experimentatoren ist nicht bewußt, daß Nager und Kaninchen aus benachbarten Käfigen über eine Vielzahl olfaktorischer und akustischer Reize (einschließlich Ultraschall) miteinander kommunizieren. Zum Beispiel konnte gezeigt werden, daß Ratten und Mäuse Schmerz und Distress durch verschiedene Duftsignale mitteilen können und dadurch vermutlich Angst bei benachbarten Artgenossen erzeugen. Die visuelle Trennung, bei Nagern vermutlich ein sehr untergeordneter sensorischer Kanal, dürfte kaum "Isolation" bei diesen Arten bedeuten.

Faktoren im Zusammenhang mit experimentellen Eingriffen

Haltungs- und Labortechniken können Schmerz- und Distress-Quellen darstellen. Es ist schwierig, eine endgültige Liste der großen Vielfalt von Eingriffen und Prozeduren zu erstellen, die ganz offensichtlich in ihrem Belastungsgrad variieren. Man kann einschätzen, daß sowohl eine ordnungsgemäße Tierhaltung als auch Verhaltensbeobachtungen sowie Futter- und/oder Wasserentzug über 24 Stunden relativ frei von Schmerz und Distress sind. Im Gegensatz dazu erzeugen wahrscheinlich Tätowierungen und andere Markierungsmethoden, die Verabreichung von Substanzen (vgl. Tabelle A1 in LASA, 1990), Anästhesie und die postanästhetische Phase sowie chirurgische Eingriffe (vgl. Tabelle A3 in LASA 1990) Schmerz und Distress. Schwierig zu bewerten sind die Entnahme von Gewebe- und Körperflüssigkeitsproben (vgl. Tabelle A2 in LASA 1990), postoperative Nachsorge, Bewegungseinschränkung (vgl. Tabelle A3 in LASA 1990), physiologische, pharmakologische und toxikologische Untersuchungen sowie die humane Tötung von Tieren. Für alle wissenschaftlichen Eingriffe ist ein besseres Verständnis des Schweregrades der Belastung erforderlich.

9. Zeichen von Schmerz und Distress

Es besteht Bedarf an einer relativ einfachen Methode zur exakten Einteilung der Schweregrade von Schmerz und Distress, die auf eine Vielzahl von Umständen und Eingriffen angewendet werden kann. Da Nager und Kaninchen ihren "Gemütszustand" und ihre Erfahrungen nicht verbal mitteilen können, ist man im allgemeinen darauf angewiesen, aus Verhaltensänderungen, insbesondere aus Änderungen der Aktivität und aus Abwehrreaktionen auf Schmerzzustände rückzuschließen. Obwohl dies im Vergleich zum Menschen relativ grob erscheint, basieren die effektivsten Systeme der Schmerzmitteilung beim Menschen ebenfalls auf visuellen und nicht auf verbalen Informationen.

Zum Schutzverhalten zählen sowohl spezifische Entweichreflexe als auch die weniger spezifischen Flucht- und Abwehrreaktionen. Solche Reaktionen sind größtenteils artspezifisch, weshalb nicht außer acht gelassen werden darf, daß auf Schmerz auch mit Unterdrückung der Bewegungsaktivität reagiert werden kann, was dann eher zu Passivität und Bewegungslosigkeit als zu Rückzugsverhalten führt. Dieses Verhalten tritt bei Kaninchen und Geflügel häufiger auf als bei Nagern.

Viszerale Reaktionen, die im wesentlichen durch eine erhöhte Aktivität des sympathischen Nervensystems verursacht werden, können Veränderungen der Herzfrequenz, des Blutdrucks, der Atmung, der Pupillengröße, der Schweißabsonderung und der gastrointestinalen Motilität zur Folge haben. Diese viszeralen Reaktionen sind jedoch kein schlüssiger Beweis für Schmerzwahrnehmung, weil sie auch bei Tieren, die tief genug anästhesiert sind, um eine Beteiligung der Großhirnrinde auszuschließen, durch nozizeptive Stimuli hervorgerufen werden können.

