

Tierärztliche Vereinigung
für **Tierschutz** e.V.



GV-SOLAS

Gesellschaft für Versuchstierkunde
Society for Laboratory Animal Science

Fachinformation

aus dem Ausschuss für Anästhesie (GV-SOLAS)
und dem Arbeitskreis 4 in der TVT

Schmerztherapie bei Versuchstieren

Stand September 2025

verfasst von:

Margarete Arras, Kristianna Becker,
Alessandra Bergadano, Eva Eberspächer-Schweda,
Thea Fleischmann, Paulin Jirkof, Martin Sager,
Daniel Zahner

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| 1. Schmerzen, Leiden, Schäden | 4 |
| 1.1. Schmerz und Nozizeption | 4 |
| 1.2. Leiden..... | 4 |
| 1.3. Schaden | 5 |
| 2. Schmerzentstehung | 5 |
| 2.1. Physiologischer Schmerz..... | 5 |
| 2.2. Pathologischer Schmerz..... | 6 |
| 3. Pathophysiologische Auswirkungen von Schmerz..... | 7 |
| 4. Schmerzerkennung und -quantifizierung | 10 |
| 5. Verfahren der Schmerzausschaltung..... | 11 |
| 5.1. Systemische Analgesie..... | 12 |
| 5.2. Lokale Analgesie | 15 |
| 5.3. Präventive Analgesie: Versuchstierspezifische Aspekte | 15 |
| 5.4. Begleitende Maßnahmen..... | 17 |
| 5.5. Analgesie in Föten und Neonaten: Überlegungen und Vorschläge | 20 |
| 6. Einfluss von Analgetika auf tierexperimentelle Ergebnisse | 22 |
| 7. Dosierungstabellen..... | 25 |
| 7.1. Dosierungstabelle Maus | 26 |
| 7.2. Dosierungstabelle Ratte..... | 28 |
| 7.3. Dosierungstabelle Kaninchen | 30 |
| 7.4. Dosierungstabelle Primaten (<i>Macaca spp</i> (M) und <i>Callitrix jaccus</i> (Cj)) | 32 |
| 7.5. Dosierungstabelle Hund..... | 33 |
| 7.6. Dosierungstabelle Schwein..... | 35 |
| 7.7. Dosierungstabelle Katze | 37 |
| 7.8. Dosierungstabelle Meerschweinchen (MS), Chinchilla (CHI) | 39 |
| 7.9. Dosierungstabelle Frettchen | 40 |
| 7.10. Dosierungstabelle Schaf und Ziege | 41 |
| 7.11. Dosierungstabelle Hamster..... | 42 |
| 8. Empfehlungen für Analgesieverfahren..... | 43 |
| 8.1. Kopf..... | 44 |
| 8.2. Bewegungsapparat..... | 50 |

| | |
|---|----|
| 8.3. Respirationstrakt..... | 52 |
| 8.4. Herz-Kreislaufsystem..... | 53 |
| 8.5. Verdauungstrakt | 59 |
| 8.6. Urogenitaltrakt | 68 |
| 8.7. Haut..... | 72 |
| 8.8. Eingriffe im Rahmen von Reproduktionstechniken, genetischen Modifikationen und Zuchten von kleinen Nagetieren | 74 |
| 9. Gesetzliche Grundlagen für den Umgang mit Arzneimitteln (AM) | 76 |
| 10. Abkürzungen | 78 |
| 11. Literatur..... | 80 |

Besondere Hinweise

Die Revision der Fachinformation 2019/2020 adressiert Säugetierarten, für die Schmerztherapie im Rahmen von Tierversuchen häufig angewendet wird. Für die Schmerzbehandlung bei anderen Tierarten und insbesondere bei Vögeln, Reptilien, Amphibien, Cephalopoden und Fischen sind spezifische Fachliteratur und Kenntnisse von Experten hinzuzuziehen.

Die Empfehlungen und Dosierungen beruhen auf der aktuellen Literatur (Stand 2025) sowie den Kenntnissen und Erfahrungen von Spezialisten.

Rückmeldungen können an den Ausschuss Anästhesie anaesthesia@gv-solas.de gesendet werden.

Die vorliegende Empfehlung wurde verfasst für Antragsteller, Tierschutzbeauftragte und Behörden. Sie soll eine Orientierungshilfe für tierschutzgerechtes Arbeiten sein und der Standardisierung der heute angewandten Verfahrensweisen dienen. Die in den Tabellen angegebenen Werte stellen Empfehlungen dar, von denen bei entsprechendem experimentellem Erfordernis abgewichen werden kann. Es liegt in der Verantwortung eines Jeden, sich kontinuierlich über das neueste Wissen zur optimalen Durchführung einer bestimmten Technik an einer bestimmten Spezies zu informieren.

1. Schmerzen, Leiden, Schäden

Der Gesetzgeber der Bundesrepublik Deutschland hat durch die Begriffe Schmerzen, Leiden und Schäden die Tierschutzrelevanz im Umgang mit und bei Eingriffen am Tier festgelegt (§ 1 TierSchG; „Niemand darf einem Tier ohne vernünftigen Grund Schmerzen, Leiden oder Schäden zufügen“). Die effektive Schmerztherapie ist ein essentieller Teil des *Refinements* von Tierversuchen und ein wichtiger Teil experimenteller Planung.

Für das Tier sind auch nicht schmerzhaft Beeinträchtigungen (z. B. Angst, Stress) und Leiden von Bedeutung. Mit einer analgetischen Therapie wird bei Versuchstieren nur ein Teil der tierschutzrelevanten Belastungen abgedeckt!

1.1. Schmerz und Nozizeption

Schmerz wird von der *International Association for the Study of Pain* (Jensen & Gebhart 2008; Raja et al. 2020) definiert als „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!“

Nozizeption ist der neuronale Prozess der Erkennung und Verarbeitung („Kodierung“) schädlicher Reize. Hinweis: Folgen der Kodierung können autonomisch (z. B. erhöhter Blutdruck) oder verhaltensbedingt (motorischer Entzugsreflex oder komplexeres nozifensives Verhalten) sein. Schmerz ist dabei nicht unbedingt impliziert. Nozizeption kann während einer Narkose stattfinden und wird durch autonome Zeichen wiedergespiegelt. Schmerz hingegen ist eine bewusste Erfahrung (Sneddon 2017; Raja et al. 2020).

1.2. Leiden

Leiden ist eine Befindlichkeit, die auf der Nichterfüllung der Grundbedürfnisse eines Individuums beruht (Broom 2023).

Aufgrund unterschiedlicher Bedürfnisse verschiedener Spezies und auch einzelner Individuen kann der Zustand des Leidens nicht allgemeingültig beschrieben werden. Aus rechtlicher Sicht spielen 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; auch bedeutet Leiden mehr als schlichtes Unbehagen, schlichte 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 & Lückert 2002).

1.3. Schaden

Der Schaden, den ein Individuum erleiden kann, steht in unterschiedlichem zeitlichem 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, aber muss nicht in jedem Fall (z.B. Schwerhörigkeit, Sterilität, ...) als Ursache, Begleiterscheinung oder Folge von Schmerzen und Leiden auftreten. Ebenso können Schmerzen und Leiden einem Schaden vorausgehen, diesen begleiten oder ihm nachfolgen (Schiwy 2000; Hackbarth & Lückert 2002).

2. Schmerzentstehung

Nicht nur für das Verständnis der Schmerzentstehung, sondern auch für das Verständnis der Wirkung schmerzlindernder Therapien soll der Weg der Schmerzentstehung skizziert werden. Eine detaillierte Beschreibung zu den physiologischen Schmerzmechanismen liefert Marchand in einem Review (Marchand 2008). Nachfolgend findet sich eine vereinfachte Zusammenfassung.

2.1. Physiologischer Schmerz

Schmerz ist äußerst wichtig für das Überleben und übernimmt die grundlegende Aufgabe, die Unversehrtheit des Körpers zu erhalten. Dieser anpassungsfähige, zweckmäßige Schmerz wird üblicherweise, als physiologischer nozizeptiver Schmerz bezeichnet.

Eine Noxe oder ein Trauma verursacht in der Regel eine entzündliche Reaktion, es wird ein pathophysiologischer Prozess im Gewebe in Gang gesetzt. Dieser geht mit der Freisetzung von Mediatoren (z. B. Prostaglandinen, Histamin, Bradykinin, Leukotrienen, Stickstoffmonoxid, sowie weiterer Zytokine) 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. Dieser Reiz wird in elektrische Aktivität am peripheren Nozizeptor umgesetzt (Transduktion) und über myelinisierte A-delta-Fasern und unmyelinisierte C-Fasern zum Rückenmark geleitet (Transmission). 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.

Im zentralen Nervensystem kann, beginnend im Dorsalhorn des Rückenmarks, eine **Modulation** durch stimulierende und hemmende Impulse der Interneurone der Impulsübertragung erfolgen. Verschiedene Neurotransmitter sind für die synaptische Informationsübermittlung im Rückenmark zuständig. Durch eine Vielzahl von endogenen

Mechanismen und Substanzen kann die synaptische Übertragung im Rückenmark und zu höheren Zentren vermindert werden. So können zum Beispiel körpereigene Opiode die Freisetzung von erregenden Neurotransmittern reduzieren. Zusätzlich wird das Rückenmark durch **absteigende Modulation** nachhaltig beeinflusst. Modulierende Nervenbahnen aus höheren Hirnregionen (hauptsächlich noradrenerg und serotonerg) ermöglichen eine Reduktion oder Verstärkung der aufsteigenden Informationen. An der Verarbeitung von Schmerzreizen sind mehrere Gehirnstrukturen und ein vielfältiges Netzwerk von Neuronen mit komplexen Verbindungen beteiligt, die im Allgemeinen als "Schmerz-Matrix" bezeichnet wird. 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.

Generell steht der physiologische Schmerz im Verhältnis zur Intensität und Dauer des auslösenden Reizes und verschwindet in gesundem Gewebe, wenn der Reiz abklingt.

2.2. Pathologischer Schmerz

Im Gegensatz zum physiologischen Schmerz ist pathologischer Schmerz eine Empfindung, die über die Warnfunktion hinausgeht und sich verselbständigend zu einem Leiden wird. Dieser Schmerz ist funktionslos und wird auch „maladaptiv“ genannt; er überdauert den ursächlichen Auslöser und kann auch ohne jeglichen Reiz vorhanden sein.

Wiederholte schädliche Stimulierung – auch solche in Verbindung mit Chirurgie oder Trauma – resultiert in veränderten Eigenschaften der Dorsalhorn-Neurone, sodass sich die neuronale Aktivität kontinuierlich steigert. Dies wird als **wind-up** Phänomen bezeichnet, welches in erster Linie durch die Aktivierung des Glutamat-NMDA-Rezeptors entsteht und einer der grundlegenden Wirkungsmechanismen der zentralen Sensibilisierung ist (Woolf 2011).

Charakteristisch für pathologischen Schmerz ist das gemeinsame Vorkommen verschiedener Merkmale, wie z.B. **Allodynie** (Veränderung der Schmerzschwelle, unter physiologischen Verhältnissen nicht-schmerzhaft Reize werden als schmerzhaft empfunden) und eine **sekundäre Hyperalgesie** (Ausdehnung der erhöhten Schmerzempfindlichkeit auf benachbarte, nicht-traumatisierte Bezirke). Diese werden auch als Schmerzgedächtnis beschrieben.

Chronischer Schmerz: die *International Association for the Study of Pain* definiert chronischen Schmerz beim Menschen als einen Schmerz, der länger als drei Monate besteht oder wieder auftritt. Schmerz kann ohne identifizierbare Schädigung anhalten oder nach der Heilungsphase bestehen bleiben.

Neuropathischer Schmerz: jede Läsion (traumatisch, chirurgisch) oder Erkrankung des somatosensorischen Nervensystems z. B. durch einen Tumor aber auch Osteoarthritis, hat das Potenzial, neuropathischen Schmerz hervorzurufen. Besonderheit dieser Schmerzart ist das Fortbestehen nach dem Verschwinden der Ursache und die bedingte Wirkung von herkömmlichen analgetischen Therapien. Ein Paradebeispiel ist der Phantomschmerz nach Gliedmaßenamputation.

3. Pathophysiologische Auswirkungen von Schmerz

Die Tierschutzrelevanz einer Schmerzbehandlung bei Versuchstieren ergibt sich aus § 1 Abs. 1 Satz 2 TierSchG¹ sowie aus § 7a Abs. 2 Satz 4 TierSchG²) und § 17 Abs. 1 TierSchVersV³.

Auf der Grundlage, dass das nozizeptive System aller Wirbeltiere dem des Menschen sehr ähnlich ist (Gebhardt 1994; Flecknell 1996), muss immer davon ausgegangen werden, dass jedes Wirbeltier, egal welchen Alters und welcher Spezies, nach einem tierexperimentellen Eingriff, der die körperliche Unversehrtheit beeinträchtigt, Schmerzen verspürt (Erhardt 1992; Pascoe 1992; Henke et al. 1999). Daraus ist abzuleiten, dass grundsätzlich bei jedem Tierversuch, der mit postoperativen oder anderen Schmerzen verbunden ist, eine adäquate Schmerztherapie durchgeführt werden muss.

Beispielhaft sind einige pathophysiologische Auswirkungen von Schmerzen auf die unterschiedlichen Organsysteme aufgeführt (Jage 1997; Larsen 1998; Henke & Erhardt 2001; Jirkof 2017)

Nervensystem

- Allodynie
- Hyperalgesie
- chronische, oft neuropathische Schmerzen durch unbehandelten akuten Schmerz

Endokrines System

- Sekretionssteigerung: Katecholamine, Kortikoide, Glukagon, Wachstumshormon, ACTH, ADH
- Sekretionsrückgang: Insulin, Testosteron
- Folgen:
 - Mobilisierungsschwäche
 - Abgeschlagenheit
 - Muskelschwund
 - verlängerte Rekonvaleszenz
- Flüssigkeitsretention, Oligurie, Elektrolytstörungen
- Hohe metabolische Rate mit erhöhtem Sauerstoffverbrauch
- Folgen auf die Organsysteme (siehe unten)

Neuroendokrines System

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

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.“

³ „Bei der Durchführung von Versuchen an Wirbeltieren und Kopffüßern ist durch Anwendung schmerzlindernder Mittel oder Verfahren sicherzustellen, dass Schmerzen und Leiden bei dem verwendeten Tier auf das geringstmögliche Maß vermindert werden.“

Sympathikus

- Steigerung der Aktivität, Ausschüttung von Katecholaminen
- Folgen einer länger andauernden Sympathikusstimulation:
 - verminderte Gewebedurchblutung mit zunehmender Gewebsazidose, die zu Schmerzverstärkung führt
 - Hypoxiegefahr minderdurchbluteter Organe (Herz, Gehirn, Darm, Lunge)
 - Magen-Darm-Atonie bis hin zur Ausbildung eines paralytischen Ileus
 - Aktivierung des Renin-Angiotensinsystems 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
- Immunsuppression
 - Hemmung der Mitoserate und Lokomotion der T-Zellen
 - Hemmung der Lymphokinproduktion
 - Hemmung der Phagozytose
- Verminderung der
 - Interleukinfreisetzung
 - Zellimmunität
 - Tumorimmunität
 - 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
- Folgen:
 - Atelektasen mit Störung des pulmonalen Gasaustausches, dadurch
 - Begünstigung des Entstehens von Infektionen, Pneumonien
 - Respiratorische 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

Folgen:

- Magen-Darm-Atonie bis hin zur Ausbildung eines paralytischen Ileus mit Übelkeit, Erbrechen, Dehnung des Darmes und Erhöhung des abdominellen 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, Abgeschlagenheit, Muskelschwund

Knochenheilung

- verzögerte Heilungsprozesse durch reduzierte motorische Aktivität und dadurch bedingte verminderte Stimuli für Knochenwachstum

Verhalten

- Depression, gestörte zirkadiane Rhythmik, reduziertes Verhaltensrepertoire, gesteigerte Aggressivität
- Intensives Belecken von Körperteilen, bis zur Automutilation
- Reduzierte oder veränderte Fellpflegeaktivitäten (besonders kleine Nager)
- Reduzierte Futter- und Wasseraufnahme

Zusammengefasst, haben Schmerzen pathophysiologische Auswirkungen, die Versuchsergebnisse nicht kontrollierbar beeinflussen können. Dieser Effekt kann durch die Gabe von Schmerzmitteln verringert werden (Jirkof 2017; Peterson et al. 2017).

4. Schmerzerkennung und -quantifizierung

Die Beurteilung von Schmerzen bei Tieren ist schwierig, weil Tiere sich nicht verbal ausdrücken können. Es ist unmöglich, den emotionalen Zustand direkt zu untersuchen. Es können immer nur indirekte Schlüsse aufgrund klinischer Symptome, physiologischer Veränderungen oder von Verhaltensänderungen gezogen werden.

In der jüngeren Vergangenheit wurden große Fortschritte bei der Entwicklung und Validierung von Methoden zur Erkennung und Quantifizierung von Schmerz für verschiedene Tierarten gemacht. Neben den klassischen Bioindikatoren (klinische Symptome, physiologische Veränderungen und dem äußeren Erscheinungsbild) gibt es auch verschiedene ethologische Indikatoren für Schmerzen und vermindertes Wohlbefinden, die für verschiedene Versuchstierarten eingeführt wurden. Sie beruhen auf schmerzinduzierten Veränderungen (Reduktion oder Stimulation) des typischen Verhaltens (Tansley et al. 2019). Die Indikatoren sollten auf ihre Empfindlichkeit (die Fähigkeit, Tiere mit Schmerzen korrekt zu identifizieren) und Spezifität (die Fähigkeit, diejenigen zu identifizieren, die nicht an Schmerzen leiden) getestet sein (Golledge & Jirkof 2016).

Bei Nagern induzieren Schmerzen z. B. abnormale Bewegungen wie *back arching* oder *flinching*, (Roughan & Flecknell 2004; Roughan et al. 2004) einen veränderten Gesichtsausdruck genannt *pain grimaces* (Langford et al. 2010) und bestimmte Vokalisationen im Ultraschallbereich. Normale speziesspezifische Verhaltensmuster wie Bewegung (Leach et al. 2011), Graben „*burrowing*“ (Jirkof et al. 2013b) oder Nestbauverhalten (Jirkof et al. 2013a) werden unterdrückt. Turner et al. (2019) sowie Tappe-Theodor et al. (2019) haben Rezensionen über Schmerzerkennung bei Nagern publiziert, die klinisch sowie experimentell hilfreich sein können.

Score sheets oder Überwachungsblätter können bei der Formalisierung und Standardisierung der Beurteilung und des Monitorings von Schmerzen helfen und sind selbst dann zu empfehlen, wenn sie nicht rechtlich vorgeschrieben sind. Solche Überwachungsinstrumente erleichtern die Durchführung von *Refinement*maßnahmen wie der Schmerzbehandlung und sind ein wichtiges Instrument, um das Wohlergehen der in der Forschung verwendeten Tiere zu verbessern. Die *score sheets* sollten mehrere aussagekräftige und robuste Parameter enthalten wie tierartspezifische Schmerzsymptome, modellspezifische klinische Symptome, die die spezifische Wirkung der experimentellen Manipulation auf das System oder Organ messen, sowie allgemeine Tierwohlindikatoren berücksichtigen. Außerdem sind geeignete Überwachungshäufigkeiten zu definieren (vergl. auch Fachinformation „Möglichkeiten der Belastungsbeurteilung im Tierversuch“, GV-SOLAS 2020)".

Schmerz ist ein dynamischer Prozess und kann in seinem Schweregrad zeitlich variieren, da Schmerz durch die Wirkdauer der gegebenen Analgetika, das gleichzeitige Vorkommen von Entzündung und weiteren Faktoren beeinflusst wird. Deshalb soll die Schmerzbeurteilung regelmäßig und häufig während der erwarteten Schmerzspitzen durchgeführt werden, z. B. in den ersten Stunden nach einer Operation oder im späteren Stadium schmerzhafter, fortschreitender Krankheiten. Diese Zeiten sind abhängig von Spezies und der Art des tierexperimentellen Eingriffs.

Eine Therapieanpassung kann notwendig sein, um das Wohlergehen des Tieres zu sichern. Die Reaktion auf eine Therapie stellt ein wichtiges Instrument der Schmerzbeurteilung dar. Sich aus der Beurteilung ergebende Folgemaßnahmen, wie z. B. die Erhöhung der Schmerzmitteldosierung, die Gabe zusätzlicher Analgetika oder die Beendigung des Versuchs, sollten im Voraus festgelegt werden.

Mit den gesetzlichen Vorgaben des Tierschutzgesetzes und der Tierschutz-Versuchstierverordnung, sowie den Artikeln der Richtlinie 2010/63/EU wird vorgegeben, dass in Anträgen zu Versuchsvorhaben für die zu erwartenden Schmerzen eines Versuchstieres eine adäquate analgetische Behandlung darzulegen ist, um die Schmerzen auf das geringstmögliche Maß zu reduzieren (§ 5 Abs. 1 Satz 1 TierSchG⁴, § 7 Abs 1 Satz 2 Nr. 1a TierSchG⁵, § 8 Abs. 1 Satz 1 und Satz 2 Nr. 7 b und f TierSchG⁶, § 17 abs. 1 TierSchVersV⁷, Art. 14 Abs. 1⁸ und Abs. 4⁹ RL 2010/63/EU. Ein Handlungsbedarf für eine prospektive Einschätzung des Schmerzes ist somit auch aus regulatorischer Hinsicht gegeben.

Aufgrund tierartspezifischer und individueller Unterschiede in der Schmerzempfindung, sowie der Wirksamkeit von Schmerzmitteln, muss jede Schmerztherapie von einem geeigneten Plan zur Schmerzbeurteilung und -überwachung begleitet werden. Forschende sollten die neuen Kenntnisse aus der Literatur zur Schmerzerkennung und Quantifizierung für die eingesetzte Tierart recherchieren und geeignete Überwachungsblätter (*score sheets*) verwenden.

5. Verfahren der Schmerzausschaltung

Die Schmerztherapie erfolgt meistens pharmakologisch, typischerweise mit der Anwendung von nicht-opioiden Analgetika und/oder Opioiden, je nach Art und Intensität von Schmerzen. Nicht-pharmakologische Maßnahmen sollten zusätzlich angewendet werden, siehe auch Kap. 5.4.