Verhaltensänderungen im allgemeinen, Änderungen des Sozialverhaltens oder erlernte Abwehrreaktionen sind Ausdruck physischen und/oder emotionalen Schmerzes. Es ist eine gute Kenntnis des Spektrums des Normalverhaltens bei der betreffenden Tierart erforderlich, um solche Veränderungen erkennen und bewerten zu können. Die Laboratory Animal Science Association (LASA 1990) lieferte einen wertvollen Bezugspunkt mit ihrer Empfehlung, daß die Experimentatoren zur Bewertung des Wohlbefindens der Versuchstiere "mit dem Normalverhalten, dem äußeren Erscheinungsbild und den physiologischen und anatomischen Besonderheiten jeder Tierart (mit der sie arbeiten - A.d.Ü.) vertraut sein müssen". Es bleibt hinzuzufügen, daß insbesondere bei Mäusen einzelne Stämme enorme Unterschiede in Verhalten und Physiologie zeigen, woraus abzuleiten ist, daß die oben geforderten spezifischen Kenntnisse bereits auf der Ebene des Stammes existieren müssen (JONES & BRAIN 1985). Es ist ebenso wichtig, auf die Unterschiede zwischen tag- und nachtaktiven Arten zu achten wie auf solche Selbstverständlichkeiten, daß ein Tier sich warm anfühlen soll, einen guten Muskeltonus, ein gepflegtes Fell und ein konstantes Körpergewicht haben soll. LASA (1990) verweist darauf, daß die meisten Nager in gesundem Zustand aktiv versuchen, dem Einfangen und Handling zu entgehen. Gesunde Individuen machen diese Flucht- und Abwehrbewegungen ohne Verzögerung, ohne Bevorzugung einer bestimmten Extremität und ohne zu taumeln oder zu kreisen. DANTZER (1991) und MASON (1991) haben die Meinung in Frage gestellt, daß Stereotypien

(sich ständig wiederholende Bewegungsabläufe) Anzeichen von Distress bei Labor- und Nutztieren seien.

LASA (1990) weist darauf hin, daß viele Tiere auf akuten Schmerz mit einfachen Reflexbewegungen reagieren, einschließlich "Rückzug von der Schmerzquelle, begleitet von Lautgebung und gefolgt von Belecken, Schütteln oder Kratzen des betroffenen Körperteils". Obwohl dies bedeutet, daß die Tiere in verlässlicher Weise auf spezifische Reize reagieren, hat RODGERS (1989) sowohl das bei Nagern zu findende breite Spektrum analgetischer Mechanismen besprochen als auch die außerordentlich große Vielfalt von Umwelteinflüssen, die an der Schmerzhemmung beteiligt sind (siehe Abschnitt III). Der gleiche Reiz kann folglich bei verschiedenen Individuen mit einer unterschiedlichen Schmerzwahrnehmung verbunden sein. LASA (1990) verweist auf ein zweites Reaktionsstadium, das mit "einigen Veränderungen im Verhalten, Zögerlichkeit sich zu bewegen in Verbindung mit Lautgebung, Reizbarkeit, kurzzeitiger Abmagerung und unnormaler Körperhaltung" verbunden ist. Auch ungewöhnliche Geräusche wie "Zähneklappern, Blubbern oder Schniefen" können diagnostischen Wert haben. Abgegebene Ultraschalllaute sind nützliche Indikatoren (SALES & PYE 1974), denn mit Hilfe pharmakologischer Methoden wurde nachgewiesen, daß Ultraschalllaute nestjunger Mäuse ein verlässliches Zeichen für "Angst" sind (NASTITI et al. 1991).

LASA (1990) verweist darauf, daß chronischer Schmerz und Distress in der Frühphase schwerer zu erkennen sind als akuter Schmerz und daß eine sorgfältige Beobachtung des äußeren Erscheinungsbildes und des Verhaltens des Tieres erforderlich ist, um entsprechende Veränderungen zu registrieren. Verhalten und Erscheinungsbild sind vielversprechende Kriterien für die routinemäßige Bewertung von Schmerz und Distress.

Welche anderen Anzeichen können für die Bewertung von Schmerz und Distress Verwendung finden? Es wurde darauf verwiesen, daß Hormone (insbesondere Glukokortikoide) "Stress" anzeigen (vgl. Übersichtsarbeit von BRAIN 1990). Viele hormonelle Parameter verändern sich jedoch in komplexer Weise, und die Entnahme von Proben selbst kann Stress bedeuten. BROOM (1991) hat vorgeschlagen, Verhaltensindikatoren mit physiologischen (Hormone, Herzfrequenz) und immunologischen Meßwerten (gestreßte Tiere zeigen oftmals eine geschwächte Antikörper-Produktion) zu kombinieren und auch Verletzungen, Erkrankungen, Mortalitätsrisiko, Wachstum und Fortpflanzungsparameter mit in Betracht zu ziehen, um ein vollständiges Bild über das Wohlbefinden der Tiere zu bekommen. Hinzuzufügen ist, daß eine detaillierte pathologische Untersuchung geeignet ist, um (retrospektiv) Distress infolge von Haltungsbedingungen und experimentellen Eingriffen nachzuweisen. Verschiedene dieser Methoden könnten bei der Beurteilung der Schwere von Schmerz und Distress Verwendung finden. Es besteht jedoch die Gefahr eines Übermaßes an Einwirkung auf das Tier und es gibt überzeugende Argumente dafür, daß die Verwendung von Verhaltensindizes, zusammen mit der Beurteilung von äußerem Erscheinungsbild und Körpergewichtsveränderungen in Kombination mit pathologischen Untersuchungen die verlässlichsten Hinweise auf Gesundheit und Wohlbefinden liefern. Gute und aufmerksame Betreuung ist letztendlich das Beste, was im Rahmen der täglichen Routine zur Anwendung kommen kann. Trotzdem besteht dringender Bedarf an einer

systematischen Untersuchung der Brauchbarkeit der vorgeschlagenen Indikatoren, verbunden mit dem Gebot, die Verhaltensbewertung im Tierlabor zu verfeinern. Videoaufzeichnungen der Aktivität ohne Anwesenheit eines Beobachters können in dieser Beziehung sehr aufschlußreich sein.

10. Schweregrade von Schmerz und Distress bei Tieren

Es existiert eine Vielzahl von Schemata zur Skalierung von Schmerz und Distress bei Labortieren. Solche Bewertungen können in drei Stadien des Versuchsablaufes von Bedeutung sein: Im Bewilligungsverfahren zur Genehmigung von Tierversuchen, während des eigentlichen Experiments und im Zusammenhang mit post mortem Untersuchungen. Die Schmerzreaktion des Tieres ist abhängig von Alter, Geschlecht, Gesundheitsstatus, Tierart und Stamm. Die in der Schmerzbewertung benutzten Kriterien werden in den verschiedenen Schemata unterschiedlich angewendet. Alle verfügbaren Methoden sind insofern unbefriedigend, als sie relativ subjektiv sind, doch die meisten Experimentatoren empfinden, daß ihre Nutzung trotzdem besser sei als gar nichts.

Im allgemeinen kann Diskomfort qualitativ und bis zu einem gewissen Grad auch quantitativ gemessen werden. Bei der qualitativen wie bei der quantitativen Herangehensweise umfaßt die Bewertung zwei Stufen: die als objektiver Prozess zu wertende Datensammlung, gefolgt vom subjektiven Prozess der "Übersetzung" dieser Daten in Schweregrade (BEYNEN et al. 1989a-c).

MORTON & GRIFFITHS (1985), BEYNEN et al. (1988a-d; 1989a-c), LASA (1990) und BARCLAY et al. (1988) haben versucht, Anzeichen von Schmerz und Distress zu skalieren. LASA (1990) hat Schweregrade definiert und mit einer numerischen Skala versehen, die das potentielle Spektrum widerspiegeln soll. MORTON & GRIFFITHS (1985) versuchten klinische Anzeichen von Schmerz und Distress mit deren Schwere zu korrelieren, während der Belastungsindex (Disturbance Index) von BARCLAY et al. (1988) Veränderungen in der lokomotorischen Aktivität einer Ratte oder einer Maus in einem unbekanntem Käfig als Methode zur Bewertung der Schwere des Eingriffes verwendete. Andere Autoren (z.B. WRIGHT & WOODSON 1990) benutzten qualitative Kriterien einer klinischen Untersuchung oder physiologische Indizien, einschließlich Pupillenerweiterung, Lidöffnung, zeitweilige Erhöhung bzw. zeitweiliger Abfall von Blutdruck und Herzfrequenz, erhöhte Frequenz bzw. andere Veränderungen der Atmung (einschließlich Schnappatmung), Bewegungen der Sinushaare, Anstiege in der Körpertemperatur und im Muskeltonus, Schwitzen, Veränderungen in der Hauttemperatur, Defäkation, ungepflegtes Fell, übermäßiges Lecken, Appetitverlust und abnorme Körperhaltung. All diese Schemata suggerieren ein Maß an Objektivität, das nicht wirklich vorhanden ist, weil in den meisten Fällen angenommen wird, daß die verschiedenartigsten Dinge mit Schmerz und/oder Distress zu tun haben, ohne daß dabei eine statistische Wichtung vorgenommen wurde. FLECKNELL (1986), SANFORD et al. (1986) und ZIMMERMANN (1986) haben zusätzliches