Die Schmerztherapie, d. h. die Wahl der geeigneten Analgetika, Applikationsmethoden und Intervalle sowie sonstige Maßnahmen, muss entsprechend der Tierart und ihrer spezifischen Voraussetzungen jeweils im Voraus geplant werden. Dabei ist das *timing* der Analgesie zu berücksichtigen, d. h. der Beginn und die Dauer der Schmerztherapie sind entsprechend der Entstehung und zeitlichen Entwicklung von Schmerzen zu planen und durchzuführen. Für mehr Informationen zur perioperativen Analgesie im Rahmen von Anästhesien siehe Kap. 5.3.

⁴ „An einem Wirbeltier darf ohne Betäubung ein mit Schmerzen verbundener Eingriff nicht vorgenommen werden.“

⁵ „Dazu sind Tierversuche im Hinblick auf die den Tieren zuzufügenden Schmerzen, Leiden und Schäden (...) auf das unerlässliche Maß zu beschränken.“

⁶ „Wer Versuche an Wirbeltieren oder Kopffüßern durchführen will, bedarf der Genehmigung des Versuchsvorhabens durch die zuständige Behörde. Die Genehmigung eines Versuchsvorhabens ist zu erteilen, wenn die Einhaltung von (...) b) Vorschriften zur Schmerzlinderung und Betäubung von Tieren (...) f) Vorschriften zur Verhinderung des Todes eines Tieres unter der Versuchseinwirkung oder zur Vermeidung von Schmerzen und Leiden beim Tod eines Tieres und erwartet werden kann (...).“

⁷ „Bei der Durchführung von Versuchen an Wirbeltieren und Kopffüßern ist durch Anwendung schmerzlindernder Mittel oder Verfahren sicherzustellen, dass Schmerzen und Leiden bei dem verwendeten Tier auf das geringstmögliche Maß vermindert werden.“

⁸ „Die Mitgliedstaaten gewährleisten, dass — außer dies ist unangemessen — Verfahren unter Vollnarkose oder mit örtlicher Betäubung durchgeführt werden und dass Analgesie oder eine andere geeignete Methode angewendet wird, um sicherzustellen, dass Schmerzen, Leiden und Ängste auf ein Minimum reduziert werden.“

⁹ „Ein Tier, das möglicherweise Schmerzen erleidet, sobald die Betäubung abklingt, ist präventiv und postoperativ mit Analgetika oder anderen geeigneten schmerzlindernden Methoden zu behandeln, vorausgesetzt, dies ist mit dem Zweck des Verfahrens vereinbar.“

Die Wirkung der Schmerztherapie ist zu kontrollieren. Sie kann in den Überwachungsblättern (*score sheets*) dokumentiert werden und auch in Verbindung mit Abbruchkriterien definiert werden. Das Einplanen einer *rescue analgesia* ist bei vielen Versuchen sinnvoll, falls die Tiere mit der geplanten Schmerztherapie nicht schmerzfrei sind. Der Einfluss des zusätzlichen Analgetikums auf die Ergebnisse muss evaluiert sein.

5.1. Systemische Analgesie

Es soll an dieser Stelle ausdrücklich darauf hingewiesen werden, dass bei der Anwendung von Pharmazeutika neben den erwünschten Wirkungen stets auch die unerwünschten Wirkungen berücksichtigt werden müssen. Dies insbesondere auch hinsichtlich der Risiken die sich aus zeitlich ausgedehnter Applikation ergeben können. Eine abschließende Würdigung dieser unerwünschten Wirkungen würde das Format der vorliegenden Empfehlung sprengen. Wir verweisen daher diesbezüglich auf die Lehrbücher der Pharmakologie und raten pharmakologisch nicht vorgebildeten Anwendern, sich mit fachkundigen Personen zu beraten. Als systemisch wirkende Analgetika können **z. B.** verwendet werden:

1. Opioide
 - Buprenorphin, Piritramid, Pethidin, Butorphanol, Tramadol, Fentanyl, Methadon, Morphin, Oxymorphon, Hydromorphon, Nalbuphin
2. Nicht-Opioide
 - 2.1 Nicht-steroidale Antiphlogistika (*Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs*, NSAIDs)
 - Carprofen, Meloxicam, Flunixin-Meglumin, Ibuprofen, Ketoprofen, Etodolac, Diclophenac, Meclofenaminsäure, Phenylbutazon, Piroxicam, Tepoxalin, Tolfenaminsäure
 - 2.2. Nicht-saure antipyretische Analgetika („Antipyretika“)
 - Metamizol, Paracetamol, Acetylsalicylsäure
3. Phenzyklidine
 - Ketamin, Tiletamin
4. Sonstige
 - Pregabalin, Amantidin, Gabapentin, Grapiprant (EP4-Rezeptorblocker), Nortriptylin

Applikationsformen

Intravenös:

Die intravenöse Injektion gewährleistet eine sichere Applikation bei raschem Wirkungseintritt (Ausnahmen bildet ein Substanz-spezifischer verzögerter Wirkungseintritt, wie z. B. bei Buprenorphin). Sie stellt die beste Verabreichungsform für Opioide dar. Über periphere Katheter ist die kontinuierliche Applikation (Dauertropfinfusion (DTI), Perfusor) möglich, somit lassen sich auch kurzwirksame Analgetika sinnvoll einsetzen. Bei kleinen Versuchstieren ist diese Applikationsform aufgrund der geringen Körpergröße der Tiere und dadurch bedingter, offensichtlicher Einschränkungen in der Durchführbarkeit eher unüblich.

Intramuskulär:

Die intramuskuläre Injektion sollte insbesondere bei kleinen Versuchstieren vermieden werden. Ein Muskel kann, aufgrund der Tatsache, dass er von Faszien umgeben ist, nur in bedingtem Maße auf die Injektion einer Flüssigkeit reagieren. Daher steigt der Gewebedruck selbst bei sehr geringen Flüssigkeitsmengen bereits stark an, was für sich schon schmerzhaft sein kann. Zudem besteht die Gefahr, bei der Injektion einen Nerv entweder direkt zu verletzen, oder durch Auslösung des sogenannten Kompartmentsyndroms indirekt zu schädigen. Aus diesen Gründen können generell nur kleine Flüssigkeitsmengen intramuskulär injiziert werden. In Anbetracht der Alternativen sollte daher bei entsprechend kleinen Versuchstieren auf diese Applikationsart, wenn möglich, verzichtet werden.

Subkutan, Intraperitoneal:

Die intraperitoneale und die subkutane Injektion sind die gängigsten Applikationsarten bei Kleinnagern.

Neben der wiederholten Injektion von Analgetika gibt es auch für Kleinnager verschiedene Methoden zur kontinuierlichen Administration von Analgetika. So stellen subkutan implantierbare, osmotische oder batteriebetriebene Minipumpen eine Option der postoperativen Schmerztherapie dar. In der EU sind zurzeit noch keine speziell für Nagetiere entwickelte, langwirksame (bis 72 Stunden) Depotformen von Analgetika verfügbar (z. B. Buprenorphin oder Carprofen, liposomal oder polymer, Stand 2025).

Perkutan:

Die perkutane Applikation von Analgetika erfolgt über Pflaster, die mit den Wirkstoffen Fentanyl und Buprenorphin u. a. erhältlich sind. Bei dieser Applikationsform sind einige Besonderheiten zu beachten:

- die Dosierung ist schwierig, da diese Pflaster für die Humanmedizin konzipiert und nicht auf die Zusammensetzung der Hautschichten, die Körpergröße, und die Körpergewichte, insbesondere der kleineren Versuchstiere, ausgerichtet sind
- die aufgrund einer Schmerzsymptomatik oder Anästhesie veränderte Durchblutung der Haut kann zu veränderter Resorption und damit auch zu geringeren Wirkspiegeln führen
- der Wirkungseintritt und -effekt der Analgetika ist speziesspezifisch und individuell stark unterschiedlich
- bei frühzeitiger Applikation (präemptiv) besteht die Gefahr einer Verstärkung der durch die Allgemeinanästhetika ausgelösten Atemdepression
- nur auf unbehaarter Haut anwendbar
- es sind Schutzmaßnahmen zur Verhinderung einer oralen Aufnahme der Pflaster zu treffen.

Oral:

Die orale Fortführung einer Schmerztherapie nach initialer parenteraler Applikation kann bei Kleinnagern sinnvoll sein, da dies eine ununterbrochene Analgesie bei minimaler Stressbelastung für das Versuchstier darstellt.

Die reduzierte Bioverfügbarkeit vieler Substanzen, die durch die Metabolisierung des Arzneimittels vor Erreichen der systemischen Zirkulation (*First-Pass-Effekt*), verursacht wird, ist zu beachten.

Neben der direkten Gabe (z.B. mit Pipette), ist es ebenfalls möglich, Schmerzmittel mit Hilfe aromatisierter Gelatine, Nussnougatcrème, Babybrei, Futterpellets, Kondensmilch, (gesüßtem) Trinkwasser (p.o. TW) oder flüssiger Vehikel (z.B. Syrspend®) und Gels (z.B. MediGel® Sucralose) zu verabreichen. Einige Schmerzmittel in der Humanmedizin sind als süßer Sirup für Kinder erhältlich.

Es gilt dabei zu bedenken, dass:

- die Verwendung wohlschmeckender Trägersubstanzen, je nach Versuchsaufbau, problematisch im Hinblick auf Standardisierbarkeit und Validität der Versuchsergebnisse sein kann. Es gilt daher im Vorfeld zu überdenken, ob die Verwendung solcher nicht standardisierter Zusatzfuttermittel vertretbar ist.
- die hygienischen und arzneimittelrechtlichen Anforderungen zur Zubereitung und Einbringung der Anmischungen vor der Anwendung mit der jeweiligen Tierhausleitung abzustimmen sind (vergl. auch Fachinformation "Stellungnahme aus dem Ausschuss für Ernährung zum Einsatz von nicht standardisierten Futtermitteln bei Versuchstieren", GV-SOLAS 2012). Bei gesüßtem Trinkwasser sollte bedacht werden, dass die Süße möglicherweise zu einer erhöhten Aufnahme von Wasser führen kann. In extremen Fällen ist so eine Überdosierung der Tiere möglich. Des Weiteren stellt gesüßtes Trinkwasser einen besonders guten Nährboden für Bakterien dar, und sollte daher regelmäßig (alle 1-2 Tage) ausgetauscht werden.
- die chemischen und physikalischen Eigenschaften des Wassers (pH, pKa, Härtegrad, usw.) regional unterschiedlich sind und zu variablen Interaktionen zwischen Wasser und Medikament führen können.
- bei lichtempfindlichen Medikamenten dunkle oder umwickelte Flaschen genutzt werden sollten.
- im Falle eines geschmacksverändernden Medikaments, wie beispielsweise Tramadol, das Medikament bereits 1 Tag vor dem Eingriff dem Wasser zugesetzt werden sollte, damit die Tiere sich an den Geschmack gewöhnen. Selbstverständlich besteht die Möglichkeit, dass die entsprechenden Medikamente in dieser Zeit Nebenwirkungen verursachen, insbesondere wenn es sich um Opiate handelt. Dessen sollte man sich bewusst sein, und die Tiere entsprechend beobachten. Dennoch überwiegt die Gewährleistung einer adäquaten Analgesie nach einem schmerzhaften Eingriff durch Verabreichung des Mittels zum Zweck der Gewöhnung bereits vor dem Eingriff üblicherweise das Risiko von Nebenwirkungen.
- im Gegensatz zu einer direkten, freiwilligen, oralen Verabreichung (wie der Gabe mit einer Pipette), die kontrolliert durchgeführt werden kann, ist bei einer nicht überwachten Gabe von Mixturen über das Trinkwasser, Futter o.ä. der Zeitpunkt der Aufnahme, sowie die aufgenommene Gesamtmenge, insbesondere während der Ruhephase (Nagetiere: Hellphase), schwer vorhersehbar und variabel. Die Menge und Häufigkeit der Futter- und Wasseraufnahme kann in der postoperativen Phase zusätzlich reduziert sein. Insbesondere in der Ruhephase und bei starken Schmerzen sollte daher zusätzlich subkutan injiziert werden. In allen Fällen sollte die regelmäßige und ausreichende

Aufnahme des mit dem Schmerzmittel versetzten Futters oder Wassers kontrolliert werden. Hierzu kann die Wasserflasche beispielsweise gewogen werden, um so die Wasseraufnahme zu quantifizieren, wodurch die ausreichende Aufnahme sowohl von Flüssigkeit als auch eines gelösten Medikaments überwacht werden kann.

Transmukosal (nasal, oral, rektal, konjunktival)

Die Applikation erfolgt direkt über die Schleimhaut - nasal, oral, rektal oder konjunktival - durch Aufbringen auf die Oberfläche der Schleimhaut, wodurch transmukosale Absorption einer pharmazeutisch wirksamen Menge von Analgetikum gewährleistet wird.

5.2. Lokale Analgesie

Lokalanästhetika können in Rahmen einer multimodalen Anästhesie-Analgesie verabreicht, oder als Ergänzung der parenteralen Therapie eingesetzt werden.

Dabei ist immer zu bedenken, dass die Durchführung von Maßnahmen unter alleiniger Lokal-, bzw. Lokoregionalanästhesie (LA) mit erheblichem Stress für die Tiere verbunden ist. Daher muss die Lokalanästhesie nahezu immer mit einer Allgemeinanästhesie kombiniert werden.

Eine Ausnahme ist die Applikation von lokalanästhetischen Cremes oder Pflastern für die lokale Hautbetäubung (z. B. für das Setzen eines Katheters in periphere Blutgefäße).

Als Lokalanästhetika werden häufig Lidocain und Bupivacain eingesetzt, aber auch Ropivacain, Procain, Tetracain oder Mepivacain.

Als lokale analgetische Techniken kommen folgende Formen zum Einsatz:

- Oberflächen-Anästhesie: Haut, Kornea, Schleimhäute (alle Spezies)
- Infiltrations-Anästhesie: Haut (alle Spezies)
- Leitungsanästhesie: z. B. Plexusblockaden (ab der Körpergröße von Ratten)
- Zentrale Anästhesie: z. B. Epidural-Anästhesie: Punktion des Epiduralraums und Installation von Lokalanästhetika, Morphin, Ketamin oder Alpha2-Agonisten (ab der Körpergröße von Ratten)

Aufgrund der Gefahr einer Überdosierung ist insbesondere bei kleinen Labortieren Vorsicht geboten.

Im Allgemeinen ist der Einsatz von Lokalanästhetika in Kombination mit Sperrkörpern (z. B. Adrenalin, Noradrenalin) an den Akren zu vermeiden. Durch die vasokonstriktive Wirkung der Sperrkörper, kann es zu Durchblutungsstörungen mit entsprechenden Komplikationen im Bereich der Endstromgebiete kommen.

5.3. Präventive Analgesie: Versuchstierspezifische Aspekte

Bei chirurgischen oder schmerzhaften Eingriffen muss eine **präventive Analgesie**, die a) präemptive, b) intraoperative und c) postoperative Analgesie beinhaltet, geplant werden, die die zeitliche Entwicklung des Schmerzes sowie die zu erwartende Intensität effizient abdeckt. Sie gilt als Bestandteil der balancierten Anästhesie und deckt die postoperative Phase ab.

Die präventive Analgesie soll die Entstehung des *wind-up*-Phänomens und die Entwicklung einer sekundären Hyperalgesie verhindern. Aus diesem Grund hat diese einen positiven Effekt auf die Schmerzwahrnehmung nach dem Wiedererlangen des Bewusstseins; darüber hinaus kann auch die postoperative Erholung verbessert werden (Clark 2014). Sie ist bei allen Experimenten mit Wiedererwachen („*recovery*“) wenn immer möglich anzuwenden.

Präemptive Analgesie: Die Analgesie soll schon vor dem Eingriff effektiv sein und muss, in diesem Sinne, in angemessenem zeitlichem Abstand vor dem schmerzverursachenden Eingriff verabreicht werden. Hierbei können neben Opioid-Analgetika (z.B. Fentanyl, Morphin, Buprenorphin) auch sogenannte adjuvante Analgetika, Sedativa mit analgetischer Wirkung wie $\alpha 2$ -Agonisten (z.B. Xylazin, Medetomidin) oder dissoziative Anästhetika (z.B. Ketamin, S-Ketamin) zum Einsatz kommen. Durch diese sogenannte Analgosedierung sinkt, als zusätzliche positive Synergie, der Bedarf an Anästhetika zur Aufrechterhaltung einer für chirurgische Eingriffe adäquaten Anästhesie. Wird in der Prämedikation ein partieller μ -Rezeptor-Agonist mit hoher Rezeptoraffinität wie Buprenorphin verwendet, wird die Wirkung eines μ -Rezeptor-Vollagonisten, z. B. Fentanyl, aufgrund dessen geringerer Rezeptoraffinität geschwächt.

Intraoperative Analgesie: Die optimale intraoperative Schmerzausschaltung wird durch die Anwendung einer balancierten Anästhesie erreicht, bei der verschiedene Anästhetika und Analgetika in unterschiedlichen Applikationsformen kombiniert werden. Man nutzt hierbei synergistische bzw. sich ergänzende Effekte der verabreichten Medikamente, um die Hauptkomponenten der Anästhesie, Hypnose, Muskelrelaxation und intraoperative Analgesie optimal zu erzielen und damit die unerwünschten Nebenwirkungen der Anästhesie sowie die perianästhetische Mortalität zu senken. Ketamin spielt eine wichtige Rolle mit seiner doppelten Wirkung als Anästhetikum mit analgetischen Eigenschaften. In niedriger, sub-anästhetischer Dosierung vermindert oder verhindert es die zentrale Sensibilisierung mit Hyperalgesie und/oder Allodynie bis zu mehreren Stunden. Die postoperative Schmerzempfindlichkeit wird gesenkt (Qian et al. 1996; Richebe et al. 2005). Die Anwendung einer balancierten Anästhesie ist der Goldstandard für schmerzhafte Eingriffe bei chronischen Versuchen mit Wiedererwachen (*recovery*).

Die nötige intraoperative Schmerzausschaltung kann auch mittels einer Monoanästhesie (hier wird nur ein injizierbares oder inhalierbares Hypnotikum verwendet) erreicht werden, wenn die Narkose tief genug ist, um die kortikale Wahrnehmung auszuschalten. Diese sollte mit tierartsspezifisch geeigneten Methoden (klinisch und/oder instrumentell) überwacht werden. Allerdings findet auf spinaler Ebene eine Übererregung der intersynaptischen Neurone (*wind-up*) und eine Ausbreitung der Hyperaktivität und nozizeptiven Aktivität zu anderen Segmenten statt. Beim Aufwachen wird der Schmerz intensiv sein und sich ausgebreitet haben und ist damit schwieriger zu bekämpfen. Aus diesem Grund sollte bei schmerzhaften Eingriffen eine Monoanästhesie nur für terminale Versuche (*non-recovery*) mit kurzen Anästhesiezeiten eingesetzt werden. Da die Narkosetiefe dosisabhängig ist, kann es bei einer entsprechend ausreichenden Anästhesietiefe über längere Dauer zu hochgradiger Atem- und Kreislaufdepression kommen; dies kann einen relevanten Einfluss auf die erhobenen wissenschaftlichen Daten bedingen und die Ausfallrate durch Todesfälle erhöhen.

Eine mögliche opioidbedingte Atemdepression muss bei der Dosierung zeitgleich oder im Verlauf der Anästhesie verabreichter Sedativa und/oder Hypnotika berücksichtigt werden. Vorzugsweise sollten daher für die Einleitung und Aufrechterhaltung der Allgemeinanästhesie gut steuerbare Inhalationsanästhetika (Isofluran, Sevofluran) oder intravenös zu applizierende Anästhetika wie Propofol eingesetzt werden. Bei größeren Tieren sollten insbesondere bei längeren Anästhesiezeiten Intubations- und Beatmungsmöglichkeiten bestehen.

Die Zufuhr von Sauerstoff ist unabhängig davon, ob Inhalations- oder Injektionsanästhesie verwendet wird, obligat, da es durch die Allgemeinanästhesie zu einer mehr oder weniger starken Atemdepression mit konsekutiver Hypoxie kommen kann. Diese kann durch Erhöhung der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration zumindest gemindert werden. Bei ausgeprägter Hypoventilation mit starker Hyperkapnie ist die Oxygenierung und CO₂-Abatmung nur durch eine assistierte oder kontrollierte Beatmung gewährleistet.

Postoperative Analgesie: Je nach Intensität der Schmerzen und des Modells können NSAIDs und/oder Opioide verabreicht werden. Es ist zu beachten, dass aufgrund seiner höheren Rezeptoraffinität Buprenorphin zur Antagonisierung der atemdepressiven Wirkung von Fentanyl eingesetzt werden kann. Dabei wird gleichzeitig die Aufrechterhaltung der Analgesie gewährleistet. Wird hingegen ein reiner Opioidantagonist wie Naloxon zur Antagonisierung von Fentanyl z. B. bei der vollständig antagonisierbaren Anästhesie (VAA) mit Midazolam, Medetomidin und Fentanyl verwendet, wird damit auch die analgetische Wirkung des Fentanyls und endogener Opioide aufgehoben. Daher muss rechtzeitig (vor der Antagonisierung) ein Analgetikum, welches über einen anderen Mechanismus wirkt, verabreicht werden.

Weitergehende Informationen zur Anästhesie von Nagetieren und Kaninchen im Rahmen von Tierversuchen sind in der Stellungnahme **«Recommendations on anaesthesia methodologies for animal experimentation in rodents and rabbits»** auf der Homepage der GV-SOLAS zu finden.