Material über Verhaltensindikatoren für Schmerz bei Tieren geliefert. Auch die Verwendung biochemischer Merkmale ist denkbar, z.B. Anstiege in den Plasmakonzentrationen von ACTH, Kortikosteroiden und Katecholaminen, sowie ein Abfall in den Konzentrationen von Sexualsteroiden, jedoch ist ihre Beziehung zu Schmerz im günstigsten Fall ungenau. Der mutmaßliche "mentale" Status kann bei Tieren als depressiv, bewußtlos, apathisch, ängstlich, erregt, reizbar oder aggressiv klassifiziert werden. Diese Bewertungen müssen mit dem früheren individuellen Verhalten und dem Normalverhalten der Art und der Rasse bzw. des Stammes verglichen werden. Der Bewußtseinszustand kann durch Verwendung von visuellen oder akustischen Stimuli sowie mit Hilfe von Reflextests (Augenlid oder Beugemuskel) eingeschätzt werden. Rückschlüsse auf Schmerz und Distress können gezogen werden aus abnormer Aktivität (Inaktivität oder Hyperaktivität), Körperhaltung, Gesichtsausdruck (falls anwendbar), Laufmuster (z.B. Lahmheit), Abwehr gegenüber Handling (z.B. durch Lautgebung oder Angriffsverhalten) oder der Lautgebung selbst (bestimmte Geräusche können bestimmte physiologische Funktionen charakterisieren). Die Reaktion auf Analgetika - mit dem Ziel der Beseitigung vorhandener Schmerzzeichen - kann ebenfalls sehr aufschlußreich sein. Manchmal werden Anzeichen akuten Schmerzes - Schützen des betroffenen Körperteils, Schmerzlaute, (Selbst)verstümmelung (durch Lecken und Beißen), Rastlosigkeit, Schwitzen, Inaktivität und abnorme Körperhaltung (eingezogener Kopf etc.) - unterschieden von Anzeichen chronischen Schmerzes - der durch Erscheinungen zum Ausdruck kommt wie Humeln, offensichtlich beleckter Körperflächen, zögerlichen Bewegungen, Appetitsverlust, Veränderungen in der Harn- und Kotausscheidung, Verunreinigung mit Körpersekreten (durch unterlassenes Putzen) und Teilnahmslosigkeit.

BUCKWELL (1992) hat physische Indikatoren für Nager aufgelistet, die mit den in Großbritannien verwendeten Schweregradkategorien geringfügig, mäßig und gravierend in Beziehung gebracht werden können. Dieses Verfahren ist in leicht modifizierter Form in der nachstehenden Tabelle II dargestellt. In gewissem Umfang ist eine retrospektive Bewertung von Distress auf der Basis einer post mortem-Untersuchung (WALVOORT 1991) unter Verwendung folgender Kriterien möglich: anabolisch/katabolische Balance (z.B. Körpergewicht), Muskelvolumen, Flüssigkeitsbalance, Fettdepots, Fellzustand, Magen-Darm-Inhalt, neuroendokrine Balance (z.B. Gewichte von Gonaden und Nebennieren), immunologische Balance (z.B. Intaktheit der Schleimhautbarrieren des Magens, Größe von Thymus, Milz und Lymphknoten, erkennbare Infektionen) sowie Verhaltensbalance (z.B. Zustand der Zehennägel, blutige Ausscheidungen an Nasen und Augen = Chromorhinodacryorrhoe). MORTON (1990) hat Möglichkeiten zur Reduzierung von Schmerz, Distress und Angst bei Labortieren aufgezeigt. Er wies ferner darauf hin, daß eine gute Betreuung und Unterbringung von entscheidender Bedeutung sind. Es ist anzunehmen, daß Wahlversuche nicht nur bei der Ermittlung der bevorzugten Umwelt des Labortieres eine Rolle spielen können, sondern auch bei der Bewertung der Aversivität von Eingriffen (BAUMANS et al. 1987, 1990).

11. Schlußfolgerungen

Die Anwendung der Begriffe Schmerz, Distress und Leiden auf Versuchstiere ist nicht einfach. Da jedoch Experimentatoren in Europa sowohl eine ethische wie eine gesetzliche Verpflichtung haben, den Einfluß solcher Faktoren zu minimieren, ist es angezeigt zu untersuchen, was in diesem Punkt erreichbar ist. Vorliegender Bericht versucht, die Problematik zu charakterisieren und verweist auf Wege, wie Fortschritte erreicht werden können.

Ein entscheidender Fortschritt wäre die Auffindung einer relativ einfachen Methode zur genaueren Skalierung der Schwere von Schmerz und Distress, eine Methode, die auf die gesamte Vielfalt von Umständen und Eingriffen angewendet werden kann, die in Europas Tierlaboratorien anzutreffen ist. Das wäre eine Voraussetzung, um den humanitären Wunsch zur Reduzierung von Schmerz und Distress bei Labortieren zu erfüllen, der in der aktuellen Gesetzgebung fixiert ist, und um eine Kosten/Nutzen-Analyse von Schmerz und Belastung der Tiere im Vergleich zum Wissenszuwachs für die Forschung durchzuführen, wie sie von vielen nationalen Instanzen gefordert wird. Für viele derzeit in Haltung und Experiment genutzten Verfahren werden quantitative Daten über deren Auswirkungen auf das Wohlbefinden der Tiere benötigt. (BRAIN 1992). Trotz verbesserter Labortechniken scheint es, daß derzeit gute Betreuung und Versuchstiertechnologie kombiniert mit einer detaillierten pathologischen Untersuchung die besten Mittel liefern, um die Bedingungen für die Labortiere einzuschätzen und zu verbessern. Dies ist nicht nur ethisch wünschenswert, sondern trägt auch dazu bei, die Qualität der Forschung zu verbessern.

Es ist notwendig, sich der Unterschiede zwischen den Tierarten (und selbst zwischen Stämmen innerhalb einer Art) bewußt zu sein, sowie anthropozentrische Betrachtungsweisen möglichst zu vermeiden. Gesetzgeber und Wissenschaftler haben auch die Pflicht, die allgemeine Öffentlichkeit auf die Gefahren einer übereilten Anwendung menschlicher Standards auf andere Arten hinzuweisen. Auf menschlichen Maßstäben beruhende Entscheidungen sind nicht immer hilfreich für Tiere und können sich gelegentlich sogar als schädlich erweisen.

12. Literatur

- Adams N, Lins MD, Blizard DA (1987) Contrasting effects of social stress and foot-shock on acute cardiovascular response in salt-sensitive rats. *Behavioral & Neural Biology* 48, 368-381
- Barclay RJ, Herbert WJ, Poole TB (1988) The disturbance index: a behavioural method of assessing the severity of common laboratory procedures on rodents. In *UFAW Animal Welfare Research Report 2*, 1-35. Potters Bar: Universities Federation for Animal Welfare

- Baumans V, Herck H van, Boer SF de, Gugten J van der, Beynen AC (1990) Assessment of discomfort in rats, induced by orbital puncture. *Zeitschrift für Versuchstierkunde* 33, 10
- Baumans V, Stafleu FR, Bouw J (1987) Testing housing systems for mice - the value of a preference test. *Zeitschrift für Versuchstierkunde* 29, 9-14
- Benedetti C (1990) The pathogenic effects of postoperative pain. *Advances in Pain Research & Therapy* 13, 279-285
- Berczi I (ed.) (1986) Pituitary functions and immunity. Boca Raton: CRC Press
- Besson JM, Chaouch A (1987) Peripheral and spinal mechanisms of nozizeption. *Physiological Reviews* 67, 67-186
- Besson JM, Chaouch A, Chitour D (1986) Voies, relais et centres d' integration des messages nozizeptifs. *Recueil de Medincine Veterinaire* 162, 1277-1296
- Beynen AC, Baumans V, Bertens APMG, Haas JWM, Hellemod KK van, Herck H van, Peters MAW, Stafleu FR, Tintelen G van (1988a) Assessment of discomfort in rats with hepatomegaly. *Laboratory Animals* 22, 320-325
- Beynen AC, Baumans V, Herck H van (1988b) Schatting van ongerief bij muizen en ratten met hepatomegalie. *Biotechniek* 27, 24-25
- Beynen AC, Baumans V, Herck H van, Stafleu FR (1988c) Practical experiences with the assessment of discomfort in laboratory rodents in experiment. In: Continuity between breeding and experimentation: a quality factor. Proceedings of the 9th Workshop IFFA
- CREDO: Continuïteit levage - experimentation: facteur de qualité. Collection Fondation Marcel Mérieux: Lyon 157-163
- Beynen AC, Stafleu FR, Baumans V, Herck H van (1988d) Hoe gann we om met kennis van ongerief bij proefdieren? *Biotechniek* 27, 98-99
- Beynen AC, Baumans V, Herck H van, Stafleu FR (1989a) Assessment of discomfort in laboratory rodents. In: *Laboratory Animal Welfare Research: Rodents*. Potters Bar: Universities Federation for Animal Welfare, pp 64-69
- Beynen AC, Sijtsma SR, Kieperski AK, West CE, Baumans V, Herck H van, Stafleu FR, Tintelen G van (1989b) Objective clinical examination of poultry as illustrated by the comparison of chickens with different vitamin A status. *Laboratory Animals* 23, 307-312