5.4. Begleitende Maßnahmen

Da jede Art von Stress den Schmerz moduliert, ist ein stressfreier Umgang mit dem Tier sehr wichtig. Unter den pharmakologischen Maßnahmen werden in diesem Heft nur Analgetika intensiv behandelt. Andere modellabhängige Effekte können darüber hinaus behandlungswürdig sein, z. B. Depressionen oder Krampfanfälle bei Eingriffen im Nervensystem. Diese sind hier nur in Ausnahmen und exemplarisch dargestellt:

Nicht pharmakologische Maßnahmen

- Akklimatisierung, Handling und Training reduzieren Stress (Conour et al. 2006; Obernier & Baldwin 2006)
- Gesundheitsstatus: nur versuchstaugliche Tiere dürfen für die Forschung benutzt werden (Annex III EU Direktive 2010/68) (COUNCIL 2010)
- atraumatische Operationsmethoden, d. h. Beherrschen der entsprechenden chirurgischen Methode (gewebsschonendes operatives Vorgehen, kurze OP-Zeit, spannungsfreie Nähte, wenig Drainagen), Anwendung minimal invasiver Verfahren

- Asepsis
- adäquate perioperative Überwachung und Versorgung (Flüssigkeitstherapie, Lagerung, Augencreme)
- aktives prä-, intra- und postoperatives Wärmemanagement und Sauerstoffzufuhr
- Haltung der Tiere möglichst in gewohnten Gruppen und/oder in der gewohnten Umgebung nach vollständigem Erwachen. Bei Kleinnagern sollte auf einen Käfigwechsel unmittelbar nach einem operativen Eingriff verzichtet werden. Der nachvollziehbare Gedanke, einem frisch operierten Tier etwas Gutes tun zu wollen, indem man es in einen frischen, sauberen Käfig umsetzt, bedeutet in der Praxis für das Tier erhöhten Stress in der Aufwachphase, da es nicht in seiner gewohnten Umgebung mit den gewohnten Gerüchen aufwachen kann. Kleinnager sollten daher immer in ihrem alten, bekannten Käfig aufwachen.
- weiche Bodenbeschaffenheit und/oder Einstreu, gewohntes Nest, Entfernen von Käfigeinrichtungen an denen sich das Tier verletzen kann, etc.
- Fütterung: Nassfutter und Flüssigkeit in Gelform am Boden für Nager, schmackhafte Nahrung in kleinen Portionen, um den erhöhten kalorischen Bedarf abzudecken
- Darmaktivität unterstützende Maßnahmen/Nahrung speziell bei Kaninchen
- Harnblasenkontrolle (sollte gegen Ende der Anästhesie entleert werden)

Pharmakologische Maßnahmen (Adjuvantien)

| Pharmakon | Nager | Kaninchen | Hund, Katze | Schaf, Schwein | Indikation |
|------------------------|---|--|--|--|---|
| Scopolamin + Metamizol | | 0,1-0,2 ml/kg <i>i.v.</i> , <i>i.m.</i> , <i>s.c.</i> | Hund einmalig 0,1 ml/kg <i>i.v.</i> , <i>i.m.</i> | einmalig 0,1 ml/kg <i>i.v.</i> , <i>i.m.</i> | spastische Kolik, Gastroenteritis, Tympanie (Wiederkäuer), Spasmen im Urogenitalbereich |
| Perphenazin | 5 mg/kg <i>s.c.</i> , Wirkdauer i.d.R. mehrere Tage (Pachtner 1998) Ratte; Perphenazin-Enanthat: 5 mg/kg KG <i>i.m.</i> in 1%iger Lösung mittelkettiger Triglyceride, Injektionsvolumen gesamt: 0,2 ml. Erste Injektion erfolgt <i>i.m.</i> einen Tag präoperativ; die weiteren Injektionen im Abstand von jeweils 3 Tagen über einen längeren Zeitraum. | | | | Verhinderung von Automutilation, Phantomschmerzen |
| Prednisolon | 1-2 mg/kg alle 24 h <i>i.v.</i> , <i>s.c.</i> | 1-2 mg/kg alle 24 h <i>i.v.</i> , <i>s.c.</i> | Hund: 0,5-1 mg/kg alle 12-24 h, danach alle 48 h <i>i.v.</i> , <i>i.m.</i> , <i>p.o.</i> Katze: 2,2 mg/kg alle 12-24 h, danach alle 48 h <i>i.v.</i> , <i>i.m.</i> , <i>p.o.</i> | Wiederkäuer, Schwein: 0,5 mg/kg <i>i.m.</i> | bei entzündlich-ödematösen Veränderungen nicht in Kombination mit NSAIDs |
| Dexamethason | 0,2 mg/kg alle 24 h <i>i.v.</i> , <i>s.c.</i> | 0,2 mg/kg alle 24 h <i>i.v.</i> , <i>s.c.</i> | Hund: 0,1-0,2 mg/kg alle 12-24 h <i>i.v.</i> , <i>i.m.</i> , <i>p.o.</i> antiinflammatorisch, antiallergisch: 0,1 - 0,5 mg/kg <i>i.m.</i> oder <i>i.v.</i> Hirn- und Rückenmarksödem nach Trauma/ Diskopathie/ Tumoren: initial 2 - 3 mg/kg <i>i.v.</i> , dann Ausschleichen auf 0,2 mg/kg am Tag Katze: 0,1-0,2 mg/kg alle 12-24 h <i>i.v.</i> , <i>i.m.</i> , <i>p.o.</i> | Wiederkäuer, Schwein: 0,06 mg/kg <i>i.v.</i> , <i>i.m.</i> | |

5.5. Analgesie in Föten und Neonaten: Überlegungen und Vorschläge

Pränale und neonatale Nagetiere, Schweine / Minipigs, Kaninchen und Schafe werden häufig als experimentelle Modelle in der biomedizinischen Forschung verwendet.

Fachwissen über speziesspezifische, altersabhängige Entwicklungsstadien ist nicht nur im Hinblick auf die Auswahl geeigneter Tiermodelle wichtig, sondern auch um potenziell vorhandene Unterschiede in der Pharmakologie und Pathophysiologie des Schmerzes vorherzusagen, da der Entwicklungszustand bei der Geburt stark von der jeweiligen Spezies abhängt. Nesthocker (z. B. Ratten, Mäuse, Kaninchen) sind dem Menschen ähnlicher als Nestflüchter (z. B. Meerschweinchen, Minipigs, Schafe). Mäuse und Ratten werden bis zum 10. Tag nach der Geburt (PN10) als Neonaten betrachtet; Minipigs bis zum Alter von 4 Wochen (Ayuso et al. 2020).

Physiologie und Pathophysiologie des Schmerzes

Bei Menschen wird häufig berichtet (Brewer & Baccei 2020), dass die Fähigkeit zum Schmerzempfinden im Fötus im letzten Trimester der Schwangerschaft entwickelt wird, wenn der Kortex funktionell wird und sich der thalamokortikale Trakt entwickelt. Dies geschieht nach der 24. Schwangerschaftswoche. Jüngste Erkenntnisse (Derbyshire & Bockmann 2020) legen allerdings nahe, dass die Nozizeption bereits ab der 12. Schwangerschaftswoche ausgebildet sein könnte.

Es ist nicht bekannt, wann sich bei Foeten die Fähigkeit ausbildet, Schmerz zu empfinden. Das reflexartige Zurückziehen der Gliedmaße vor einem noxischen Stimulus kann im Fall von Nagetieren bereits im späten Trächtigkeitsstadium beobachtet werden, etwa im Rattenfötus ab Tag 17 (E17 für „*embryonic day* 17“) der Trächtigkeit (Narayanan *et al.* 1971). Verhaltensbezogene Reaktionen auf die Injektion einer reizenden Substanz (Formalin) in die Pfote kann in Rattenföten bereits ab E19 beobachtet werden. Des Weiteren korreliert diese Reaktion ab E20 mit der Expression des c-fos-Proteins im Rückenmark, was ein Indikator für neuronale Aktivität ist.

Zum Zeitpunkt der Geburt sind neuronale Substrate zur Wahrnehmung von noxischen Stimuli im peripheren Nervensystem und dem Rückenmark von neonatalen Ratten vorhanden, allerdings sind die entsprechenden sensorischen Systeme noch nicht ausgereift und erfahren maßgebliche Umstrukturierungen im Verlauf der ersten Wochen nach der Geburt. Bereits ab dem ersten Tag nach der Geburt zeigen Ratten verhaltensgesteuerte Erregungs- und Ausweichreaktionen auf noxische, thermische und mechanische Stimuli. Ab einem Alter von 3 Wochen entspricht die Reaktion von Ratten auf Analgetika der einer erwachsenen Ratte. Dieser Zeitpunkt entspricht der Ausreifung des absteigenden supraspinalen inhibitorischen Systems (Barr & Rossi 1992; Fujinaga et al. 2000)

Neonaten bereits früh Schmerz auszusetzen, könnte Auswirkungen auf die Entwicklung des zentralen und peripheren Nervensystems haben und das Verhalten und die Schmerztoleranz im Erwachsenenalter beeinflussen (Page 2004). Studien an Ratten vor Erreichen des Absetzalters haben gezeigt, dass diverse Charakteristika des sich entwickelnden Nervensystems zu verstärkten sensorischen und schmerzassoziierten Antworten in sehr jungen Ratten beitragen können (Fitzgerald 1985; Reynolds & Fitzgerald 1995).

Analgesie

Basierend auf den zuvor genannten physiologischen und pathophysiologischen Argumenten sollten alle Neonaten eine adäquate Schmerztherapie erhalten, wenn sie voraussichtlich schmerzhaften Prozeduren unterzogen werden. Im Fall von Studien, welche an Föten oder mit Beteiligung von Föten durchgeführt werden, muss entsprechend sowohl das Wohlbefinden des Muttertiers als auch ab dem dritten Trächtigkeitsdrittel das Wohlbefinden der Föten berücksichtigt werden.

Leider gibt es bei der praktischen Umsetzung dieser Vorgaben verschiedene Herausforderungen, die eine sichere, effektive und überwachte Schmerztherapie bei Föten und Neonaten erschweren:

- Es ist schwierig, Schmerz in Neonaten zu ermitteln und zu erkennen (Witt et al. 2016). Schmerzbezogene Verhaltensweisen sind in Neonaten sehr viel allgemeiner und unspezifischer als bei erwachsenen Tieren. Darüber hinaus befinden sich Neonaten im Fall von Nagetieren üblicherweise im Nest oder werden vom Muttertier verdeckt, was eine Beobachtung der Tiere und Diagnose deutlich erschwert.
- Wiederholte Interaktionen erzeugen bei den Jungtieren und dem Muttertier Stress, der zur Vernachlässigung der Jungtiere durch das Muttertier oder Kannibalismus führen und nicht zuletzt auch die Reifung des neuroendokrinen und immunologischen Systems negativ beeinflussen kann (Page 2004).
- Die geringe Körpergröße von Neonaten und Föten, insbesondere im Fall von Nagetieren, wirkt limitierend auf mögliche Applikationsarten und -volumina. Daher sollte, wenn möglich, die orale Applikation (eventuell auch über die Muttermilch) in Betracht gezogen werden, gefolgt von parenteraler Applikation.
- Es gibt maßgebliche physiologische Unterschiede zwischen Neonaten und ausgewachsenen Tieren, wie etwa die höhere Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke, der höhere anteilige Wassergehalt an der Gesamtkörpermasse, die geringere Menge an ausgereiften und damit voll leistungsfähigen Leberenzymen, oder auch die geringere Serumalbumin-Konzentration. Diese Unterschiede haben einen Einfluss auf die Pharmakodynamik und die Pharmakokinetik von Analgetika und Anästhetika. Darüber hinaus sind Neonaten anfälliger für Herzkreislauf- und Atemdepression, was den Grat zwischen einer wirksamen, sicheren Dosierung und einer Überdosierung sehr viel enger macht als im erwachsenen Tier.
- Der Kenntnisstand über Pharmakokinetik und Pharmakodynamik in den Zielspezies ist stark limitiert. Daher ist es schwierig, zufriedenstellende Vorgaben bezüglich Dosierung, Behandlungsintervall und -häufigkeit zu ermitteln und die Wirksamkeit der Behandlung zu gewährleisten.

Prostaglandine spielen bei der Entwicklung von Neonaten eine tragende Rolle. Da der Einsatz von NSAIDs durch Inhibition der Cyclooxygenase (COX)-Aktivität zu einer Senkung des Gehalts verschiedener Prostaglandine führt, sind bei entsprechendem Einsatz Auswirkungen auf die Entwicklung (z. B. Nierenfunktion oder höhere Inzidenzen für das Auftreten eines persistierenden *Ductus arteriosus Botalli*) der Tiere zu erwarten (Finkel 2007).

Opioide gewährleisten eine effektive Analgesie gegen thermische, entzündliche und mechanische Schmerzen in neugeborenen Nagetieren ab PN1 (McLaughlin & Dewey 1994;

Barr 1999). Zahlreiche Referenzseiten des IACUC listen Buprenorphin als bevorzugte Wahl zur analgetischen Behandlung von neugeborenen Mäusen und Ratten. Dies begründet sich auf der Tatsache, dass die ungewöhnlichen Rezeptoraffinitäten von Buprenorphin einen sichereren Einsatz ermöglichen (Kongstorp et al. 2020) und weniger stark atemdepressiv wirken. Dennoch fehlen belastbare Daten bezüglich Dosen und Behandlungsintervallen in diesen Zielspezies. Die Verwendung von Depotpräparaten, die Buprenorphin über einen längeren Zeitraum abgeben, könnte eine dauerhafte, ununterbrochene und ausreichende Analgesie gewährleisten, unter Vermeidung des Stresses, der mit regelmäßigem Handling bei wiederholten Applikationen zwangsläufig anfällt. Allerdings fehlen auch hier nach aktuellem Wissensstand belastbare Belege.

Die Lokal-, bzw. Lokoregionalanästhesie sollte standardmäßig Teil der multimodalen Schmerztherapie bei Neonaten sein. Die Dosis des Lokalanästhetikums sollte hierbei auf 50% der typischerweise bei Adulten verwendeten Dosierung pro kg Körpergewicht gesenkt werden (Morton 2004). Aufgrund der geringen Größe der Neonaten stellen die Oberflächenanästhesie oder die Infiltration aller Wahrscheinlichkeit nach die einzigen umsetzbaren Applikationsformen dar.

Es besteht dringender Bedarf an Forschung, um die vorhandenen Wissenslücken in den Bereichen der Pharmakokinetik, der Wirksamkeit und der sicheren Anwendbarkeit bei Neonaten zu schließen und geeignete Lösungen zur Applikation von Analgetika zu finden.

6. Einfluss von Analgetika auf tierexperimentelle Ergebnisse

Die beispielhafte Liste in Kap. 3 zeigt, wie unbehandelter Schmerz Organe, Physiologie und Verhalten beeinflusst. Schmerzzustände nach Operationstraumata und schmerzhafte Erkrankungen sind komplexer Natur und können nicht einfach vorhergesagt oder kontrolliert werden. Der Verzicht auf eine Schmerzbehandlung zur Verringerung der Nebenwirkungen von Analgetika ist ein zweischneidiges Schwert und nur in wenigen begründeten Fällen gerechtfertigt (Jirkof 2017; Peterson et al. 2017). Grundsätzlich ist zu sagen: Bei vermuteten oder tatsächlich erkennbaren Schmerzen sowie während und nach schmerzhaften Eingriffen müssen aus ethischen, wissenschaftlichen und rechtlichen Gründen Analgetika eingesetzt werden. Ein optimales Analgesieprotokoll sollte das Auftreten von Schmerzen zuverlässig unterbinden und geringe Nebenwirkungen aufweisen, die das Wohlergehen der Tiere beeinträchtigen könnten. Darüber hinaus sollte es eine kontrollierbare Wirkung auf die spezifischen wissenschaftlichen Fragestellungen haben. Die gründliche Auswahl des besten Analgesieprotokolls für eine bestimmte Forschungsfrage ist daher essenziell und im Zweifel sollte eine fachkundige Beratung in Anspruch genommen werden. In Anbetracht der vielen Aspekte, die berücksichtigt werden müssen, z. B. Tierart, Art des Schmerzes, Fragestellung oder Zielsetzung des Projektes, ist eine allgemeine Aussage zur Eignung bestimmter Substanzen für eine spezifische Fragestellung oder einen bestimmten Versuch schwer zu geben. Eine gründliche Literaturrecherche zu Wirksamkeit und Nebenwirkungen bestimmter Substanzen ist daher ein wichtiger Bestandteil der Versuchsplanung.

Die möglichen Nebenwirkungen einer Schmerzbehandlung oder deren Unterlassung, sollten jedem Versuchsdurchführenden bewusst sein. Bei sorgfältiger Auswahl der Analgesieprotokolle sind die Auswirkungen der Analgesie jedoch kontrollierbar und bis zu einem gewissen Grad

standardisierbar. Wenn Informationen zu Nebenwirkungen neuer Analgesieprotokolle in bestimmten Experimenten fehlen, ist möglicherweise die Einbeziehung einer Analgesie-Kontrollgruppe ratsam. Veröffentlichungen, die auf solchen angewandten Ansätzen basieren, können der wissenschaftlichen Gemeinschaft wertvolle Erkenntnisse liefern. Es ist zu beachten, dass die vollständige Berichterstattung über analgetische Maßnahmen in wissenschaftlichen Publikationen eine wichtige Voraussetzung für reproduzierbare Tierversuche ist (Carbone & Austin 2016).

Im Folgenden werden daher nur einige allgemeine Informationen zu häufig genutzten Substanzklassen gegeben.

Opioid-Analgetika

Opioide sind effiziente Analgetika, die ihre pharmakologischen Wirkungen entfalten, indem sie spezifische Opioidrezeptoren binden und aktivieren, die im Nervensystem und im Magen-Darm-Trakt weit verbreitet sind.

Ein viel diskutiertes Thema ist die immunmodulierende Wirkung einiger Opioide. Immunmodulation bezieht sich auf Substanzen, die die Immunfunktion verändern können, indem sie die Erzeugung, Funktion und Reifung von Immunzellen durch verschiedene Mechanismen beeinflussen. Diese Mechanismen wurden sowohl bei Menschen als auch bei Versuchstieren beschrieben. Während für Tramadol und Buprenorphin keine oder nur eine schwache Wirkung beschrieben ist, scheinen Fentanyl und Morphin die Immunsystemaktivität stark zu reduzieren (Sacerdote 2008; Al-Hashimi et al. 2013). Diese Effekte sollten berücksichtigt werden, wenn in Versuchen die Immunantwort von Interesse ist.

Die im Tierversuch nachgewiesene Wirkung von Opioiden auf die Krebsentstehung muss bei der Planung der Schmerzbehandlung in onkologischen Modellen berücksichtigt werden. Beispielsweise scheint Tramadol bei Mäusen die Proliferation, Migration und Invasion von Brustkrebszellen zu hemmen (Xia et al. 2016), wohingegen Fentanyl das Tumorwachstum und die Zellinvasion bei Darmkrebs hemmt (Zhang et al. 2015).

Obwohl die oben aufgeführten Nebenwirkungen möglicherweise nur für spezifische wissenschaftliche Fragestellungen relevant sind, können andere Nebenwirkungen von Opioiden den Allgemeinzustand eines Tieres beeinflussen und sind daher für viele Forschungsbereiche von Interesse. Opioid-induzierte Atemdepression und andere Opioid-bedingte Atemreaktionen sind bekannte Nebenwirkungen der Opioidbehandlung und werden durch die Aktivierung von Opioidrezeptoren verursacht, die in den Atmungszentren des Hirnstamms exprimiert werden (van der Schier et al. 2014). Diese Effekte können zu Komplikationen während der Anästhesie und der Erholungsphase nach der Anästhesie führen. Die Verringerung der Nahrungsaufnahme und der Körpergewichtszunahme sind bekannte Nebenwirkungen von Opioiden wie Buprenorphin bei Nagetieren (Bomzon 2006; Jirkof 2015). Opioide verursachen beim Menschen Übelkeit und Erbrechen. Das sogenannte Pica-Verhalten, auch Allotriophagie oder Geophagie genannt, wird v.a. bei Ratten und Schweinen beobachtet. Dabei werden nicht-nahrhafte Substanzen gefressen, in den meisten Fällen Einstreu- oder Nistmaterial (Takeda et al. 1993; Clark et al. 1997).

NSAIDs und Coxibe

Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs) sind eine heterogene Gruppe organischer Säuren, die wirkstoffabhängig analgetische, fiebersenkende, entzündungshemmende und/oder Thrombozyten-hemmende Wirkung zeigen können. Der Hauptwirkungsmechanismus ist die Hemmung der Cyclooxygenase (COX)-Aktivität.

Die Verabreichung von NSAIDs vor einem chirurgischen Eingriff hat vorteilhafte Auswirkungen, wie z. B. die Verringerung der Entzündung an der Operationsstelle und die Verringerung der Schmerzen nach dem chirurgischen Eingriff. Aufgrund ihrer möglichen Wirkung auf die Thrombozytenfunktion und des daraus resultierenden perioperativen Blutungsrisikos können sie nicht uneingeschränkt für die präoperative Analgesie empfohlen werden (Mathiesen et al. 2014). Da der Einfluss auf die Blutgerinnung maßgeblich über die COX-1-Hemmung in Thrombozyten vermittelt wird, kann die perioperative Verabreichung von COX-2-spezifischen Coxiben eine sicherere Alternative zu herkömmlichen NSAIDs bei chirurgischen Eingriffen sein, bei denen erhöhte Blutungen ein Problem darstellen könnten (Wickerts et al. 2011).

Mehrere Studien haben gezeigt, dass NSAIDs, Coxibe und Acetylsalicylsäure zur Krebsprävention beitragen (Umar et al. 2016). Insbesondere wurde die hemmende Wirkung von Meloxicam auf das Primärtumorwachstum im Mausmodell mit hepatozellulärem Karzinom oder Ovarialkarzinom (Xin et al. 2007) sowie als antimetastatisch bei einem orthotopen Osteosarkom-Modell (Husmann et al. 2015) beschrieben.

Eine Entzündung, die die Prostaglandinsynthese durch COX-2 beinhaltet, ist ein wesentlicher Schritt bei der Frakturheilung. Tierexperimentelle Daten legen nahe, dass NSAIDs und Coxibe die Frakturheilung verzögern können. Ergebnisse klinischer Studien am Menschen zur Wirkung der COX-2-Hemmung auf die Frakturheilung sind jedoch nicht schlüssig und lassen darauf schließen, dass Auswirkungen reversibel und von Behandlungsdauer und Dosierung abhängig sind (Wickerts et al. 2011; Pountos et al. 2012).

Nicht-saure antipyretische Analgetika

Paracetamol (Acetaminophen), Acetylsalicylsäure und Metamizol sind sogenannte nicht-saure antipyretische Analgetika und werden üblicherweise zur Behandlung von leichten bis mittelschweren akuten Schmerzen und Fieber angewendet. Antipyretika und NSAIDs haben einen gemeinsamen Mechanismus, die Hemmung von COX-1 und COX-2. Im Gegensatz zu NSAIDs hemmen Antipyretika die Prostaglandinsynthese vorrangig im zentralen Nervensystem, und nur in geringem Umfang in der Peripherie. Diese pharmakokinetisch begründete zentrale Wirkung ist auch die Grundlage ihrer fiebersenkenden Wirkung. Einzelheiten zum Mechanismus der analgetischen Wirkung von Paracetamol müssen noch geklärt werden (Aronson 2010).