- Beynen AC, Stafleu FR, Baumans V, Herck H van (1989c) Discomfort and legislation. In: *Animal Experimentation: Legislation and Education* (Zutphen van LFM, Rosemond H, Beynen AC, eds.). Rijswijk/Utrecht: Veterinary Public Health Inspectorate/Department of Laboratory Animal Science, pp 139-149
- Brain PF (1975) What does individual housing mean to a mouse? *Life Sciences* 16, 187-200
- Brain PF (1990) Stress in agonistic contexts in rodents. In: *Stress in Domestic Animals* (Dantzer R, Zayan R, eds.). Dordrecht: Kluwer Academic, pp 73-85
- Brain PF (1992) The requirements of "pure" animal science - a personal view. *Laboratory Animal Welfare Research - Legislation and the 3 Rs*. (12th September, Royal Holloway and Bedford New College, London)
- Broom DM (1991) Assessing welfare and suffering. *Behavioural Processes* 25, 117-123
- Buckwell A (1992) Limiting clinical signs appendices. *Laboratory Animal Science Association Winter Newsletter*, 16-17
- Cabib S, Kempf E, Schleef C, Mele A, Puglisi-Allegra S (1988) Different effects of acute and chronic stress on two dopamine-mediated behaviors in the mouse, *Physiology & Behavior* 43, 223-227
- Campbell JN, Raja SN, Cohen RH, Manning DC, Khan AA, Meyer RA (1989) Peripheral neural mechanisms of nociception. In: *Textbook of pain* (Wall PD, Melzack R, eds.) Edinburgh: Churchill Livingstone, pp 22-25
- Crane SW (1987) Perioperative analgesia: a surgeon's perspective. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 191, 1254-1257
- D'Amour EE, Smith DL (1941) A method for determining loss of pain sensation. *Journal of Pharmacological Experimental Therapy* 72, 74-79
- Dantzer R (1991) Stress, stereotypies and welfare. *Behavioural Processes* 25, 95-102
- Flecknell PA (1986) Recognition and alleviation of pain in animals. In: *Advances in Animal Welfare* (Fox MW, Mickley LD, eds.). Boston: Martinus Nijhoff, pp 61-77
- Fujiwara R, Orita K (1987) The enhancement of the immune response by pain stimulation in mice. I. The enhancement effect on PFC production via sympathetic nervous system in vivo and in vitro. *Journal of Immunology* 138, 3699-3703

- Gintzler AR, Bohan MC (1990) Pain thresholds are elevated during pseudopregnancy. *Brain Research* 507, 312-316
- Haskins SC (1987) Use of analgesics postoperatively and in a small animal intensive care setting. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 191, 1266-1268
- Home Office (1990) Guidance on the Operation of the Animals (Scientific Procedures) Act 1986. London: HMSO.
- International Association for the Study of Pain (1979) Report of subcommittee on taxonomy. *Pain* 6, 249-252
- Janssen PAJ (1963) The inhibitory effect of Fentanyl and other morphine-like analgesics on warmwater induced tail withdrawal reflex in rats. *Arzneimittel Forschung* 13, 502-507
- Jeneskog T (ed.) (1991) Prevention of pain and suffering. *Scandinavian Journal of Laboratory Animal Science* 15, 121-164
- Jessop JJ, Gale K, Bayer BM (1987) Enhancement of rat lymphocyte proliferation after prolonged exposure to stress. *Journal of Neuroimmunology* 16, 261-271
- Johnson HM, Torres BA (1988) Immunoregulatory properties of neuroendocrine peptide hormones. *Progress in Allergy* 43, 37-67
- Johnson JM (1991) The veterinarian's responsibility: assessing and managing acute pain in dogs and cats. Part I. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian (Small Animal)* 13, 804-807
- Jones AKP, Brown WD, Friston KJ, QILY, Frackonlak RSJ (1991) Cortical and subcortical localisation of response to pain in man using positron emission tomography. *Proceedings Royal Society London* 244, 39-44
- Jones SE, Brain PF (1985) An illustration of simple sequence analysis with reference to the agonistic behaviour of four strains of laboratory mouse. *Behavioural Processes* 11, 365-388
- Kenshalo DR Jr, Willis WD Jr (1991) The role of the cerebral cortex in pain sensation. In *Cerebral Cortex. Volume 9: Normal and Abnormal States of Function* (Peters A, Jones EG, eds.). New York: Plenum Press, pp 153-212
- Kitchell RL, Guinan MJ (1990) The nature of pain in animals. In *The Experimental Animal in Biomedical Research* (Rollin BE, Kesel ML, eds.). Volume 1. Boca Raton: CRC Press, pp 185-203
- Koster R, Anderson M, Beer EJ de (1959) Acetic acid for analgesic screening. *Federation Proceedings* 18, 412
- LASA (1990) The assessment and control of the severity of scientific procedures on laboratory animals. *Laboratory Animals* 24, 97-130

- Manser CE (1992) *The Assessment of Stress in Laboratory Animals*. Horsham: RSPCA
- Marek P, Page GG, Ben Eliyahu S, Liebeskind JC (1991) N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) receptor antagonist MK-801 blocks non-opioid stress-induced analgesia. I. Comparison of opiate receptor-deficient and opiate receptor-rich strains of mice. *Brain Research* 551, 293-296
- Mason GJ (1991) Stereotypies and suffering. *Behavioural Processes* 25, 103-115
- Melia KR, Duman RS (1991) Involvement of corticotropin-releasing factor in chronic stress regulation of the brain noradrenergic system. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 88, 8382-8386
- Morton DB (1990) Adverse effects in animals and their relevance to refining scientific procedures. *Alternatives to Laboratory Animals* 18, 29-39
- Morton DB, Griffiths PHM (1985) Guidelines on the recognition of pain, distress and discomfort in experimental animals and an hypothesis for assessment. *Veterinary Record* 116, 431-436
- Nastiti K, Benton D, Brain PF, Haug M (1991) The effects of 5HT receptor ligands on ultrasonic calling in mouse pups. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 5, 483-487
- Pascoe WS, Smythe GA, Storlien LH (1991) Enhanced response to stress induced by fat-feeding in rats: relationship between hypothalamic noradrenaline and blood glucose. *Brain Research* 550, 192-196
- Raja SN, Meyer RA, Campbell JN (1988) Peripheral mechanisms of somatic pain. *Anesthesiology* 68, 571-590
- Reznick AZ (1989) The cycle of stress - a circular model for the psychobiological response to strain and stress. *Medical Hypotheses* 30, 217-222
- Rodgers RJ (1989) Ethoexperimental analysis of "stress" analgesia. In: *Ethoexperimental Approaches to the Study of Behavior* (Blanchard RJ, Brain PF, Blanchard D, Parmigiani S, eds.). Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, pp 245-64
- Rodgers RJ, Randall JI (1987) On the mechanisms and adaptive significance of intrinsic analgesia systems. *Reviews of Neuroscience* 1, 185-200
- Sackmann JE (1991) Pain. Part II. Control of pain in animals. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian (Small Animal)* 13, 181-192
- Sales GD, Pye D (1974) *Ultrasonic Communication by Animals*. London: Chapman and Hall

- Sanford J, Ewbank R, Molony V, Tavernor WD, Uvarov O (1986) Guidelines for the recognition and assessment of pain in animals. *Veterinary Record* 118, 334-338
- Siegfried B, Frischknecht HR, Waser PG (1984) Defeat, learned submissive, and analgesia in mice: effect of genotype. *Behavioral & Neural Biology* 42, 91-97
- Spinelli JS, Markowitz H (1987) Clinical recognition and anticipation of situations likely to induce suffering in animals. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 191, 1216-1218
- Taber RI (1974) Predictive value of analgesic assay in mice and rats. *Advances in Psychopharmacology* 8, 191-211
- Talbot JD, Marrett S, Evans AC, Meyer E, Bushnell C, Duncan GH (1991) Multiple representation of pain in human cerebral cortex. *Science* 251, 1355-1359
- UFAW (1989) Guidelines for the Recognition and Assessment of Pain in Animals (Association of Veterinary Teachers and Research Workers ed.), 24 pages. Potters Bar: Universities Federation for Animal Welfare
- Urbanski RW, Murugaian J, Krieger AJ, Sapru HN (1989) Cardiovascular effects of substance P receptor stimulation in the ventrolateral medullary pressor and depressor areas. *Brain Research* 491, 383-389
- Walvoort H (1991) Assessment of distress through pathological examination. In: *Replacement, Reduction and Refinement* (Hendricks CFM, Koeter HBWM, eds.). Amsterdam: Elsevier, p 265
- Willis WD (1989) The origin and destination of pathways involved in pain transmission. In: *Textbook of Pain* (Wall PD, Melzack R, eds.). Edinburgh: Churchill Livingstone, pp 112-27
- Willis WD, Coggeshall RE (1991) Sensory mechanisms of the spinal cord. New York: Plenum Press
- Woolfe G, Mac Donald AD (1944) The evaluation of the analgesic action of Pethidine hydrochloride (Demerol). *Journal of Pharmacology and Experimental Therapy* 80, 300-307
- Wright EM Jr, Woodson JF (1990) Clinical assessment of pain in laboratory animals. In *The experimental animal in biomedical research* (Rollin BE, Kesel ML, eds.). p 205
- Zamir N, Simantov R, Segal M (1980) Pain sensitivity and opioid activity in genetically and experimentally hypertensive rats. *Brain Research* 184, 299-310
- Zieglgänsberger W (1986) Central control of nozizeption. In: *Handbook of Physiology - The nervous systems IV* (Mountcastle VB, Bloom FE, Gelger SR, eds.). Baltimore: Williams and Wilkison, pp 581-645