Zu den Nebenwirkungen von Acetylsalicylsäure zählen eine Schädigung der Magen-Darm-Schleimhaut, eine Hemmung der Thrombozytenaggregation und in hohen Dosen eine höhere Blutungsneigung sowie Hepatotoxizität. Im Gegensatz zu Acetylsalicylsäure hat Paracetamol keine wesentliche Wirkung auf Thrombozyten oder Entzündungen und ist daher möglicherweise das bevorzugte Nicht-Opioid-Analgetikum, wenn chirurgisch-verursachte Blutungen ein Problem darstellen (Smith 2011). Es hat keinen Einfluss auf die Magenschleimhaut und kann daher keine Magengeschwüre hervorrufen, die durch viele COX-Hemmer verursacht werden. Als

unerwünschte Wirkung sollte bei hohen Dosierungen oder eingeschränkter Leberaktivität die potenzielle letale Hepatotoxizität des Metaboliten N-Acetyl-p-Benzochinonimin berücksichtigt werden.

Metamizol ist für die Behandlung von leichten bis mittleren, insbesondere abdominalen, Schmerzen empfohlen und hat spasmolytische Wirkung. Im Allgemeinen hat Metamizol ein geringes Nebenwirkungspotential. Bekannte Nebenwirkungen sind gastrointestinale Effekte und bei schneller intravenöser Gabe Gefäßerweiterung mit Hypotonie. In seltenen Fällen führt die chronische Verabreichung von Metamizol bei menschlichen Patienten zu schwerer Agranulozytose. Berichte über Agranulozytose im Zusammenhang mit Metamizolgabe bei Versuchstieren sind nicht bekannt (Jasiecka et al. 2014).

7. Dosierungstabellen

Die Dosierungen müssen der jeweiligen klinischen Situation und den Versuchsanforderungen angepasst werden.

Die hier angegebenen Empfehlungen und Dosierungen basieren auf aktueller Literatur, Stand der Kenntnisse und Expertenwissen. Es handelt sich hierbei um Beispieltabellen, die keinen Anspruch auf Vollständigkeit erheben.

Nebenwirkungen und Einfluss auf die Ergebnisse des Experiments sind individuell in der aktuellen Literatur zu recherchieren.

Die Autoren weisen an dieser Stelle ausdrücklich darauf hin, dass die im Folgenden gegebenen Empfehlungen allein aus fachlicher Sicht gegeben werden und immer die arzneimittelrechtlichen Belange (siehe auch Abschnitt 9) berücksichtigt werden müssen.

7.1. Dosierungstabelle Maus

| Substanz | Dosis (mg/kg wenn nicht anders angegeben) | Applikationsart | Applikationsintervall | Bemerkungen |
|---------------------|---|-----------------|-----------------------|--|
| Carprofen | 20-25 | s.c. | 12 h | (Ingrao et al. 2013; Cho et al. 2019a, 2019b; Kendall et al. 2022; McKenna et al. 2023; Alamaw et al. 2024; Glasenapp et al. 2024; Munk et al. 2024) |
| | 25 | p.o. TW. | kontinuierlich | |
| Flunixin – Meglumin | 5 | s.c. | 12 h | (Arras et al. 2007 ; Tubbs et al. 2011) |
| Meloxicam | 10 | s.c. | 12 h | Dauer und Analgesie kontrovers diskutiert (Chen & Gao 2016; Fikry et al. 2018; Cho et al. 2019a; Cho et al. 2019b) (Ingrao et al. 2013; Roughan et al. 2016b; Foley et al. 2019) |
| | 10-20 | p.o. | 12h | |
| Paracetamol | 200 | s.c. | 2-4 h | (Foley et al. 2019) |
| | 3,5 mg ml/TW | p.o. TW | kontinuierlich | geeignet z. B. Kindersirup, süßer Geschmack (Fleischmann et al. 2017) |
| Buprenorphin | 0,1 | s.c. | 4-8 h | präemptiv 20 - 30 min vor Beginn des Eingriffs; Intervall abhängig von Modell und Ausmaß der Schmerzen (Jirkof 2015; Rudeck et al. 2020a, 2020b) |
| | 1 | p.o.TW | kontinuierlich | In der Hellphase soll bei starken Schmerzen zusätzlich s.c. injiziert werden. Dosierung und Applikationsintervall wie oben. (Jirkof et al. 2019b) |

| | | | | |
|---|---|---|---|--|
| Tramadol | 0,1-1,0 mg/ml TW | <i>p.o.</i> TW | kontinuierlich | Dosierung im Trinkwasser abhängig vom Modell präemptiv bei invasiven Eingriffen subkutane Injektion oder Tramadol empfohlen (Evangelista-Vaz et al. 2018; Jirkof et al. 2019a; Tang et al. 2020) |
| Tramadol + Paracetamol | 25 | <i>s.c.</i> | ca. 2 h | 10 min. vor Beginn des Eingriffs (Tang et al. 2020) |
| | 1 mg/ml Tramadol + 3,5 mg/ml Paracetamol TW | <i>p.o.</i> TW | kontinuierlich | (Jirkof et al. 2018) |
| Bupivacain | 4 | Infiltrations-Anästhesie der Gewebe vor/nach einer Inzision Splash-Applikation direkt auf Wunde oder Schleimhaut | Wirkungseintritt nach ca. 15 min Wirkdauer ca. 4-8 h | Bupivacain sollte auf 0,25% verdünnt werden, um ein größeres und damit besser dosierbares Volumen zu erhalten (Munk et al. 2024) |
| Lidocain | 10 | Infiltrations-Anästhesie der Haut vor/nach einer Inzision Splash-Applikation direkt auf Wunde oder Schleimhaut | Wirkungseintritt nach ca. 5-10 min, Wirkdauer ca. 30 min | Lidocain sollte auf 0,5% verdünnt werden, um ein größeres und damit besser dosierbares Volumen zu erhalten |
| Kombinationen aus Lidocain und Bupivacain | 10 Lidocain + 2-4 Bupivacain | <i>s.c.</i> , Gewebe (Infiltration, Splash) | Wirkungseintritt nach ca. 5-10 min, Wirkdauer ca. 1 h | (Durst et al. 2021) |
| Ropivacain | 1-2 (max. 8) | <i>s.c.</i> , Gewebe (Infiltration, Splash) | Wirkungseintritt nach ca. 15 min, Wirkdauer ca. 4-8 h | |
| Metamizol | 1,25 mg/ml TW | <i>p.o.</i> TW | kontinuierlich | Cave: bitterer Geschmack bei manchen handelsüblichen Metamizol-Präparaten; ansüßen sinnvoll (Kumstel et al. 2020) |

7.2. Dosierungstabelle Ratte

| Substanz | Dosis (mg/kg) | Applikationsart | Applikationsintervall | Bemerkungen |
|----------------------|-----------------------|-----------------|-----------------------|--|
| Carprofen | 2-5 | s.c. | 12-24 h | Wirkung wird kontrovers diskutiert (Roughan & Flecknell 2004; Roughan et al. 2004; Zegre Cannon et al. 2011; Jäckel et al. 2024) |
| Flunixin - Meglumine | 1,0-2,5 | s.c. | 12 h | |
| Ibuprofen | 20 | p.o. | 12 h | max. 72 h (Satterwhite & Boudinot 1991) |
| | 0,2 mg/ml TW | p.o. TW | kontinuierlich | max. 72 h |
| Ketoprofen | 5 | s.c. | | (Flecknell et al. 1999) |
| Meloxicam | 1-2 | s.c., p.o. | 12 h | Die Dauer der Wirkung (bis 24 h) wird diskutiert |
| Paracetamol | 200-300 | p.o. | 4 h | (Ince et al. 2015; Foley et al. 2019) |
| | 2-4,5 mg/ml TW | p.o. TW | kontinuierlich | |
| Buprenorphin | 0,05 | s.c. | 4-6 h | (Clark et al. 1997; Schaap et al. 2012; Hestehave et al. 2017; Reifenrath et al. 2022; Nordén et al. 2023) |
| | 1 Tropfen (0,3 mg/mL) | p.o. | 4-6 h | (Thompson et al. 2004; Taylor et al. 2016) |
| | 0,5 | p.o. TW | kontinuierlich | 6-9 mg/l Trinkwasser |
| Butorphanol | 2 | s.c. | 4 h | |
| Fentanyl | 0,03 | i.v. | 2 h | (Ohtsuka et al. 2007; Laboureyras et al. 2022) |
| Morphin | 2,5-5,0 | s.c., i.m. | 4 h | (Schaap et al. 2012; Afsharimani et al. 2015; Thomas et al. 2016; Hestehave et al. 2019) |
| Pethidin | 15 | i.m. | | |
| Piritramid | 0,3 | s.c. | | (King et al. 2023) |

| | | | | |
|------------|------------|-------------------------------------|----------------|--|
| Tramadol | 10-20 | s.c. | kontinuierlich | (Jang et al. 2010; Zegre Cannon et al. 2011; Taylor et al. 2016; Mousa et al. 2023; Samal et al. 2023) |
| | 0,5 g/l TW | p.o. TW | | (Samal et al. 2023) |
| Bupivacain | 2 | s.c., Gewebe (Infiltration, Splash) | 4 h | |
| Lidocain | 10 | s.c., Gewebe (Infiltration, Splash) | 20-30 min | |
| Ropivacain | 2 | s.c., Gewebe (Infiltration, Splash) | | (Charlet et al. 2011; Shen et al. 2022) |
| Ketamin | 4 | i.p., i.m. | 30-60 min | (Nadeson et al. 2002) |
| Metamizol | 100-250 | s.c., p.o. | 6 h | (Ince et al. 2015; Foley et al. 2019; Zajaczkowska et al. 2020) |
| Grapiprant | 1-133 | p.o. | 4 h | (Murase et al. 2008; Nagahisa & Okumura 2017) |
| Gabapentin | 55 | p.o. | 4 h | (Vollmer et al. 1986; Radulovic et al. 1995) |
| | 100 | i.p. | 12h | (Ma et al. 2011) |

7.3. Dosierungstabelle Kaninchen

| Substanz | Dosis (mg/kg) | Applikationsart | Applikationsintervall | Bemerkungen |
|--------------|--------------------|-------------------------|--|--|
| Carprofen | 2-5 | <i>i.v., s.c., p.o.</i> | 24 h | Wirkung wird kontrovers diskutiert (Wenger 2012; Hedenqvist et al. 2016; Benato et al. 2019b; Serpieri et al. 2024) |
| Meloxicam | 1,0-1,5 | <i>s.c., p.o.</i> | 24 h | gute klinische Analgesie, wenige gastrointestinale (GI) Nebenwirkungen (Turner et al. 2006a; Turner et al. 2006b; Fredholm et al. 2013; Serpieri et al. 2024) |
| Buprenorphin | 0.01-0.03-0.05 | <i>i.m., s.c.</i> | 6 – 8 -12 h | Häufig GI-Stase und Anorexie (Coulter et al. 2011; Goldschlager et al. 2013; Benato et al. 2019a; Askar et al. 2020; Hsi et al. 2022; Ozawa et al. 2023) |
| Butorphanol | 0.4 | <i>i.m., s.c.</i> | 4 h | GI-Stasis (Flecknell & Liles 1990; Deflers et al. 2022) |
| Fentanyl | 1-10 µg/kg | <i>i.v.</i> | 2-4 h | |
| | Pflaster 3 µg/kg/h | transkutan | Applikation 24 h vor dem Eingriff, Wirkdauer bis 48 (72) h | Keine Enthaarungscreme verwenden (Foley et al. 2001; Mirschberger et al. 2020; Farkas et al. 2024) |
| Methadon | 0.4-1.0 | <i>i.v., i.m., s.c.</i> | 8 - 12 h | (Nobre 2022; Pujol et al. 2023) |
| Morphin | 0.5 | <i>i.m., s.c.</i> | 6 h | (Nobre 2022) |
| Tramadol | 10-20 | <i>p.o.</i> | 12 h | Plasma-Niveau und Wirkung wird kontrovers diskutiert (Souza et al. 2008; Udegbum et al. 2015) |
| | 5 | <i>i.v., s.c.</i> | | |

| Substanz | Dosis (mg/kg) | Applikationsart | Applikationsintervall | Bemerkungen |
|--|-------------------|---|-----------------------|--|
| Bupivacain | 0,5-2 | s.c., Gewebe (Infiltration, Splash) | 4-6 h | Lokale Infiltration, loko-regionale Analgesie, Infiltrationskatheter |
| Lidocain | 2-4 | s.c., Gewebe (Infiltration, Splash) | 2 h | |
| | DTI 100 µg/kg/min | <i>i.v.</i> | 48 h | |
| Prilocain + Lidocain (z. B. EMLA Creme®) | 1 mm dick | transkutan | 20 min vorher | (Keating et al. 2012) |
| Metamizol | 20-50 | langsam <i>i.v.</i> , <i>i.m.</i> , <i>s.c.</i> | 4 h | (Mueller 2018; Lupu et al. 2022) |
| Gabapentin | 25 | <i>p.o.</i> | 8-12 h | Ko-Analgetikum (Murase et al. 2008; Conway et al. 2023) |

7.4. Dosierungstabelle Primaten (*Macaca spp (M)* und *Callitrix jaccus (Cj)*)

| Substanz | Dosis (mg/kg) | Applikationsart | Applikationsintervall | Bemerkungen |
|---------------------|---|---|--|---|
| Carprofen | M: 2-4 | <i>p.o.</i> , <i>s.c.</i> , <i>i.m.</i> | 12 h | (DiVincenti 2013) |
| Flunixin - Meglumin | M: 1- 2 | <i>i.m.</i> | 12 h | |
| Ketoprofen | M: 2 | <i>i.m.</i> , <i>i.v.</i> , <i>s.c.</i> | 24 h | |
| Meloxicam | M: 0,1-0,2 | <i>p.o.</i> , <i>s.c.</i> , <i>i.v.</i> | 24 h | |
| Paracetamol | M: 6 10 | <i>p.o.</i> <i>i.v.</i> | 6 h | |
| Buprenorphin | M: 5-20 µg/kg Cj: 5-10 µg/kg | <i>s.c.</i> , <i>i.m.</i> , <i>i.v.</i> | 6 h | |
| Butorphanol | M: 0,05 Cj: 0,02 | <i>s.c.</i> | 4-6 h | Sedativum, kann respiratorische Depression auslösen |
| Fentanyl | M: 3-20 µg/kg | <i>i.v.</i> , <i>i.m.</i> | 60 min | Sedativum, kann respiratorische Depression auslösen |
| | DTI periop: 7-10 µg/kg/h <i>i.v.</i> | <i>i.v.</i> | nach Bedarf | |
| | Pflaster: 3 µg/kg/h | transkutan | Applikation mind. 12 h vor dem Eingriff; 48-72 h | Darauf achten, dass das Tier es nicht entfernt. |
| Morphin | M: 0,5-2 | <i>s.c.</i> , <i>i.m.</i> | 6 h | |
| Tramadol | M: 2-4 | <i>i.v.</i> , <i>p.o</i> | 12 h | |
| Bupivacain | bis 4 | <i>s.c.</i> , Gewebe (Infiltration, Splash) | 4 h | (Kelly et al. 2015) |
| Lidocain | bis 2 | <i>s.c.</i> , Gewebe (Infiltration, Splash) | 2 h | |

7.5. Dosierungstabelle Hund

| Substanz | Dosis (mg/kg) | Applikationsart | Applikationsintervall | Bemerkungen |
|--------------|---|--|---|---|
| Carprofen | 4 | <i>s.c., i.v., p.o.</i> | 24 h | Dosis kann bei oraler Applikation aufgeteilt verabreicht werden |
| Cimicoxib | 2 | <i>p.o.</i> | 24 h | Anwendung langfristig über Monate möglich |
| Meloxicam | Erste Dosis 0,2 weiterfolgende Dosen 0,1 | <i>s.c., p.o., auch i.v. möglich</i> | 24 h | |
| Robenacoxib | 1-2 | <i>s.c., p.o.</i> | 24 h | <i>s.c.</i> präemptiv 30min vor OP-Beginn oral mindestens 30min vor/nach Fütterung |
| Buprenorphin | 0,01-0,02 | <i>i.m., i.v.</i> | 3-6 h | verzögerter Wirkungseintritt (30min) |
| Butorphanol | 0,2-0,4 | <i>s.c., i.m., i.v., p.o.</i> | 1-2 h | antitussive Wirkung |
| Fentanyl | Bolus: 5-10 µg/kg | <i>i.v.</i> | 20-40min (abhängig von der Dosis) | aufgrund der kurzen Wirkung gut als Dauertropf |
| | DTI periop: 12-24 µg/kg/h DTI postop: 6-10 µg/kg/h | <i>i.v.</i> | | |
| | Pflaster 3 µg/kg/h | transkutan | Applikation mind. 12 h vor dem Eingriff, Wirkdauer bis 72 h | kein Hautdepot; neue Pflaster 12 h im Voraus applizieren |
| Methadon | 0,5 bis 1,0 | <i>s.c., i.m., i.v.</i> | 3-4 h | Wirkungseintritt <i>s.c.</i> 60 min, <i>i.m.</i> 15 min, <i>i.v.</i> 10 min nach Applikation |
| Morphin | 0,1-0,5, bis 1,0 | <i>s.c., i.m., i.v.</i> | 3-4 h | <i>i.v.</i> Gabe langsam, da Histaminausschüttung |
| Tramadol | 2-4 | <i>i.v., p.o.</i> | 6-8 h | <i>i.v.</i> langsam applizieren Höchstosis 16mg/kg/24h Wirkung und Wirkdauer werden kontrovers diskutiert |
| Bupivacain | bis 2 pro 24 h | <i>s.c., Gewebe (Infiltration, Splash)</i> | 4-6 h | nicht <i>i.v.</i> verabreichen |

| | | | | |
|------------|--|---|-------------|--|
| Lidocain | max. 8 | <i>s.c., i.m., i.v.</i> Gewebe | 30-120 min | |
| Ropivacain | bis 5 pro 24 h | <i>s.c.</i> , Gewebe (Infiltration, Splash) | 4-6 h | epidural/spinal geringere motorische Blockade |
| Ketamin | Bolus: 5-15 <i>i.m.</i> 2,5-5,0 <i>i.v.</i> | <i>i.m., i.v.</i> | 20-40 min | keine Anwendung als Monoanästhetikum, nur in Kombination mit z. B. Sedativum |
| | DTI periop: 10-30 µg/kg/min DTI postop: 2-5 µg/kg/min | <i>i.v.</i> | nach Bedarf | |
| Metamizol | 20-50 | <i>i.m., i.v.</i> | 8 h | |
| Grapiprant | 2 | <i>p.o.</i> | 24 h | chronische und/oder neuropathische Schmerzen auf nüchternen Magen verabreichen |
| Gabapentin | 1,25-15 | <i>p.o.</i> | 8-12 h | Chronische und/oder neuropathische Schmerzen |
| Amantadin | 1,25-5 | <i>p.o.</i> | 24 h | Chronische und/oder neuropathische Schmerzen |

7.6. Dosierungstabelle Schwein

| Substanz | Dosis (mg/kg) | Applikationsart | Applikationsintervall | Bemerkungen |
|--------------------|------------------------------|-------------------------|---|--|
| Acetylsalicylsäure | 30-50 | <i>p.o.</i> | 12-24 h | Mindestkörpergewicht 11 kg |
| Carprofen | 2-4 | <i>p.o., i.v.</i> | 12-24 h | |
| Flunixin-Meglumin | 2-2,2 | <i>i.m.</i> | 12-24 h | einmalige Gabe empfohlen, 2. Gabe möglich |
| Ketoprofen | 3 | <i>i.m.</i> | 12-24 h | einmalige Gabe präemptiv bis 30min vor OP verabreichen |
| Meloxicam | 0,4 | <i>i.m.</i> | 24 h | einmalige Gabe empfohlen, 2. Gabe möglich |
| Phenylbutazon | 10 | <i>p.o.</i> | 12 h | |
| Buprenorphin | 0,005-0,1 | <i>s.c., i.m., i.v.</i> | 6-8 h | |
| Butorphanol | 0,1-0,5 | <i>i.m., i.v.</i> | 2-4 h | |
| Fentanyl | 5 µg/kg | <i>i.v.</i> | 20-30 min | intraoperativ in Kombination mit Anästhetika; Dosis muss je nach Substanz-Kombination angepasst werden |
| | DTI periop: 10-30 µg/kg/h | <i>i.v.</i> | Dauertropf | |
| | DTI postop: 3-10 µg/kg/h | <i>i.v.</i> | Dauertropf | |
| | Pflaster 50, 75, 100 µg/kg/h | transkutan | Applikation mind. 12 h vor dem Eingriff, Wirkdauer bis 72 h | |
| Methadon | 0,3 | <i>i.v., i.m.</i> | 4 h | |
| Morphin | 0,2 | <i>i.v., i.m.</i> | 4 h | <i>i.v.</i> langsam applizieren |
| Pethidin | 2 | <i>i.m., i.v.</i> | 2 h | |
| Piritramid | 0,1-0,5 | <i>s.c., i.v.</i> | 2-3 h | |
| Sufentanyl | Bolus 5 µg/kg | <i>i.v.</i> | 5-10 min | intraoperativ in Kombination mit Anästhetika |
| | DTI periop: 5-10 µg/kg/h | <i>i.v.</i> | | Dosis muss je nach Substanz-Kombination angepasst werden |

| Substanz | Dosis (mg/kg) | Applikationsart | Applikationsintervall | Bemerkungen |
|------------|-------------------------|---|-----------------------|--|
| Tramadol | 5 | <i>p.o.</i> | 6-8 h | Wirkung und Wirkdauer werden kontrovers diskutiert |
| Bupivacain | 1-2 | <i>s.c.</i> , Gewebe (Infiltration, Splash) | 4-6 h | nicht <i>i.v.</i> applizieren |
| Lidocain | 2-4 | <i>s.c.</i> , Gewebe (Infiltration, Splash) | 30-60 min | |
| Ropivacain | 1-2 | <i>s.c.</i> , Gewebe (Infiltration, Splash) | 4-6 h | |
| Ketamin | Bolus 10-20 | <i>i.m.</i> | 20-40 min | nur in Kombination mit Sedativa, Injektions- oder Inhalationsanästhetika Dosis muss je nach Substanz-Kombination angepasst werden |
| | DTI möglich 0,6 mg/kg/h | <i>i.v.</i> | nach Bedarf | |
| Metamizol | 15-50 | <i>i.v.</i> , <i>i.m.</i> | 8 h | <i>i.v.</i> langsam applizieren |