- Zimmermann M (1986) Behavioural investigations of pain in animals. In: Assessing Pain in Farm Animals (Duncan IJH, Molony V, eds.). Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, pp 16-27

Tabelle I

Begriffe, die Bestandteil der nationalen Gesetzgebung zur Verwendung von Versuchstieren sind, in den verschiedenen europäischen Ländern* J = Ja, N = Nein					
Species	Schmerz	Leiden	Distress (Schäden)	Schweregrade	Kosten-Nutzen Analyse
Belgien	J	N	N	N	N
Dänemark	J	J	J	N	N
Deutschland	J	J	J	N	J
Finnland	J	J	J	J	N
Frankreich	J	J	N	N	N
Grossbritannien	J	J	J	J	6
Irland**	J	N	N	N	N
Italien	J	J	N	N	J
Luxemburg***	J	J	N	N	N
Niederlande	J	J	J	J	J
Norwegen****	J	J	J	N	N
Österreich	J	J	J	N	J
Schweden	N	J	J	J	J
Schweiz	J	J	J	N	J
Spanien	J	J	J	N	J

* Griechenland und Portugal bereiten ein entsprechendes Gesetz vor
 ** verwendet das britische Gesetz von 1876
 *** verwendet allgemeine Gesetzgebung zum Schutz von Tieren
 **** Das Gesetz von 1974 wird überarbeitet

Tabelle II

Belastungsindikatoren für Nager, bezogen auf die in Grossbritannien verwendeten 3 Kategorien, modifiziert nach Buckwell (1992)		
verringerte Gewichtszunahme	Gewichtsverlust bis 20%	Gewichtsverlust über 25%
Futter und Wasserverbrauch 40-70% des Normalwertes über 72 h	Futter und Wasserverbrauch unter 40% des Normalwertes über 72 h	Futter und Wasserverbrauch unter 40% des Normalwertes über 7 Tage oder keine Futteraufnahme
Teilweise Piloerection	Gesträubtes Fell und Piloerection	Gesträubtes Fell - ausgedehnte Dehydration wie z.B. Hauttenting
Gedämpft, aber reagierend, das Tier zeigt normales Muster provozierten Verhaltens	Gedämpft, selbst provoziertes Verhalten des Tieres ist gedämpft	Nicht reagierend gegenüber äusseren Einflüssen
Vorübergehende Buckelhaltung besonders nach der Dosierung	Intermittierende Buckelhaltung	Permanente (eingeforene) Buckelhaltung
Gelegentliche Lautgebung	Intermittierende Lautgebung, wenn sie provoziert wird	Distress-Lautgebung, spontan
Vorübergehende Sekretion aus Augen und Nase (typische Anzeichen einer Chromorhinodacryorrhoe bei Nagern)	Persistierende Sekretion aus Augen und Nase	Sekretion aus Augen und Nase persistierend und reichlich
normale Atmung	Intermittierender abnormaler Atemrhythmus	Erschwerte Atmung
Vorübergehender Tremor	Intermittierender Tremor	Persistierender Tremor
Keine Konvulsionen	Intermittierende Konvulsionen	Persistierende Konvulsionen
keine Erschöpfung	Vorübergehende Erschöpfung (unter 1 h)	Anhaltende Erschöpfung (über 1 h)
Keine Selbstverstümmelung	Keine Selbstverstümmelung	Selbstverstümmelung
* Griechenland und Portugal bereiten ein entsprechendes Gesetz vor		
** verwendet das britische Gesetz von 1876		
*** verwendet allgemeine Gesetzgebung zum Schutz von Tieren		
**** Das Gesetz von 1974 wird überarbeitet		