7.7. Dosierungstabelle Katze

| Substanz | Dosis (mg/kg) | Applikationsart | Applikationsintervall | Bemerkungen |
|--------------|--|---|---|---|
| Carprofen | 4 | <i>s.c., i.v., p.o.</i> | einmalig | enge therapeutische Breite |
| Meloxicam | 0,3 0,05 | <i>s.c.</i> <i>p.o.</i> | einmalig 24 h | |
| Robenacoxib | 2 1-2,4 | <i>s.c.</i> <i>p.o.</i> | 24 h | maximale Gabe 2 Tage maximal 6 Tage |
| Buprenorphin | 0,01-0,02 | <i>i.m., i.v.,</i> | 1-2 h | verzögerter Wirkungseintritt (30min) |
| Butorphanol | präoperativ: 0,4 postoperativ: 0,4 0,1 | <i>s.c., i.m.</i> <i>s.c., i.m.</i> <i>i.v.</i> | 1-2 h | verzögerter Wirkungseintritt (bis 30min) 15 min vor Aufwachen verabreichen |
| Fentanyl | Bolus: 1-5 µg/kg | <i>i.v.</i> | ca. 30 min | |
| | DTI periop: 6-10 µg/kg/h DTI postop: 2-15 µg/kg/h | <i>i.v.</i> | nach Bedarf | |
| | Pflaster 3 µg/kg/h | transkutan | Applikation mind. 12 h vor dem Eingriff, Wirkdauer bis 72 h | Hautdepot; neues Pflaster nicht im Voraus applizieren! |
| Methadon | 0,3-0,6 | <i>i.m.</i> | 3-4 h | verzögerter Wirkungseintritt (15min) |
| Morphin | 0,1-0,4, bis 0,8 | <i>s.c., i.m., i.v.</i> | 3-4 h | |
| Tramadol | 1-4 (<i>i.v.</i> 2) | <i>i.v., p.o.</i> | 8 h | |
| Bupivacain | bis 2 pro 24 h | <i>s.c.</i> , Gewebe | 4-6 h | nicht <i>i.v.</i> verabreichen |
| Lidocain | max. 2-4 / Tag | <i>s.c., i.m.</i> , peri-neural oder Schleimhaut | 60-90 min | |
| Ropivacain | bis 2 pro 24 h | <i>s.c.</i> , Gewebe | 4-6 h | epidural/spinal geringere motorische Blockade |

| Substanz | Dosis (mg/kg) | Applikations- art | Applikations- intervall | Bemerkungen |
|-----------------|--|------------------------------|------------------------------------|---|
| Ketamin | Bolus: 1-6 | <i>s.c., i.m., i.v.</i> | 20-40 min | dissoziative Wirkung deutlich länger |
| | DTI periop: 10-30 µg/kg/min DTI postop: 2-5 µg/kg/min | <i>i.v.</i> | nach Bedarf | |
| Metamizol | 20-50 | <i>s.c., i.m., p.o.</i> | 6 h | kann bei wachen Katzen bei oraler Gabe zu starker Salivation führen |
| Gabapentin | 5-15 | <i>p.o.</i> | 8-12 h | chronische und/oder neuropathische Schmerzen |

7.8. Dosierungstabelle Meerschweinchen (MS), Chinchilla (CHI)

| Substanz | Dosis (mg/kg) | Applikationsart | Applikationsintervall | Bemerkungen |
|--------------------|--|--|-----------------------|--|
| Acetylsalicylsäure | MS: 50 - 100 | <i>p.o.</i> | einmalig | hohe Dosis ist ototoxisch (Neiger-Aeschbacher 2002a) |
| Carprofen | 4 | <i>s.c.</i> | 12-24 h | (Neiger-Aeschbacher 2002a; Neiger-Aeschbacher 2002b; Oliver et al. 2017) |
| Flunixin-Meglumin | MS: 3-5 CHI: 1-3 Chinchilla | <i>s.c.</i> | 12-24 h | (Fehr et al. 2014) |
| Meloxicam | 0,2 initial, dann 0,1 Dosissteigerung bis 0,6 möglich | <i>p.o.</i> | 24 h | |
| Paracetamol | MS: 60-120 | <i>p.o., i.p.</i> | 24 h | 2018 für MS zugelassen in Deutschland |
| | 1-2 mg/ml TW | <i>p.o. TW</i> | kontinuierlich | |
| Buprenorphin | MS:0.2 CHI:0,05-0,1 | <i>i.v., t.m.</i> <i>s.c., i.p.</i> | 7 h 4h (wenn t.m.) | (Smith et al. 2016; Mueller 2018; Sadar et al. 2018) |
| Butorphanol | MS: 0,5-1 | <i>s.c.</i> | 4-6 h | |
| Metamizol | 80 | <i>s.c., p.o.</i> | alle 4-6 h | (Mueller 2018) |

7.9. Dosierungstabelle Frettchen

| Substanz | Dosis (mg/kg) | Applikationsart | Applikationsintervall | Bemerkungen |
|--------------|---|--|-----------------------|---|
| Carprofen | 4 | <i>s.c.</i> , <i>i.v.</i> , <i>p.o.</i> | 24 h | Dosis kann auch aufgeteilt und 2x täglich verabreicht werden |
| Meloxicam | 0,2 | <i>s.c.</i> , <i>p.o.</i> | 24 h | |
| Buprenorphin | 0,04-0,05 | <i>i.m.</i> , <i>i.v.</i> t.m. | 4-6 h | (Katzenbach et al. 2018; Petritz & de Matos 2023) |
| Butorphanol | 0,1-0,4 | <i>s.c.</i> , <i>i.m.</i> , <i>i.v.</i> | 2 - 4 h | |
| Fentanyl | Bolus: 1-5 µg/kg | <i>i.v.</i> | ca. 30 min | (van Oostrom et al. 2011) |
| | DTI: 6-10 µg/kg/h | <i>i.v.</i> | nach Bedarf | Aufgrund der kurzen Wirkung gut als DTI |
| Methadon | 0,1-0,5 | <i>s.c.</i> , <i>i.m.</i> | 2-4 h | (Shin et al. 2024) |
| Morphin | 0,1-0,6 | <i>s.c.</i> , <i>i.m.</i> | 3-4 h | |
| Bupivacain | max. 2 / Tag | <i>s.c.</i> , <i>i.m.</i> , Gewebe | 4-6 h | nicht <i>i.v.</i> verabreichen |
| Lidocain | max. 4-6 / Tag | <i>s.c.</i> , <i>i.m.</i> , <i>i.v.</i> , Gewebe | 30-120 | |
| Ketamin | Bolus: 2-10, bis 20 DTI periop: 10-30 µg/kg/min DTI postop: 2-5 µg/kg/min | <i>s.c.</i> , <i>i.v.</i> | 20-40 min | Wirkdauer dosisabhängig, <i>i.m.</i> Injektion vermeiden bei kleinen Tieren |
| Metamizol | 20-50 | <i>s.c.</i> , <i>i.m.</i> , <i>p.o.</i> | 4-6 h | |

7.10. Dosierungstabelle Schaf und Ziege

| Substanz | Dosis (mg/kg) | Applikationsart | Applikationsintervall | Bemerkungen |
|--------------------|-----------------------------|--------------------------------|-----------------------|--|
| Acetylsalicylsäure | 50-100 | <i>p.o.</i> | 6-12 h | |
| Carprofen | 4 | <i>s.c., i.v.</i> | 24 h | |
| Flunixin-Meglumin | 2,2 | <i>i.v., i.m.</i> | 12-24 h | maximal 5 Tage |
| Ketoprofen | 3 | <i>i.m., i.v.</i> | 24 h | maximal 3 Tage |
| Meloxicam | 0,5 | <i>s.c., i.v., i.m., p.o.</i> | 24 h | maximal 3 Tage |
| Phenylbutazon | 10-20 initial, dann 2,5-5 | <i>p.o.</i> | 24 h | |
| Tolfenaminsäure | 2 | <i>i.m.</i> | 24 h | |
| Buprenorphin | 1-10 µg/kg | <i>s.c., i.m., i.v.</i> | 4-6 h | |
| Butorphanol | 0,05-0,2 | <i>s.c., i.m., i.v.</i> | 2-3 h | mit Benzodiazepin als Prämedikation |
| Methadon | 0,2-0,5 | <i>i.m., i.v.</i> | 2-4 h | |
| Fentanyl | Bolus 5 µg/kg | <i>i.v.</i> | 20-30 min | intraoperativ in Kombination mit Anästhetika |
| | DTI 10-20 µg/kg/h | <i>i.v.</i> | Dauertropf | Dosis muss je nach Substanz-Kombination angepasst werden |
| Morphin | 0,2-0,5 | <i>i.m., i.v.</i> | 2-4 h | <i>i.v.</i> Applikation langsam |
| Pethidin | 2 | <i>i.m., i.v.</i> | 2 h | |
| Bupivacain | 1-2 | <i>s.c., Gewebe</i> | 4-6 h | |
| Lidocain | 2-4 | <i>s.c., i.m., i.v. Gewebe</i> | 30-60 min | |
| Ketamin | 2-5 bis 10 | <i>i.m., i.v.</i> | 20-40 min | als adjuvante Therapie |
| | DTI periop: 0,3-0,6 mg/kg/h | <i>i.v.</i> | DTI | Dosis muss je nach Substanz-Kombination angepasst werden |
| Metamizol | 20-50 | <i>i.m., p.o., i.v.</i> | 4-6 h | |

7.11. Dosierungstabelle Hamster

| Substanz | Dosis (mg/kg) | Applikationsart | Applikationsintervall | Bemerkungen |
|--------------------|---------------|-------------------|-----------------------|----------------------------|
| Acetylsalicylsäure | 240 | <i>p.o.</i> | 24 h | (Neiger-Aeschbacher 2002a) |
| Carprofen | 5 | <i>s.c.</i> | 24 h | |
| Meloxicam | 0,5 | <i>p.o.</i> | 24 h | (Emmerich & Hein 2018) |
| Flunixin-Meglumin | 2,5 | <i>s.c.</i> | 24 h | (Emmerich & Hein 2018) |
| Paracetamol | 200 | <i>p.o., i.p.</i> | 24 h | (Neiger-Aeschbacher 2002a) |
| | 1-2 mg/ml TW | <i>p.o. TW</i> | kontinuierlich | |
| Buprenorphin | 0,05-0,1 | <i>s.c., i.p.</i> | 6-8 h | |
| Butorphanol | 1-2 | <i>s.c.</i> | 4-6 h | |

8. Empfehlungen für Analgesieverfahren

Die Angaben zum Ausmaß der Schmerzen und Vorschläge zur Dauer der Therapie beruhen auf dem allgemeinen Kenntnisstand und den Erfahrungen von Spezialisten. Aktuelle Erkenntnisse aus der wissenschaftlichen Literatur (Stand 2025) wurden einbezogen, soweit diesbezügliche Publikationen vorliegen.

Die Empfehlungen beziehen sich auf die Bedingungen bei bekannten, etablierten Tiermodellen bei optimalem Versuchsverlauf. Der Schwerpunkt liegt hierbei auf der postoperativen Analgesie. Es wird nur in ausgewählten Sonderfällen auf intraoperative Analgesieverfahren eingegangen. Grundsätzlich sollte eine gute intraoperative Analgesie multimodal und mechanistisch ausgewogen gestaltet sein. Dieses Ziel wird durch den kombinierten Einsatz von Opiaten, Ketamin, Lokalanästhetika und entsprechender Adjuvantien, wie beispielsweise $\alpha 2$ -Agonisten, verfolgt.

Die Modelle, Eingriffe und experimentellen Umstände unterliegen häufig Modifikationen, Verfeinerungen und vielen anderen Einflüssen (z. B. genetische Modifikation, Erfahrungswerte des Experimentators, experimentelle Therapie, mehrfache Eingriffe), die den zu erwartenden Verlauf und das Ausmaß von Schmerzen und Belastung verändern können. Dies muss bei der Etablierung der Schmerzbehandlungsprotokolle und bei den Kriterien für den Versuchsabbruch (*humane endpoints*) bedacht werden. Klinische Symptome sind in der Überwachung zu berücksichtigen, und basierend auf den spezifischen Versuchsbedingungen sind dementsprechende Maßnahmen vorzusehen (z. B. *rescue analgesia*; Verkürzen der Schmerzbehandlung, Verlängern der Schmerzbehandlung, Schmerzbehandlung ausschleichen, Versuchsabbruch).

Tumormodelle werden aufgrund der Vielfalt der Modelle hier nicht umfänglich berücksichtigt. Jedes Tumormodell muss individuell begutachtet werden und die Dauer und Art der Therapie entsprechend angepasst werden. Maßgebend für den Tierschutz sind bei diesen Modellen die Abbruchkriterien.

8.1. Kopf

Gesichtsschädel

| Gewebe / Organ | Zugang | Beispiele | Ausmaß der Schmerzen | Dauer der Therapie | Häufige Tierart(en) | Vorschläge zur Therapie |
|-------------------------------|------------|--|---|---|--------------------------|---|
| Maulhöhle | meist oral | Stomatitis, Gingivitis Eingriffe am Zahnapparat Kieferknochen: Implantate, Teilresektionen, Tumormodelle auf dem Zungengrund wachsende Tumoren; | Hund leicht, Katze mäßig-stark leicht, Pulpitis mäßig bei ausreichender Stabilität leicht, bei Instabilität und bei Verletzungen des <i>N. alveolaris</i> mäßig-stark Leiden und Schäden durch eingeschränkte Nahrungsaufnahme | 3-5 Tage periop.; nach Bedarf länger, wenn klinische Symptome | Hund Schwein Nager | LA während des Eingriffes Antiphlogistika (steroidal und nichtsteroidal), Paracetamol Bei Irritationen der Gehirnnerven oft zusätzlich Opioide erforderlich |
| Kiefergelenk | Diverse | Implantate, Resektionen Zahnextraktionen | abhängig von der Kaubelastung myofasiales Syndrom der Kau-muskulatur Symptomatik mit Konvergenz zu anderen Strukturen im Versorgungsgebiet des <i>N. trigeminus</i> mäßig-stark Leiden und Schäden durch eingeschränkte Nahrungsaufnahme | 3-5 Tage | Schwein Hund Nager | LA während des Eingriffes NSAIDs Evtl. für Muskelentspannung sorgen Nur gelegentlich zusätzlich Opioide erforderlich |
| Nasennebenhöhlen, Stirnhöhlen | | Tumorinduktion, -bildung | kopfschmerzähnlich leicht bis mittelgradig | nach Bedarf, wenn klinische Symptome | Maus Ratte | LA während des Eingriffes Metamizol, Paracetamol bis zu Opoiden |

| Gewebe / Organ | Zugang | Beispiele | Ausmaß der Schmerzen | Dauer der Therapie | Häufige Tierart(en) | Vorschläge zur Therapie |
|--|--------|---------------------------|---|--------------------|---------------------|--|
| Innen-, Mittelohr äußerer Gehörgang | | Bullaosteotomie | sehr schmerzempfindliche Strukturen (<i>N. facialis</i> , <i>N. trigeminus</i>); starke Schmerzen | 3-5 Tage | alle | Multimodal: NSAIDs mit Opioiden, LA, Metamizol, Paracetamol |
| Auge, Augenhöhle | | ophthalmologische Modelle | Irritationen der Kornea oder des <i>N. opticus</i> sehr schmerzhaft | 3-5 Tage | alle | LA ggf. während des Eingriffs Antiphlogistika (steroidal oder nichtsteroidal), Opioide evtl. Lidverschluss (z. B. Lidlappen) |
| Horn | | z. B. Enthornung | gut innerviert | 1-3 Tage | Wiederkäuer | Langwirksame regionale Anästhesie, NSAIDs |

Nervensystem

Neurokranium

| Gewebe / Organ | Zugang | Beispiele | Ausmaß der Schmerzen | Dauer der Therapie | Häufige Tierart(en) | Vorschläge zur Therapie |
|-----------------------|---|--|---|--|--|--|
| Neurokranium | Trepanation mit substanziellem Trauma durch große Bohrlöcher oder Knochendefekte, z. B. ≥ 3 mm bei Maus, Ratte: Ausdünnen des Schädelsknochens | stereotaktische Operationen (<i>head mount</i>) Linsenimplantation (<i>cranial window</i>) Implantation von Sonden, Elektroden, Kanülen o.ä. Dauerkatheter, Kabel oder Mini-Pumpen, die zum Gehirn führen (<i>tethering</i> oder subkutan) | schmerzhaft bei Zugang und Irritationen post-op. (Instabilität von Implantaten, Infektionen) Periost und Meningen sind sehr schmerzempfindlich | 2-5 Tage | alle (nicht-humane Primaten) | LA ggf. während des Eingriffs kombiniert mit Opioiden und NSAIDs |
| | minimale Trepanation, Hautschnitt max. 1 cm | Inokulationen von Zellen, Vektoren, infektiösen oder sonstigen Substanzen in niedrigen Volumen | direkt post-op. mäßig, nach einigen Stunden leicht | 1-2 Tage | Maus Ratte | LA ggf. während des Eingriffs in Kombination mit NSAIDs (z. B. Carprofen) Opioide bei Bedarf |
| | | Tumorimplantation | bei Erhöhung des intrakraniellen Drucks schmerzhaft (Tumorwachstum, Ödem) Ausstrahlung in Gesicht- und Halsregion | bei bestehenden Raumforderungen Dauertherapie | | LA in Kombination mit NSAIDs oder Opioiden evtl. Ödem therapieren (Mannit-Infusion) |
| | | | epileptiforme Anfälle können das Leiden erhöhen! | Abbruchkriterien! | Evtl. zusätzlich: Antikonvulsiva, Sedativa | |
| <i>Kainate</i> Modell | | epileptiforme Anfälle | 24 h | Maus | evtl. zusätzlich: Antikonvulsiva, Sedativa (Midazolam, Diazepam) | |

| Gewebe / Organ | Zugang | Beispiele | Ausmaß der Schmerzen | Dauer der Therapie | Häufige Tierart(en) | Vorschläge zur Therapie |
|----------------|--------|--|---|--------------------|---------------------|---|
| | | Schädel-Hirn Trauma globales Hirntrauma | bei Erhöhung des intrakraniellen Drucks schmerzhaft | 2-3 Tage | Maus Ratte | Opioide, evtl. zusätzlich Antiphlogistika Evtl. Ödem therapieren (Mannit-Infusion) |
| | | Meningitis | starke Schmerzen | | Maus | Paracetamol ggf. in Kombination mit Opioiden, bevorzugt Buprenorphin |
| | | <i>stroke</i> (z. B. MCAO) | Wundschmerzen durch chirurgischen Eingriff Schmerzen durch <i>stroke</i> entsprechend Modell | 1-3 Tage | Maus Ratte | LA ggf. während des Eingriffs in Kombination mit Opioiden oder NSAID, ggf. Paracetamol |

Peripheres Nervensystem

| Gewebe / Organ | Zugang | Beispiele | Ausmaß der Schmerzen | Dauer der Therapie | Häufige Tierart(en) | Vorschläge zur Therapie |
|----------------|--------|--|---|----------------------------|----------------------|----------------------------------|
| | | Neuropathischer Schmerz 1. <i>Sciatic nerve lesion</i> | Wundschmerzen entsprechend chirurg. Eingriff mechanische Allodynie (erhöhte Berührungsempfindlichkeit) | Wundschmerzen für 1-2 Tage | Maus Ratte | Wundschmerzen: Opioid oder NSAID |
| | | 2. <i>Nerve spared models</i> (Läsion des <i>N. peroneus</i> und des <i>N. tibialis</i>) (<i>N. surae</i> bleibt verschont) | Wundschmerzen entsprechend chirurg. Eingriff erhöhte Berührungsempfindlichkeit im lateralen Hautareal der Pfote, das vom <i>N. surae</i> innerviert wird | Wundschmerzen für 1-2 Tage | Maus Ratte | Wundschmerzen: Opioid oder NSAID |
| | | 3. Rückenmarksverletzung | Wundschmerzen entsprechend chirurg. Eingriff bei über 60% aller Patienten mit Rückenmarksverletzungen kommen neuropathische Schmerzen vor | Wundschmerzen für 1-2 Tage | Maus Ratte NHP | Wundschmerzen: Opioid oder NSAID |
| | | Experimentelle autoimmune Enzephalomyelitis (EAE) | ZNS und PNS sind betroffen in der chronischen Phase zeigt sich eine thermale Hyperalgesie und/oder mechanische Allodynie, je nach verwendetem Mausmodell | | Maus | Pregabalin (Wang et al. 2017) |

Wirbelsäule

| Gewebe / Organ | Zugang | Beispiele | Ausmaß der Schmerzen | Dauer der Therapie | Häufige Tierart(en) | Vorschläge zur Therapie |
|---|--|---|--|--------------------|---------------------|---|
| Nervenwurzel auch Bandscheibe | dorso-lateral, dorsal, ventral ventral laparoskopisch, thorakoskopisch | experimentelle Radikulitis, Stenose Operationen und experimentelle Entzündungen oder Degeneration der Bandscheibe Irritationen bei allen Wirbelsäulen- operationen möglich | radikulärer Schmerz: häufig distal ausstrahlend, Sensibilitätsstörungen Schmerz meist stechenden, ziehenden Charakters, meist auch Schmerzäußerung HWS: durch Projektion Schmerzen im Kopf-/Nacken- und Schulterbereich (Kerr, 1961) autonome Fehlregulationen möglich Symptom Dysfunktion Schmerz mäßig-stark | 2-3 Tage | alle | LA ggf. während des Eingriffs, Antiphlogistika (steroidal oder nichtsteroidal) und Opioide Muskelrelaxantien z. B. Benzodiazepin, α 2- Agonisten evtl. Ödem therapieren |
| kleine Wirbelgelenke Deckplatten der Wirbelkörper auch Bandscheibe | dorsal, dorso-lateral dorso-lateral ventral | Implantate, Versteifungen Eingriffe an der Bandscheibe oder Rückenmark Laminektomie | nichttradikulärer Schmerz: dumpf, tiefsitzend, schlecht lokalisierbar Spasmus der tiefen paravertebralen Muskulatur (Bogduk, 1983) mäßig-stark | 3-5 Tage | alle | LA ggf. während des Eingriffs NSAIDs nur gelegentlich zusätzlich Opioide erforderlich |

8.2. Bewegungsapparat

Extremitäten

| Gewebe / Organ | Zugang | Beispiele | Ausmaß der Schmerzen | Dauer der Therapie | Häufige Tierart(en) | Vorschläge zur Therapie |
|-----------------|---------|---|---|---|---------------------|---|
| Knochen | diverse | Frakturmodelle | stabil: leicht bis mäßig instabil: stark | 2-3 Tage Dauertherapie oder <i>non-recovery</i> | alle | LA ggf. während des Eingriffs, Tramadol, andere Opiode (Buprenorphin) |
| Knochenmark | | Injektion KM-Punktion | | 2 Tage | Nager Großtiere | LA, NSAIDs |
| Muskel, Faszie | diverse | Zugang zum Skelettsystem, Arthrotomien, Traumamodelle | myofaszialer Schmerz: Dysfunktion und lokale Schmerzhaftigkeit sowie entfernt ausgestrahlter Schmerz autonome Fehlregulation möglich mäßig-stark | 3-5 Tage | alle | NSAIDs, Metamizol nur gelegentlich zusätzlich Opiode erforderlich antiphlogistische Therapie oft nicht mit Versuchsmodell vereinbar, dadurch besondere Belastung |
| Gelenk | diverse | Orthopädische Modelle Knorpelregeneration | häufig myogene und arthrogene Schmerzen mäßig | 3-5 Tage | alle | LA, NSAIDs, Opiode |
| Transplantation | | (Hinter)-Extremitäten | starke Schmerzen neuropathische Schmerzen | bis 5 Tage | Ratte | LA: Nerven Splash, NSAIDs und Opiode, Ketamin (besonders präemptiv) Gabapentin oder Pregabalin Perphenazin für 3-5 Tage |

| Gewebe / Organ | Zugang | Beispiele | Ausmaß der Schmerzen | Dauer der Therapie | Häufige Tierart(en) | Vorschläge zur Therapie |
|----------------|--------|-----------|--|--------------------|---------------------|---|
| Tumormodelle | | | <p>Tumorstadium:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Knochen- und Weichteil-infiltration ○ Kompression u. Infiltration von Nerven, Blut- und Lymphgefäßen ○ Ödem mit Durchblutungsstörungen ○ Tumornekrosen der Haut, Ulzeration und Sekundärinfektion <p>Therapiebedingt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Bestrahlung: Fibrose, Neuropathie, Strahlen-osteomyelitis ○ Chemotherapie: Entzündungen, Neuropathien, Knochen- und Periost-Schmerz, Weichteilschmerz, radikulärer Schmerz, Funktionsausfälle und Reizungen | Langzeittherapie | Maus, Ratte | Steroidale oder nichtsteroidale Antiphlogistika, in späteren Stadien zusätzlich Opiode erforderlich |

8.3. Respirationstrakt

Trachea

| Gewebe / Organ | Zugang | Beispiele | Ausmaß der Schmerzen | Dauer der Therapie | Häufige Tierart(en) | Vorschläge zur Therapie |
|----------------|--------|-------------------|----------------------|--------------------|---------------------|-------------------------|
| Trachea | | Stentimplantation | 12-24 h | 1 bis 2 Tage | | LA und NSAIDs |

Lunge

| Gewebe / Organ | Zugang | Beispiele | Ausmaß der Schmerzen | Dauer der Therapie | Häufige Tierart(en) | Vorschläge zur Therapie |
|---|---|-----------|--|---|----------------------------------|---|
| Teilresektion | Thorakotomie Thorakale Fensterung | | stark (Thorakotomie) | 3-8 Tage | alle | LA (z. B. interkostal) + Opioid + evtl. NSAIDs und/oder evtl. Metamizol |
| Transplantation Allo- transplantation | Thorakotomie | | stark (Thorakotomie) bei Transplantatversagen | 3-8 Tage länger ent- sprechend Symptomatik | Maus Ratte Schwein Hund | LA (z. B. interkostal) + Opioid + evtl. NSAIDs und/oder evtl. Metamizol |
| Beatmung | | | keine | | alle | i.d.R. nur möglich am narkotisierten oder stark sedierten Tier (Analgo- sedierung: Opioid/NSAIDs) |
| Pneumonie | | | keine | | alle | |
| Pneumonie/ Pleuritis | | | sehr schmerzhaft | gesamte Versuchsdauer | Kaninchen | NSAIDs, Antipyretika |

8.4. Herz-Kreislaufsystem

Eingriffe am Herzen

| Modell | Zugang | Beispiele | Ausmaß der Schmerzen | Dauer der Therapie | Häufige Tierart(en) | Vorschläge zur Therapie |
|--|---|--|---|--|--|---|
| Eingriffe am Herzen mit Eröffnen des Thorax (chronische <i>open-chest</i> Modelle) | Laterale Thorakotomie, interkostaler Zugang | <p>Infarkterzeugung durch vollständigen oder unvollständigen Verschluss von Koronargefäßen (z. B. Ligatur, Ameroid-Konstriktoren)</p> <p>Stenose der großen Gefäße (z. B. <i>A. pulmonalis</i>, Aorta)</p> <p>Erprobung von chirurgischen Techniken, Geräten, Materialien, Substanzen oder Implantaten (z. B. Operationsroboter, Lasertechnik, Herzklappenersatz)</p> <p>Operation zur chronischen Instrumentierung für Messungen von Herzfunktionen (z. B. Telemetrie-Sender, Dauerkatheter)</p> <p>Gentherapie-Experimente</p> | <p>starke Schmerzen für 1-2 Tage</p> <p>mäßige Schmerzen bis zu 5 Tage nach dem Eingriff</p> <p>Analgesie unverzichtbar</p> <p>zusätzliche Schmerzen variabel/abhängig vom Modell</p> <p>Schmerzbeurteilung und -behandlung je nach klinischem Befund</p> | bis 3-5 Tage, abhängig vom klinischen Befund | Schwein Kalb Schaf Hund Kaninchen Ratte Maus | intra- und postoperative Leitungsanästhesie (entsprechend Spezies) der <i>Nn. Interkostales</i> , Opiode, NSAIDs, Antipyretika, Adjuvantien |

| Modell | Zugang | Beispiele | Ausmaß der Schmerzen | Dauer der Therapie | Häufige Tierart(en) | Vorschläge zur Therapie |
|--------|-------------|---|--|--|---|--|
| | Sternotomie | <p>Infarkterzeugung durch vollständigen oder unvollständigen Verschluss von Koronargefäßen (z. B. Ligatur, Ameroid-Konstriktoren)</p> <p>Stenose der großen Gefäße (z. B. <i>A. pulmonalis</i>, Aorta)</p> <p>Erprobung von chirurgischen Techniken, Geräten, Materialien, Substanzen oder Implantaten (z. B. Operations-Roboter, Lasertechnik, Herzklappenersatz)</p> <p>Operation zur chronischen Instrumentierung für Messungen von Herzfunktionen (z. B. Telemetrie-Sender, Dauerkatheter)</p> <p>Gentherapie Experimente</p> | <p>starke Schmerzen für 2-4 Tage, anschließend längerdauernde mäßige Schmerzen</p> <p>Analgesie unverzichtbar</p> <p>Bei chronischen Experimenten wird von der Sternotomie, aufgrund der Invasivität des Eingriffs abgeraten.</p> <p>zusätzlich variable modellabhängige Schmerzen</p> <p>Schmerzbeurteilung und -behandlung je nach klinischem Befund</p> | bis zum Abklingen von Schmerzsymptomen mindestens 5-7 Tage | Schwein Schaf Hund Ratte Maus | intra- und post-operative Leitungsanästhesie (entsprechend Spezies) der <i>Nn. interkostales</i> , Opiode, NSAIDs, Antipyretika, Adjuvantien |

| Modell | Zugang | Beispiele | Ausmaß der Schmerzen | Dauer der Therapie | Häufige Tierart(en) | Vorschläge zur Therapie |
|--|---|--|--|--------------------|---|---|
| Eingriffe am Herzen OHNE Eröffnen des Thorax | Thorakoskopie | Eingriffe am Perikard | mäßige Schmerzen für 1-3 Tage in Ausnahmefällen (größere Gewebsläsionen) auch starke Schmerzen für 1-2 Tage möglich | 1-3 Tage | Hund Schaf Schwein | Opioide, NSAIDs, Antipyretika LA |
| | <i>A.V. femoralis</i> <i>A. carotis</i> <i>V. jugularis</i> | Herzkatheter-Untersuchungen, Herzkranzgefäßdilata-tionen mit und ohne Verabreichung von Substanzen Stent Implantation, Arterioskleroseinduktion mit Kathetern, Mikroembolisierung, Myokardinfarkt | leichte Schmerzen für 1-3 Tage in Ausnahmefällen (größere Gewebsläsionen) auch mäßige Schmerzen für 1-2 Tage möglich | 1-2 Tage | Schwein Schaf Hund Kaninchen | LA, NSAIDs, Opioide. |
| Allo-transplantation Herz / Abdomen | Spender: Tho-rakotomie Empfänger: Laparotomie | Allotransplantation zwischen verschiedenen Rattenstämmen oder transgenen Mausstämmen | Spender: keine Schmerztherapie erforderlich Empfänger: mäßige Schmerzen für 1-3 Tage durch Laparotomie und Implantation des Fremdorgans mögliche längerdauernde Belastung durch sekundäre Reaktionen, z. B. Abstoßung, Thrombosierung etc. möglich | 2-5 Tage | Ratte Maus | Opioide, NSAIDs, Antipyretika, LA |

| Modell | Zugang | Beispiele | Ausmaß der Schmerzen | Dauer der Therapie | Häufige Tierart(en) | Vorschläge zur Therapie |
|--|------------------------|---|--|---------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| Induktion von pathologischen Veränderungen am Herzen durch toxische Substanzen | peroral, parenteral | perorale oder parenterale Verabreichung von Substanzen, die pathologische Veränderungen (Entzündung, Verkalkung, Mikroinfarkte) am Herzen und/oder an Blutgefäßen verursachen, z. B. Entzündungsmediatoren, Antigene, Antibiotika, Karzinogene, Koagulantien, Detergentien, Elektrolyte | Schmerzentstehung variabel, abhängig von der verabreichten Substanz und der Dosierung: Beurteilung aufgrund bekannter Daten und durch klinische Untersuchung Das Versuchsvorhaben schließt eine Schmerztherapie unter Umständen aus. | abhängig vom Verlauf | Kaninchen Ratte Maus | Opioide, NSAIDs, Antipyretika |
| sekundäre Beeinträchtigungen des Herzens und der Blutgefäße | diverse | vorgängig Eingriffe an anderen Organen (Niere, Gehirn) Hypertonie-Modelle gentechnische Veränderungen induzierbare transgene Systeme | stark abhängig von der Art der vorgängigen Modifikation: Beurteilung aufgrund bekannter Daten und durch klinische Untersuchung | abhängig vom Verlauf | Kaninchen Ratte Maus | Opioide, NSAIDs, Antipyretika |

Eingriffe an Blutgefäßen

| Modell | Zugang | Beispiele | Ausmaß der Schmerzen | Dauer der Therapie | Häufige Tierart(en) | Vorschläge zur Therapie |
|--|--|--|---|--|--|---|
| Instrumentierung an peripheren Blutgefäßen | <i>A. femoralis</i> <i>A. carotis</i> , <i>A. abdominalis</i> Laparotomie Unterhaut, Bindegewebe Muskulatur | Implantation von Telemetrie-Systemen zur Messung von HF und/oder Blutdruck Messungen (Druck, Fluss, Volumen, etc.) Dauerkatheter in peripheren Blutgefäßen | abhängig vom Zugang und dem Ausmaß der Gewebsläsion Affe, Hund, Schwein: leichte Schmerzen für 1-3 Tage Ratte: leichte -mäßige Schmerzen für 3-5 Tage Maus: mäßige-starke Schmerzen für 3-5 Tage | Affe, Hund Schwein: 1-3 Tage Maus, Ratte: 3-5 Tage | Affe Hund Schwein Ratte Maus | LA vor Zugang, Opioiden, NSAIDs |
| Verschluss von peripheren Blutgefäßen | <i>A. femoralis</i> Blutgefäße am Ohr | Ischämie-Induktion durch Ligatur der <i>A. femoralis</i> oder der Blutgefäße am Ohr | Leichte-mäßige Schmerzen für 1-3 Tage, Schmerzen nur durch die Operation | 1-3 Tage | Kaninchen Ratte Maus | LA vor Zugang, NSAIDs |
| stroke, MCAO-Modell | <i>A. cerebri media</i> | Induktion von Hirninfarkten (fokale Ischämie) durch Kauterisierung oder Katheterisierung der <i>A. cerebri media</i> | Ausmaß der Schmerzen abhängig von Lokalisation und Größe des Infarktes Beurteilung aufgrund bekannter Daten und durch klinische Untersuchung | 1-2 Tage | Maus Ratte Kaninchen | LA in Kombination mit Opioiden oder NSAIDs, ggf. Antipyretika |
| | <i>A. carotis</i> | globale Ischämie des Gehirns durch transienten Verschluss beider Karotisarterien | Ausmaß der Schmerzen abhängig von Lokalisation und Größe des Infarktes Beurteilung aufgrund bekannter Daten und durch klinische Untersuchung | abhängig vom Verlauf | Maus Ratte Kaninchen | LA in Kombination mit Opioiden oder NSAIDs, bzw. Paracetamol |

| | | | | | | |
|-------------------------------|-----------------------|---|---|----------|--------------------|--|
| subarachnoidale Blutung (SAB) | <i>Cisterna magna</i> | Induktion von Hirnblutung durch: - direkte Injektion von Blut in die <i>Cisterna magna</i> - Blutung durch Anastomose der <i>A. subclavia</i> | leichte-mäßige Schmerzen für 1-3 Tage Schmerzen durch die Operation und evtl. zentral (z. B. beim Menschen starke Kopfschmerzen) Evaluierung beim Tier schwierig Beurteilung aufgrund bekannter Daten und durch klinische Untersuchung | 1-3 Tage | Ratte Kaninchen | NSAIDs, Opiode (z. B. Fentanyl-Pflaster) |
|-------------------------------|-----------------------|---|---|----------|--------------------|--|

8.5. Verdauungstrakt

Ösophagus

| Gewebe / Organ / Modell | Zugang | Beispiele | Ausmaß der Schmerzen | Dauer der Therapie | Häufige Tierart(en) | Vorschläge zur Therapie |
|-------------------------|---------------|-------------------|--|--------------------|---------------------|-------------------------|
| Ösophagus | nicht-invasiv | Stentimplantation | keine bei intaktem Organ | 1-3 Tage | Maus | ggf. NSAIDs |
| Ösophagus | | Azidifikation | leicht-mäßig, je nach Gewebsschädigung | 1-3 Tage | Maus | NSAIDs |

Magen-Darm-Trakt

| Gewebe / Organ / Modell | Zugang | Beispiele | Ausmaß der Schmerzen | Dauer der Therapie | Häufige Tierart(en) | Vorschläge zur Therapie |
|-------------------------|--|--|---|--------------------|---------------------|---|
| Laparotomie | ventromedian in <i>Linea alba</i> paramedian parakostal | Sham-OP Eingriffe an abdominalen Organen (Schmerzbehandlung siehe dort) Alzet Pumpen, Telemetrie-Transponder in Abdomen | leichte-mäßig schmerzhaft für einige Tage | 2-3 Tage | alle | LA, NSAIDs, Metamizol, Paracetamol Opioide |
| Laparoskopie | diverse | Übungseingriffe, Organentnahme, Implantationen | leichte Schmerzen, da nur kleine Operationsschnitte notwendig | 1-2 Tage | Schwein Schaf | LA, NSAIDs, Antipyretika |

| Gewebe / Organ / Modell | Zugang | Beispiele | Ausmaß der Schmerzen | Dauer der Therapie | Häufige Tierart(en) | Vorschläge zur Therapie |
|--------------------------------|--------------------------------------|---|---|---|------------------------------------|--------------------------------|
| Magen | ventro- oder paramediane Laparotomie | Magenresektion (vollständig/partiell) Magenfistel (Kanüle, Port) Pouchanlage (Heidenhein, Pavlov) Magenulzera Pyloroplastik | leicht-mäßig schmerzhaft durch die Laparotomie für 2-3 Tage Magenschmerzen treten auf bei starker Dehnung, Zug durch Lageveränderungen am Peritoneum oder entzündliche Veränderungen, ggf. auch über einen längeren Zeitraum Entzündungsschmerzen werden z. B. durch bakterielle Infekte, ischämische Zustände oder freigesetzte Mediatoren ausgelöst | 2-3 Tage bei Komplikationen bis zum Abklingen der Symptome | Schwein Wiederkäuer Maus | LA, NSAIDs (Opioide) |
| Pansen | | Pansenfistel Abdominale Fensterung | | 3 Tage | Wiederkäuer | LA, NSAIDs |

| Gewebe / Organ / Modell | Zugang | Beispiele | Ausmaß der Schmerzen | Dauer der Therapie | Häufige Tierart(en) | Vorschläge zur Therapie |
|-------------------------|--------------------------------------|---|--|--|---|---|
| Darm (Intestinum) | ventro- oder paramediane Laparotomie | Pouchanlage, Fistel (z. B. Duodenum: exkretorische Pankreasfunktion) Anus praeter Anlage Darmresektion Darmtransplantation Schleimhaut-Transplantation intestinaler Bypass Ballonerweiterung Colon (Kolikmodell) Ileusmodelle | leicht-mäßig schmerzhaft durch die Laparotomie für 2-3 Tage starke Schmerzen bei Kolik-Symptomatik 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 | Maus Ratte Kaninchen Schwein Hund | NSAIDs, Metamizol, Spasmolytika nach Symptomatik, Opiode |
| | Sepsis | <i>Cecal ligation and fecal slurry injection</i> , LPS Injektion | | | Maus Ratte Schwein (<i>non-recovery</i>) | Lokalanästhesie, Opiode |
| | Entzündungen des Darmes | z. B. Colitis | Abhängig vom Modell | Abhängig vom Modell | Maus Ratte | zum jetzigen Zeitpunkt ist nicht geklärt, welche Analgesie effektiv ist. Mögliche negative Wechselwirkungen mit Analgetika sind bekannt (Blennerhassett et al. 2017; Spalinger et al. 2023) |

Leber

| Gewebe / Organ / Modell | Zugang | Beispiele | Ausmaß der Schmerzen | Dauer der Therapie | häufige Tierart(en) | Vorschläge zur Therapie |
|-------------------------|--------------|---|--|--------------------------|-------------------------|--|
| Gallenblase | Laparotomie | Cholezystektomie | Laparotomie: mäßig schmerzhaft | 2-3 Tage | Maus Schwein Hund | LA, NSAIDs, Metamizol, Paracetamol Opioide |
| | Laparoskopie | Cholezystektomie | Laparoskopie: leicht-mäßig schmerzhaft; somatische Schmerzen aufgrund Irritation (niedriger pH) des Peritoneums durch insuffliertes CO ₂ | 1-2 Tage | Maus Schwein Hund | Metamizol, NSAIDs ggf. Opioide |
| Gallengang | Laparotomie | Kanülierung zur Gewinnung von Galle Injektionen (z. B. in Vatersche Papille) | Laparotomie: mäßig schmerzhaft | 2-3 Tage | alle | LA, NSAIDs, Metamizol, Paracetamol Opioide |
| | Laparoskopie | Kanülierung zur Gewinnung von Galle Injektionen (z. B. in Vatersche Papille) | Laparoskopie: mäßig schmerzhaft; somatische Schmerzen aufgrund Irritation (niedriger pH) des Peritoneums durch insuffliertes CO ₂ | 1-2 Tage | alle | LA, NSAIDs, Metamizol, Paracetamol Opioide |
| Gallensteine | ohne | Therapieversuche (z. B. Laser) | nicht schmerzhaft solange keine - Entzündung oder - Obstruktion des Gallenganges: dann sehr schmerzhaft | entsprechend Symptomatik | Maus Schwein | Metamizol NSAIDs ggf. Spasmolytika ggf. Opioide |

| Gewebe / Organ / Modell | Zugang | Beispiele | Ausmaß der Schmerzen | Dauer der Therapie | häufige Tierart(en) | Vorschläge zur Therapie |
|---|-------------|--|---|--|----------------------------------|---|
| Leberbiopsie | perkutan | | post-operativ kaum schmerzhaft | | alle | unter Allgemeinanästhesie; die präemptive Analgesie ist ausreichend |
| Transfektion von Leberzellen | Laparotomie | Hydrodynamische Injektion in die Pfortader (<i>Vena portae</i>) | Laparotomie: mäßig schmerzhaft; leichte Schmerzen durch transiente Leberschwellung | 2-3 Tage | Schwein Maus | LA, NSAIDs, Metamizol, Paracetamol ggf. Opioide |
| Ischämie (Teilschämie Leberlappen, mit oder ohne Reperfusion) | Laparotomie | Induktion durch Verschluss der Blutgefäßversorgung: - partiell - total | Laparotomie: mäßig schmerzhaft | 2-3 Tage | Maus Ratte Schwein | LA, NSAIDs, Metamizol, Paracetamol Opioide |
| Hepatektomie | Laparotomie | | Laparotomie: mäßig schmerzhaft | 2-3 Tage | alle | LA, NSAIDs, Metamizol, Paracetamol Opioide |
| Transplantation (Empfänger) | Laparotomie | orthotop, heterotop autogen, syngen allogenen, xenogen | Laparotomie: mäßig schmerzhaft bei Komplikationen starke Schmerzen möglich | 2-3 Tage; länger entsprechend Symptomatik | Maus Ratte Schwein Hund | LA, NSAIDs, Metamizol, Paracetamol Opioide |

| Gewebe / Organ / Modell | Zugang | Beispiele | Ausmaß der Schmerzen | Dauer der Therapie | häufige Tierart(en) | Vorschläge zur Therapie |
|-----------------------------|--|--|---|---|----------------------------|---|
| Tumor-implantation | Laparotomie | Implantation von Tumorzellen, -geweben oder -fragmenten in die Leber | Laparotomie: mäßig schmerzhaft Tumor: abhängig von spez. Eigenschaften des Tumors (z. B. Wachstum, Metastasierung) keine bis starke Schmerzen | Laparotomie: 2-3 Tage, Tumor: entsprechend Symptomatik | Maus Ratte | LA, NSAIDs, Metamizol, Paracetamol Opioide |
| Hepatose | Laparotomie | Gallengangverschluss | Laparotomie: mäßig schmerzhaft Anpassungsvorgänge in der frühen Stauungsphase sind kaum schmerzhaft. ausgenommen einzelne Mausstämme oder GM-Linien, bei denen Morbidität, Schmerzzeichen und Mortalität beobachtet wurden. | 2-3 Tage bei Schmerzzeichen länger, entsprechend Verlauf | Maus Ratte | LA, Metamizol NSAIDs Opioid |
| Leberzirrhose, Lebernekrose | Injektion <i>i.v.</i> , <i>i.p.</i> | Hepatotoxine z. B. D-Galactosamine | nicht schmerzhaft | | Maus Ratte | |
| Leberzirrhose, Hepatome | oral, Injektion <i>i.p.</i> | Tetrachlorkohlenstoff | nicht schmerzhaft | | Maus Ratte | |
| Lebersteatose, Lebernekrose | Diät | <i>"high-fat - low choline - low protein"</i> | nicht schmerzhaft | | Maus Ratte Kaninchen | |

| Gewebe / Organ / Modell | Zugang | Beispiele | Ausmaß der Schmerzen | Dauer der Therapie | häufige Tierart(en) | Vorschläge zur Therapie |
|---|--------|---------------------------------------|----------------------|--------------------|---------------------|-------------------------|
| Leberzirrhose, Lebernekrose Hepatitis | | Spontan, Phänotyp, Folgeerkrankung | nicht schmerzhaft | | Maus | |

Pankreas

| Gewebe / Organ / Modell | Zugang | Beispiele | Ausmaß der Schmerzen | Dauer der Therapie | Häufige Tierart(en) | Vorschläge zur Therapie |
|--------------------------------|-------------|---|---|--|--------------------------------------|--|
| Pankreatektomie | Laparotomie | vollständig/partiell | leicht-mäßig schmerzhaft (Laparotomie) | 2-3 Tage | Ratte Schwein Hund | LA, NSAIDs, Metamizol, Paracetamol Opioide |
| Transplantation (Empfänger) | Laparotomie | | leicht-mäßig schmerzhaft (Laparotomie) bei Transplantatversagen starke Schmerzen | 2-3 Tage länger ent- sprechend Symptomatik, | Maus Ratte Schwein Hund | LA, NSAIDs, Metamizol, Paracetamol Opioide |
| <i>Ductus pancreaticus</i> | Laparotomie | Kanülierung zur Gewinnung von Pankreassekret Injektion (z. B. für Genthera- pie) | leicht-mäßig schmerzhaft (Laparotomie) | 2-3 Tage | Ratte Schwein Hund Maus | LA, NSAIDs, Metamizol, Paracetamol Opioide |
| Tumor- implantation | Laparotomie | Implantation von Tumorzellen/-stückchen | leicht-mäßig schmerzhaft (Laparotomie) abhängig von der Art des Tumorstadiums auch starke Schmerzen | 2-3 Tage länger entsprechend Symptomatik, | Maus Ratte | LA, NSAIDs, Metamizol, Paracetamol Opioide |

| | | | | | | |
|-------------------------------------|--|--|--|---|---------------|--|
| akute, ödematöse Pankreatitis | Injektion <i>i.p.</i> , (<i>i.v.</i>) | Cerulein | leicht schmerzhaft | | Maus Ratte | Metamizol Der Einfluss verschiedener Analgetika auf die Entzündung des Pankreas wird noch immer kontrovers diskutiert (Stumpf et al. 2016). |
| chronische Pankreatitis | Injektion <i>i.p.</i> | Cerulein wiederholt über mehrere Wochen L-Arginin wiederholt | bis zu stark schmerzhaft | entsprechend Symptomatik gesamte Versuchsdauer | Maus Ratte | Metamizol, Opioid |
| akute nekrotisierende Pankreatitis | Injektion <i>i.p.</i> | L-Arginin | leicht schmerzhaft | | Maus Ratte | Metamizol |
| akute, nekrotisierende Pankreatitis | Laparotomie | Injektion von Na-Taurocholat retrograd in den <i>D. choledocho-pancreaticus</i> Verschluss des <i>D. choledocho-pancreaticus</i> Duodenalstenose | starke Schmerzen, schwere Verlaufsform | gesamte Versuchsdauer | Ratte | Opioid, Metamizol |

Milz

| Gewebe / Organ / Modell | Zugang | Beispiele | Ausmaß der Schmerzen | Dauer der Therapie | Häufige Tierart(en) | Vorschläge zur Therapie |
|-------------------------|-------------|--------------|--|--------------------|---------------------|---|
| Splenektomie | Laparotomie | Splenektomie | leicht-mäßig schmerzhaft (Laparotomie) | 1-3 Tage | alle | LA, NSAIDs, Metamizol, Paracetamol Opioide |

| | | | | | | |
|---------------|-------------|---|---|----------|-------------------|--|
| Immunisierung | Laparotomie | Injektion unter Milzkapsel, Implantation einer Folie mit Antigen unter die Milzkapsel | leicht-mäßig schmerzhaft (Laparotomie) | 1-3 Tage | Maus Kaninchen | LA, NSAIDs, Metamizol, Paracetamol Opioide |
|---------------|-------------|---|---|----------|-------------------|--|

8.6. Urogenitaltrakt

Harntrakt

| Gewebe / Organ / Modell | Zugang | Beispiele | Ausmaß der Schmerzen | Dauer der Therapie | Häufige Tierart (en) | Vorschläge zur Therapie |
|-------------------------|--|--|--|--|---------------------------------------|--|
| Laparotomie | ventromedian in <i>Linea alba</i> Flanke für retro-peritonealen Zugang | Sham-OP | leicht-mäßig schmerzhaft für einige Tage Schmerzhaftigkeit etwas geringer als beim Menschen aufgrund anderer Belastung und Spannung der Bauchdecke | 1-3 Tage | alle | LA, NSAIDs, Metamizol, Paracetamol Opioide |
| Niere | ventromedian oder retro-peritoneal (bilateraler Eingriff) Flanke (unilateral) | Nephrektomie, (sub-) total, ein-, beidseitig Transplantation Hydronephrosemodell Implantation von Gewebe unter die Nierenkapsel Ischämie (Reperusionsmodell) | leicht-mäßig schmerzhaft Schmerzen entstehen durch Kapselspannung infolge rascher Schwellung der Niere (Schmerzrezeptoren in Organkapsel). Bei allmählicher Dehnung der Kapsel treten nur leichte Schmerzen auf, da eine Rezeptoradaptation stattfindet. | bei komplikationslosem Verlauf mind. 3 Tage | Maus Ratte Schwein | LA (Schnittlinieninfiltration, epidural) Opioide Metamizol, Paracetamol NSAIDs (Cave: Nierenfunktion!) |
| Blase | ventromedian | Blasenresektion (vollständig/ unvollständig) Augmentation, Stents | leicht schmerzhaft mäßig-stark schmerzhaft bei Leckagen mit Ausbildung einer Peritonitis | mind. 3 Tage bei komplikationslosem Verlauf | Maus Ratte Kaninchen Schwein | LA (Schnittlinieninfiltration, epidural), NSAIDs, Metamizol, Paracetamol Opioide (Oxymorphon) |
| | | Modelle zu Blasenentleerungsstörungen (hyperreflexiv-Senföl; areflexiv-schlaffe Blasenlähmung, Rückenmarksnervenläsionen) | mäßig-stark schmerzhaft in Abhängigkeit vom Modell und sich postoperativ entwickelnder Komplikationen | sonst bis zum Abklingen der Symptome insbesondere bei Blasenentzündungen | | |

| Gewebe / Organ / Modell | Zugang | Beispiele | Ausmaß der Schmerzen | Dauer der Therapie | Häufige Tierart (en) | Vorschläge zur Therapie |
|-------------------------|---|--|--|---|---------------------------------------|--|
| Blase | ventromedian | Entzündungsmodelle (Senfö-Instillation) | mäßig-stark schmerzhaft in Abhängigkeit von der Senfö-Konzentration (Induktion einer hgr. hämorrhagischen Zystitis bei zu hoher Konzentration) | bis zum Abklingen der Symptome | Maus Ratte Kaninchen Schwein | LA (Schnittlinieninfiltration, epidural), NSAIDs, Metamizol, Paracetamol Opioide (Oxymorphon) |
| | | Infektionsmodelle | mäßig-stark schmerzhaft | | Maus Ratte | NSAIDs, Metamizol, Paracetamol, Spasmolytika, Opioide (Oxymorphon) |
| Harnleiter | ventromedian ggf. retro-peritoneal (bilateraler Eingriff) Flanke (unilateral) | Stent Harnleiterverschluss (vollständig/partiell) für Hydronephrose oder Reflux-Nephropathiemodelle | leicht schmerzhaft bei langsamer Entstehung der Hydronephrose mäßig-stark 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 | LA (Schnittlinieninfiltration, epidural), NSAIDs, Metamizol, Paracetamol Opioide |
| Harnröhre | perianal, ventromedian | Urethrostomie (perianal, ventromedian) Katheterisierung | mäßig schmerzhaft (Epithel) | bis zum Abklingen der Symptome | Ratte Schwein Hund | LA (Schnittlinieninfiltration, epidural), NSAIDs, Metamizol, Paracetamol Opioide |

Genitaltrakt

| Gewebe / Organ / Modell | Zugang | Beispiele | Ausmaß der Schmerzen | Dauer der Therapie | Häufige Tierart(en) | Vorschläge zur Therapie |
|--------------------------------|---|---|--|---|---|--|
| Ovar | ventromedian Flanke | Ovarektomie, z. B. Osteoporosemodelle Tumorimplantation | leicht-mäßig schmerzhaft Schmerzen entstehen durch Zug am Peritoneum | bei komplikationslosem Verlauf bis 3 Tage bei Schmerzen durch Tumorzustand Dauerbehandlung | Maus Ratte Meerschweinchen Schaf | LA (Schnittlinieninfiltration, epidural), NSAIDs Metamizol, Paracetamol Opioide |
| Uterus | ventromedian Flanke | fetale Operationen | Abortgefahr groß, wird verstärkt durch Bauchpresse infolge postoperativer Schmerzen | 1-3 Tage 3-5 Tage | Maus Ratte Kaninchen Schaf | LA (Schnittlinieninfiltration, epidural), NSAIDs, Metamizol, Paracetamol Opioide Spasmolyticum |
| Prostata | ventromedian, evtl. mit Osteotomie des Beckens | Prostatektomie | mäßig-stark 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 häufig postoperative Komplikationen auftreten | 2-3 Tage bei Osteotomie des Beckens mind. 5 Tage | | LA (Schnittlinieninfiltration, epidural), NSAIDs, Metamizol, Paracetamol Opioide |
| | | Krebsmodelle Infektionsmodelle | Schmerzen entstehen durch Zug an der Kapsel | bei Schmerzen durch Tumorzustand Dauerbehandlung | | NSAIDs und/oder Opioide |

| Gewebe / Organ / Modell | Zugang | Beispiele | Ausmaß der Schmerzen | Dauer der Therapie | Häufige Tierart(en) | Vorschläge zur Therapie |
|--------------------------------|---------------|------------------|--|---|----------------------------|--------------------------------|
| Hoden | skrotal | Orchiektomie | leichte Schmerzen werden durch postoperative Schwellung verstärkt | 1 Tag bei komplikationslosem Verlauf ohne starke Schwellung | alle | LA, NSAIDs |
| Äußeres Genital | | | mäßige-starke Schmerzen, da diese Region besonders dicht mit Nozizeptoren besetzt ist, Schmerzen werden durch postoperative Schwellung verstärkt | bis zum Abklingen der Symptome | | NSAIDs Evtl. Opioide |

8.7. Haut

| Gewebe / Organ / Modell | Zugang | Beispiele | Ausmaß der Schmerzen | Dauer der Therapie | Häufige Tierart(en) | Vorschläge zur Therapie |
|---|--------------------|---|--|---|------------------------------|---|
| Allo- transplantation von Gewebe in Haut (Cutis) oder Unterhaut (Subcutis) | Haut, Unterhaut | Implantation von Herzgewebe in Unterhaut | leichte-mäßige Schmerzen | mindestens 1 Tag | Maus Ratte Schwein | NSAIDs, Paracetamol, Metamizol, Opioide Ketamin |
| | | Transplantation von Haut (human) auf immun- defiziente Mäuse | | | | |
| | | Allotransplantation z. B. von Trachealgewebe in die Unterhaut | | | | |
| | | osmotische Pumpen s.c. | leichte Schmerzen | 4-8 h | Maus Ratte | NSAIDs, Paracetamol, Metamizol einmalig |
| Tumor- implantation | Haut, Unterhaut | Injektion von Tumorzellen in/unter die Haut | direkt nach Injektion nicht schmerzhaft | Keine | Maus Ratte | Paracetamol Metamizol |
| | | Implantation von Organoiden, Tumorstücken (z. B. ins Milchdrüsenfett) | leichte Schmerzen Schmerzen können durch Tumorstadium entstehen | max. 1 Tag | | |
| Verbrennung | Haut | Flächenwunden oberflächliche bis tiefe Hautschichten betroffen | Schmerzintensität ist abhängig von der Größe der Läsion, Induktion von Allodynie und Hyperalgesie bei größeren Läsionen mäßig-stark Schmerzentstehung besonders stark bei Manipulation wie z. B. Verbandwechsel, dann evtl. kurzwirkende Allgemeinanästhesie sinnvoll | in Abhängig- keit vom Ausmaß über längeren Zeit- raum | alle | NSAIDs, Paracetamol Opioide Ketamin |

| Gewebe / Organ / Modell | Zugang | Beispiele | Ausmaß der Schmerzen | Dauer der Therapie | Häufige Tierart(en) | Vorschläge zur Therapie |
|--------------------------------|------------------|--|-----------------------------|--|---|--|
| Wundheilung | Haut | einfache Schnittwunde Hautstanzen (offenes Wundmodell) | leichte Schmerzen | einige Stunden bis 3 Tage, je nach Ausmaß des Traumas | Maus, Ratte Schwein | Paracetamol Metamizol |
| Tätowierung | Haut | Kennzeichnung | kurzzeitig leichter Schmerz | keine | Nager Kaninchen Hund Katze Primaten | nur Anästhesie evtl. lokal EMLA® Creme (Einwirkzeit beachten!) |
| intradernale Applikationen | Haut / Epidermis | Immunisierung - ggf. mit Freund's Adjuvans | mäßig schmerzhaft | 1 Tag | alle | ggf. Injektion in Narkose NSAIDs, Opioiden (Kolstad et al. 2012) |
| Transplantation | Haut | Lappentransplantation bei Defektmodellen | mäßig schmerzhaft | 3-5 Tage | alle | NSAIDs, Paracetamol, Metamizol, Opioiden Ketamin DTI |

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

Chirurgische Eingriffe, Biopsien, Markierungen

| Gewebe / Organ / Modell | Zugang | Beispiele | Ausmaß der Schmerzen | Dauer der Therapie | Häufige Tierart(en) | Vorschläge zur Therapie |
|---------------------------|---|--|---------------------------------------|--------------------|---------------------|--|
| Vasektomie | Laparotomie | Erzeugung von infertilen Männchen (für die Bereitstellung von pseudograviden Ammen) | leichte-mäßige Schmerzen für 1-3 Tage | 2-3 Tage | Maus Ratte | LA, NSAIDs, Metamizol, Paracetamol |
| Epidydektomie, Vasektomie | Skrotum | Erzeugung von infertilen Männchen (für die Bereitstellung von pseudograviden Ammen) | leichte-mäßige Schmerzen für 1-3 Tage | 1 Tage | Maus Ratte | LA, NSAIDs, Metamizol, Paracetamol |
| Embryotransfer | Laparotomie in der Flanke | hygienische Sanierungen; Übertragung von Embryonen nach Kryokonservierung, Vorkerninjektion, Blastozysten-injektion, <i>in-vitro</i> -Fertilisation (IVF), intrazyto-plasmatische Spermieninjektion (ICSI) | mäßige Schmerzen für 1-3 Tage | 2-3 Tage | Maus Ratte | LA, NSAIDs, Metamizol, Paracetamol (Parker <i>et al.</i> 2011; Schlapp <i>et al.</i> 2015) |
| Implantation von Ovarien | Laparotomie in der Flanke | Erhaltung von Mauslinien durch Transplantation von Ovarien | mäßige Schmerzen für 1-3 Tage | 2-3 Tage | Maus Ratte | LA, NSAIDs, Metamizol, Paracetamol |
| Biopsie zur DNA-Gewinnung | Schwanzspitze ≤2 mm, erstmalig, < 4 Wochen alt Ohrmuschel | Gewinnung von Zellen für die Genotypisierung durch PCR: Amputation der Schwanzspitze, Ohrkerbung, Ohrlochung | geringe Schmerzbelastung | 1 Tag | Maus Ratte | Keine Analgesie erforderlich |

| Gewebe / Organ / Modell | Zugang | Beispiele | Ausmaß der Schmerzen | Dauer der Therapie | Häufige Tierart(en) | Vorschläge zur Therapie |
|---------------------------|--|--|---|--------------------|---------------------|---|
| Biopsie zur DNA-Gewinnung | Schwanzspitze >2 mm; >4 Wochen alt wiederholte Schwanzspitzenamputation | Probennahme für <i>Southern Blot</i> , Wiederholung der Schwanzspitzenbiopsie für erneute PCR | geringe Schmerzbelastung für ≤12 Stunden | 1 Tag | Maus Ratte | In Narkose NSAIDs, Metamizol, Paracetamol |
| Markierung | Ohrlochung, Ohrkerbung, Einsetzen von Ohrmarken, Schwanztätowierung | Identifikation | geringe Schmerzbelastung | keine | Maus Ratte | Keine Analgesie erforderlich |
| | Setzen eines Transponders bei Mäusen und Ratten | | abhängig von der Größe des Transponders im Verhältnis zur Größe des Tieres kann es sich um eine geringe bis mittlere Schmerzbelastung handeln, die bis zu einem Tag dauern kann | 1 Tag | Maus Ratte | NSAIDs, Metamizol, Paracetamol |

9. Gesetzliche Grundlagen für den Umgang mit Arzneimitteln (AM)

Die folgenden Absätze beziehen sich auf die Regelungen im Rechtsraum der Bundesrepublik Deutschland zum Zeitpunkt der Veröffentlichung.

Die in diesem Dokument genannten Analgetika fallen unter die Begriffsbestimmung für Tierarzneimittel entsprechend Artikel 4 der Verordnung (EU) 2019/6. Dadurch ist der Umgang mit ihnen und ihre Anwendung den entsprechenden gesetzlichen Regelungen unterworfen. Dies schließt aus, entsprechende Substanzen als Feinchemikalie zu beziehen und diese am Tier anzuwenden, wenn dies nicht im Rahmen des Genehmigungsverfahrens zu einem Tierversuch begründet und genehmigt wurde. Unabhängig von diesen formalen Einschränkungen ist von einem solchen Vorgehen auch aus Sicht der Qualitätssicherung und des Tierschutzes dringend abzuraten.

Der Umgang mit, also die Verordnung und Anwendung von, und die zulässigen Verkehrswege für Tierarzneimittel (TAM) sind im deutschen „Gesetz über den Verkehr mit Tierarzneimitteln und zur Durchführung unionsrechtlicher Vorschriften betreffend Tierarzneimittel“, kurz Tierarzneimittelgesetz (TAMG) geregelt. Das TAMG hat in Bezug auf die AM-Anwendung am Tier zum 28.01.2022 das Arzneimittelgesetz (AMG) abgelöst und stellt die nationale Umsetzung der Verordnung (EU) 2019/6 über Tierarzneimittel dar. Hierbei sei angemerkt, dass die Einstufung der Verschreibungspflichtigkeit von TAM mit Inkrafttreten der VO 2019/6 und des TAMG aus dem Geltungsbereich der Arzneimittelverschreibungsverordnung (AMVV) herausgelöst wurde und nun im TAMG geregelt ist. Weitergehende Regelungen sind in der Verordnung über Tierärztliche Hausapotheken (TÄHAV) niedergelegt.

Zweck des TAMG ist es, für den sicheren Verkehr mit Tierarzneimitteln und veterinärmedizintechnischen Produkten zu sorgen und die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Tierarzneimitteln und veterinärmedizintechnischen Produkten zu gewährleisten (§ 1 Abs 1 TAMG). Da in der VO 2019/6 viele Belange bereits sehr detailliert geregelt sind, beschränkt sich das TAMG auf die darüber hinaus gehenden nationalen Regelungen. Es ist in 4 Abschnitte gegliedert, von denen die Abschnitte 1 und 4, die allgemeinen Bestimmungen und gemeinsame Vorschriften enthalten, auf alle TAM anzuwenden sind. Abschnitt 2 regelt all jene TAM-Anwendungen, die innerhalb des Anwendungsbereichs der VO 2019/6 liegen, Abschnitt 3 diejenigen Anwendungen, die außerhalb des Anwendungsbereichs dieser VO liegen. Insofern die VO 2019/6 nicht auf die TAM-Anwendung in Forschung und Entwicklung anzuwenden ist (*Article 2 Scope, 7: This Regulation shall not apply to: ... (d) veterinary medicinal products intended for research and development*) wären spezifische Regelungen in Abschnitt 3 des TAMG zur Anwendung von TAM im tierexperimentellen Umfeld zu wünschen. Unglücklicherweise finden sich keinerlei entsprechende Regelungen dort, entsprechend finden die Abschnitte 1 und 4 Anwendung.

Daraus ergeben sich Konsequenzen für die Verfügbarkeit und Anwendung von AM im Tierversuch. Zum einen verbietet das TAMG eine Anwendung von TAM außerhalb der Zulassung (§ 39 TAMG). Eine solche Zulassung erfolgt i.d.R. für eine bestimmte Indikation und Tierart. Aufgrund der fehlenden wirtschaftlichen Attraktivität sind nur wenige der im Tierversuch benötigten AM für z. B. Labornager oder Primaten zugelassen. Eine rechtmäßige Anwendung außerhalb der Zulassung ist nur nach tierärztlicher Verschreibung oder Abgabe und der sogenannten Umwidmung für eine andere Spezies oder Indikation möglich (gemäß Artikel 112 bis 114 der VO 2019/6).

Aus diesen Regelungen ergeben sich Schwierigkeiten für tierexperimentell tätige Personen, rechtssicher entsprechende TAM für den Einsatz im Tierversuch zu beziehen. Diejenigen Personen, die nicht tierärztlich approbiert sind, sind für den Bezug auf eine Abgabe oder Verschreibung durch eine/n Veterinärmediziner*In angewiesen. Die Voraussetzungen zur Verschreibung oder Abgabe ergeben sich aus Artikel 105 VO 2019/6 und weiter aus § 12 der TÄHAV und sind in ihrer Formulierung geeignet, die Verschreibung im kurativen Umfeld zu regeln. Sie setzen voraus, dass eine Prüfung des Gesundheitszustands der Verschreibung vorausgeht, bzw. sich das Tier in der Behandlung durch die/den Veterinärmediziner*In befindet, worin ebenfalls eine Untersuchung eingeschlossen ist. Ziel ist eine entsprechende Indikationsstellung sicherzustellen. Bei einer Anwendung von TAM im Rahmen von Tierversuchen sind diese Vorgaben nicht sinnvoll anwendbar. Somit ist eine Verschreibung oder Abgabe ohne weiteres eigentlich nicht möglich. Dieser Tatsache muss sich jede/r Veterinärmediziner*In bewusst sein und muss die Rechtmäßigkeit mit den jeweils zuständigen Überwachungsbehörden für den TAM-Verkehr abstimmen. Eine Lösung kann sein, dass die entsprechenden Tierversuchsgenehmigungen einer Indikationsstellung gleichgesetzt werden zu ermöglichen.

Es bedarf zur Lösung dieser Problematik dringend einer Überarbeitung oder Ergänzung des TAMG um einen rechtskonformen Bezug von AM für den Einsatz im Tierversuch.

Für all jene Substanzen, die zusätzlich unter das Betäubungsmittelgesetz (BtMG) fallen, vereinfacht sich paradoxerweise der Bezug, da auf Grundlage des § 3 BtMG eine Möglichkeit zur Teilnahme am Betäubungsmittelverkehr zu wissenschaftlichen Zwecken geschaffen wurde. Entsprechende Erlaubnisse erteilt die Bundesopiumstelle am Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (www.bfarm.de).

Abschließend sei noch darauf hingewiesen, dass auch bei Umwidmung eines TAMs dieses in der zugelassenen Formulierung anzuwenden ist. Jede Zubereitung, wie sie durch § 2 Abs 2 Nr. 4 TAMG definiert ist, ist nur in einer öffentlichen Apotheke oder einer Tierärztlichen Hausapotheke zulässig. Dies betrifft z. B. das Mischen oder Verdünnen von Injektionslösungen, wenn es nicht auf der Packungsbeilage explizit beschrieben ist. Um Konflikte mit den Überwachungsbehörden zu vermeiden, raten wir auch in diesem Zusammenhang proaktiv zur Abstimmung mit den zuständigen Stellen.

10. Abkürzungen

| | |
|-----------------------|---|
| ACTH: | Adrenokortikotropes Hormon |
| ADH: | Antidiuretisches Hormon |
| AM: | Arzneimittel |
| AMG: | Arzneimittelgesetz |
| AMVV: | Arzneimittelverschreibungsverordnung |
| ASS: | Acetylsalicylsäure |
| <i>back arching</i> : | abnormale bucklige Körperhaltung im Zusammenhang mit Schmerzen bei Nagern |
| BtMG: | Betäubungsmittelgesetz |
| CFA: | <i>complete Freund's adjuvant</i> |
| DTI: | Dauertropfinfusion |
| E: | Embryonaltag |
| EU: | Europäische Union |
| evtl.: | eventuell |
| <i>flinching</i> : | abnormales Zucken mit der Hinterpfote im Zusammenhang mit Schmerzen bei Nagern |
| GE: | gastro-enteral |
| ggf.: | gegebenenfalls |
| hgr.: | hochgradig |
| HWS: | Halswirbelsäule |
| i.d.R.: | in der Regel |
| <i>i.m.</i> : | intramuskulär |
| <i>i.p.</i> : | intraperitoneal |
| <i>i.v.</i> : | intravenös |
| ICSI: | Intrazytoplasmatische Spermieninjektion |
| IVF: | <i>in-vitro</i> -Fertilisation |
| LA: | Lokal-, bzw. Lokoregionalanästhesie |
| LPS: | Lipopolysaccharid |
| MCAO: | <i>middle cerebral artery occlusion</i> |
| NMDA: | N-Methyl-D-Aspartat |
| NSAIDs: | <i>Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs</i> , Nicht-steroidale Antiphlogistika |
| <i>p.o.</i> : | <i>per os</i> (über das Maul; auch gavage) |
| <i>p.o. TW</i> : | <i>per os</i> in Trinkwasser |
| PCR: | <i>polymerase chain reaction</i> |

| | |
|-----------------|---|
| PN: | postnataler Tag |
| PNS: | peripheres Nervensystem |
| RL: | Richtlinie |
| SAB: | subarachnoidale Blutung |
| s.c.: | subkutan |
| Splash: | direkte oberflächliche Auftragung |
| <i>stroke</i> : | Schlaganfall |
| TAM: | Tierarzneimittel |
| TAMG: | Tierarzneimittelgesetz |
| TÄHAV: | Verordnung über tierärztliche Hausapotheken |
| TierSchG: | Tierschutzgesetz |
| TierSchVersV: | Tierschutzversuchstierverordnung |
| ZNS: | Zentrales Nervensystem |

11. Literatur

- Afsharimani B, Doornebal CW, Cabot PJ, Hollmann MW, Parat M-O. 2015. Comparison and analysis of the animal models used to study the effect of morphine on tumour growth and metastasis. *Br J Pharmacol* 172:251-259.
- Al-Hashimi M, Scott SW, Thompson JP, Lambert DG. 2013. Opioids and immune modulation: more questions than answers. *Br J Anaesth* 111:80-88.
- Alamaw ED, Casey KM, Tien K, Franco BD, Gorman G, Cotton RM, Nagamine C, Jampachaisri K, Sharp P, Pacharinsak C, Huss MK. 2024. Carprofen attenuates postoperative mechanical and thermal hypersensitivity after plantar incision in immunodeficient NSG mice. *Comp Med* 74:105-114.
- Aronson J. 2010. *Meyler's Side Effects of Analgesics and Anti-inflammatory Drugs*. (1st edn), Elsevier
- 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.
- Askar R, Fredriksson E, Manell E, Hedeland M, Bondesson U, Bate S, Olsén L, Hedenqvist P. 2020. Bioavailability of subcutaneous and intramuscular administered buprenorphine in New Zealand White rabbits. *BMC Vet Res* 16:436.
- Barr GA. 1999. Antinociceptive effects of locally administered morphine in infant rats. *Pain* 81:155-161.
- Barr GA, Rossi G. 1992. Conditioned place preference from ventral tegmental injection of morphine in neonatal rats. *Brain Res Dev Brain Res* 66:133-136.
- Bauer C, Frost P, Kirschner S. 2014. Pharmacokinetics of 3 formulations of meloxicam in cynomolgus macaques (*Macaca fascicularis*). *J Am Assoc Lab Anim Sci* 53:502-511.
- Benato L, Rooney NJ, Murrell JC. 2019a. Pain and analgesia in pet rabbits within the veterinary environment: a review. *Vet Anaesth Analg* 46:151-162.
- Benato L, Rooney NJ, Murrell JC (2019b) Pain and analgesia in pet rabbits within the veterinary environment: a review. *Vet Anaesth Analg* 46, 151-162.
- Blennerhassett MG, Lourenssen SR, Parlow LRG, Ghasemlou N, Winterborn AN. 2017. Analgesia and mouse strain influence neuromuscular plasticity in inflamed intestine. *Neurogastroenterol Motil* 29:1-12.
- Bomzon A. 2006. Are repeated doses of buprenorphine detrimental to postoperative recovery after laparotomy in rats? *Comp Med* 56:114-118.
- Broom DM. 2023. Welfare, Sentience and Pain. *In: Animal Suffering*. pp. 211-226.
- Carbone L, Austin J. 2016. Pain and Laboratory Animals: Publication Practices for Better Data Reproducibility and Better Animal Welfare. *PLoS One* 11, e0155001.
- Charlet A, Rodeau JL, Poisbeau P. 2011. Radiotelemetric and symptomatic evaluation of pain in the rat after laparotomy: long-term benefits of perioperative ropivacaine care. *J Pain* 12:246-256.
- Chen JM, Gao YH. 2016. Strategies for meloxicam delivery to and across the skin: a review. *Drug Delivery* 23:3146-3156.
- Chinnadurai SK, Messenger KM, Papich MG, Harma CA. 2014. Meloxicam pharmacokinetics using non-linear mixed-effects modeling in ferrets after single subcutaneous administration. *J Vet Pharmacol Ther* 37:382-387.
- Cho C, Michailidis V, Lecker I, Collymore C, Hanwell D, Loka M, Danesh M, Pham C, Urban P, Bonin RP, Martin LJ. 2019a. Author Correction: Evaluating analgesic efficacy and administration route following craniotomy in mice using the grimace scale. *Sci Rep* 9:15643.

- Cho C, Michailidis V, Lecker I, Collymore C, Hanwell D, Loka M, Danesh M, Pham C, Urban P, Bonin RP, Martin LJ. 2019b. Evaluating analgesic efficacy and administration route following craniotomy in mice using the grimace scale. *Sci Rep* 9:359.
- Clark JA, Jr., Myers PH, Goetz MF, Thigpen JE, Forsythe DB. 1997. Pica behavior associated with buprenorphine administration in the rat. *Lab Anim Sci* 47:300-303.
- Clark L. 2014. Pre-emptive or preventive analgesia - lessons from the human literature? *Vet Anaesth Analg* 41:109-112.
- Conour LA, Murray KA, Brown MJ. 2006. Preparation of Animals for Research—Issues to Consider for Rodents and Rabbits. *ILAR Journal* 47:283-293.
- Conway RE, Burton M, Mama K, Rao S, Kendall LV, Desmarchelier M, Sadar MJ. 2023. Behavioral and Physiologic Effects of a Single Dose of Oral Gabapentin in Rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *Top Companion Anim Med* 53-54:100779.
- Coulter CA, Flecknell PA, Leach MC, Richardson CA. 2011. Reported analgesic administration to rabbits undergoing experimental surgical procedures. *BMC Vet Res* 7:12.
- COUNCIL TEPAOT (2010) DIRECTIVE 2010/63/EU, ANNEX III REQUIREMENTS FOR ESTABLISHMENTS AND FOR THE CARE AND ACCOMMODATION OF ANIMALS, Union OJotE (ed)
- da Silva JCG, Dallegre E, Rodrigues GZP, Bigolin C, Neumann TMSO, Schuster AC, Kayser JM, Staudt LBM, Moraes MF, Farias DG, Schilling G, Raasch JR, Perassolo MS, da Silva LB, Gehlen G, Betti AH. 2022. Repeated dose of meloxicam induces genotoxicity and histopathological changes in cardiac tissue of mice. *Drug Chem Toxicol* 45:822-833.
- Deflers H, Gandar F, Bolen G, Detilleux J, Sandersen C, Marlier D. 2022. Effects of a Single Opioid Dose on Gastrointestinal Motility in Rabbits (*Oryctolagus cuniculus*): Comparisons among Morphine, Butorphanol, and Tramadol. *Vet Sci*: 9(1):28.
- DiVincenti L, Jr. 2013. Analgesic use in nonhuman primates undergoing neurosurgical procedures. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 52:10-16.
- Durst MS, Arras M, Palme R, Talbot SR, Jirkof P. (2021) Lidocaine and bupivacaine as part of multimodal pain management in a C57BL/6J laparotomy mouse model. *Sci Rep* 11:10918.
- Eliav A, Ofri R, Brust K, Kushnir Y, Shilo-Benjamini Y. 2023. Improving rat welfare through the development of a peribulbar anaesthesia technique for ophthalmic procedures: A preliminary study. *Lab Anim* 58:116-126.
- Emmerich IE, Hein J. 2018. Dosierungsvorschläge für Arzneimittel bei Kleinnagern, Kaninchen, Frettchen und Igel. (2 edn), Dosivet, Thieme.
- Erhardt W 1992. Postoperative Versorgung. In: Kronberger L (ed), *Experimentelle Chirurgie*. Enke, Stuttgart. pp. 85-92.
- Evangelista-Vaz R, Bergadano A, Arras M, Jirkof PD. 2018. Analgesic Efficacy of Subcutaneous-Oral Dosage of Tramadol after Surgery in C57BL/6J Mice. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 57:368-375.
- Evangelista Vaz R, Draganov DI, Rapp C, Avenel F, Steiner G, Arras M, Bergadano A. 2018. Preliminary pharmacokinetics of tramadol hydrochloride after administration via different routes in male and female B6 mice. *Vet Anaesth Analg* 45:111-122.
- Farkas MR, Dorn S, Muller L, Singh VP, Sepulveda YJ, Suhandynata RT, Momper JD, Masuda K, Richter PJ. 2024. Pharmacokinetics, Fecal Output, and Grimace Scores in Rabbits Given Long-acting Buprenorphine or Fentanyl for Postsurgical Analgesia. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 63:303-309.
- Fehr M, Sassenburg L, Zwart P. 2014. *Krankheiten der Heimtiere*. (8 edn), Schülersche Verlagsgesellschaft

- Fikry EM, Hasan WA, Mohamed EG. 2018. Rutin and meloxicam attenuate paw inflammation in mice: Affecting sorbitol dehydrogenase activity. *J Biochem Mol Toxicol* 32(2).
- Finkel JC. 2007. Use of nonsteroidal anti inflammatory drugs in preterm, term neonates and infants: analgesia by consensus? *Paediatr Anaesth* 17:915-917.
- Fitzgerald M. 1985. The post-natal development of cutaneous afferent fibre input and receptive field organization in the rat dorsal horn. *J Physiol* 364:1-18.
- Flecknell PA. 1996. Post-operative care. In: *Laboratory animal anaesthesia*. Flecknell PA (ed). Academic Press, London. pp. 127-158.
- Flecknell PA, Liles JH. 1990. Assessment of the analgesic action of opioid agonist-antagonists in the rabbit. *J Ass Vet Anaesth Great Britain Ireland* 17:24-29.
- Flecknell PA, Orr HE, Roughan JV, Stewart R. 1999. Comparison of the effects of oral or subcutaneous carprofen or ketoprofen in rats undergoing laparotomy. *Vet Rec* 144:65-67.
- Fleischmann T, Arras M, Sauer M, Saleh L, Rüllicke T, Jirkof P. 2017. Voluntary intake of paracetamol-enriched drinking water and its influence on the success of embryo transfer in mice. *Res Vet Sci* 111:85-92.
- Foley PL, Henderson AL, Bissonette EA, Wimer GR, Feldman SH. 2001. Evaluation of fentanyl transdermal patches in rabbits: blood concentrations and physiologic response. *Comp Med* 51:239-244.
- Foley PL, Kendall LV, Turner PV. 2019. *Clinical Management of Pain in Rodents*. *Comp Med* 69:468-489.
- Fredholm DV, Carpenter JW, KuKanich B, Kohles M. 2013. Pharmacokinetics of meloxicam in rabbits after oral administration of single and multiple doses. *Am J Vet Res* 74:636-641.
- Fujinaga M, Doone R, Davies MF, Maze M. 2000. Nitrous oxide lacks the antinociceptive effect on the tail flick test in newborn rats. *Anesth Analg* 91:6-10.
- Gades NM, Danneman PJ, Wixson SK, Tolley EA. 2000. The magnitude and duration of the analgesic effect of morphine, butorphanol, and buprenorphine in rats and mice. *Contemp Top Lab Anim Sci* 39:8-13.
- Gebhardt DF. 1994. Pain and Distress in research animals. *In: Smith AC, Swindle MM (Hrsg). Research animal anesthesia, analgesia und surgery*. Scientists Centre of Animal Welfare, Maryland. pp. 37-40.
- Glaserapp A, Bankstahl JP, Bähre H, Glage S, Bankstahl M. 2024. Subcutaneous and orally self-administered high-dose carprofen shows favorable pharmacokinetic and tolerability profiles in male and female C57BL/6J mice. *Front Vet Sci* 11:1430726.
- Goldschlager GB, Gillespie VL, Palme R, Baxter MG. 2013. Effects of multimodal analgesia with Low-Dose buprenorphine and meloxicam on fecal glucocorticoid metabolites after surgery in New Zealand white rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *J Am Assoc Lab Anim Sci* 52:571-576.
- Golledge H, Jirkof P. 2016. Score sheets and analgesia. *Lab Anim* 50:411-413.
- Hackbarth H, Lückert A. 2002. *Tierschutzrecht: praxisorientierter Leitfaden*.
- Hedenqvist P, Trbakovic A, Thor A, Ley C, Ekman S, Jensen-Waern M. 2016. Carprofen neither reduces postoperative facial expression scores in rabbits treated with buprenorphine nor alters long term bone formation after maxillary sinus grafting. *Res Vet Sci* 107:123-131.
- Henke J, Brill T, Schäfer B. et al. 1999. Modernes Schmerzmanagement beim Versuchstier. *Der Tierschutzbeauftragte* 8:14-20.
- Henke J, Erhardt W. 2001. *Schmerzmanagement beim Klein- und Heimtier*. Stuttgart:Enke.
- Hestehave S, Abelson KSP, Brønnum Pedersen T, Munro G. 2019. The analgesic efficacy of morphine varies with rat strain and experimental pain model: implications for target validation efforts in pain drug discovery. *Eur J Pain* 23:539-554.

- Hestehave S, Munro G, Pedersen TB, Abelson KSP. 2017. Antinociceptive effects of voluntarily ingested buprenorphine in the hot-plate test in laboratory rats. *Lab Anim* 51:264-272.
- Hsi ZY, Theil JH, Ma BW, Oates RS. 2022. Effects of Buprenorphine and Carprofen on Appetite in New Zealand White Rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *J Am Assoc Lab Anim Sci* 61:672-677.
- Husmann K, Arlt MJ, Jirkof P, Arras M, Born W, Fuchs B. 2015. Primary tumour growth in an orthotopic osteosarcoma mouse model is not influenced by analgesic treatment with buprenorphine and meloxicam. *Lab Anim* 49:284-293.
- Ince I, Aksoy M, Ahiskalioglu A, Comez M, Dostbil A, Celik M, Yilmaz I, Mammadov R, Dogan H, Boztok Ozgermen B, Altuner D. 2015. A Comparative Investigation of the Analgesic Effects of Metamizole and Paracetamol in Rats. *J Invest Surg* 28 :173-180.
- Ingrao JC, Johnson R, Tor E, Gu Y, Litman M, Turner PV. 2013. Aqueous Stability and Oral Pharmacokinetics of Meloxicam and Carprofen in Male C57BL/6 Mice. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 52:553-559.
- Interlandi C, Calapai G, Nastasi B, Mannucci C, Morici M, Costa GL. (2017) Effects of Atipamezole on the Analgesic Activity of Butorphanol in Rats. *J Exotic Pet Med* 26:290-293.
- Jäckel Z, Adžemović A, Kloos B, Hardung S, Sanchez-Brandelik R, Coulon P, Diester I. 2024. A Retrospective Report of Carprofen Administration as Post-Operative Analgesia Reveals Negative Effects of Recommended Doses. *Animals (Basel)* 14.
- Jage J. 1997. Schmerz nach Operationen., Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH.
- Jang H-S, Jang I-S, Lee M-G. 2010. The Effects of Tramadol on Electroencephalographic Spectral Parameters and Analgesia in Rats. *Korean J Physiol Pharmacol* 14:191-198.
- Jasiecka A, Maslanka T, Jaroszewski JJ. 2014. Pharmacological characteristics of metamizole. *Polish J Vet Sci* 17:207-214.
- Jensen TS, Gebhart GF. 2008. New pain terminology: a work in progress. *Pain* 140:399-400.
- Jirkof P. 2015. Effects of experimental housing conditions on recovery of laboratory mice. *Lab Anim (NY)* 44:65-70.
- Jirkof P. 2017. Side effects of pain and analgesia in animal experimentation. *Lab Anim (NY)* 46:123-128.
- Jirkof P, Arras M, Cesarovic N. 2018. Tramadol:Paracetamol in drinking water for treatment of post-surgical pain in laboratory mice. *App Anim Behav Sci* 198:95-100.
- Jirkof P, Durst M, Klopfleisch R, Palme R, Thöne-Reineke C, Buttgerit F, Schmidt-Bleek K, Lang A. 2019a. Administration of Tramadol or Buprenorphine via the drinking water for post-operative analgesia in a mouse-osteotomy model. *Sci Rep* 9:10749.
- Jirkof P, Fleischmann T, Cesarovic N, Rettich A, Vogel J, Arras M. 2013a. Assessment of postsurgical distress and pain in laboratory mice by nest complexity scoring. *Lab Anim* 47:153-161.
- Jirkof P, Leucht K, Cesarovic N, Caj M, Nicholls F, Rogler G, Arras M, Hausmann M. 2013b. Burrowing is a sensitive behavioural assay for monitoring general wellbeing during dextran sulfate sodium colitis in laboratory mice. *Lab Anim* 47:274-283.
- Jirkof P, Rudeck J, Lewejohann L. 2019b. Assessing Affective State in Laboratory Rodents to Promote Animal Welfare-What Is the Progress in Applied Refinement Research? *Animals (Basel)* 9.
- Kang SC, Jampachaisri K, Seymour TL, Felt SA, Pacharinsak C. 2017. Use of Liposomal Bupivacaine for Postoperative Analgesia in an Incisional Pain Model in Rats (*Rattus norvegicus*). *J Am Assoc Lab Anim Sci* 56:63-68.
- Katzenbach JE, Wittenburg LA, Allweiler SI, Gustafson DL, Johnston MS. 2018 Pharmacokinetics Of Single-Dose Buprenorphine, Butorphanol, And Hydromorphone In The Domestic Ferret (*Mustela putorius furo*). *J Exotic Pet Med* 27:95-102.

- Keating SC, Thomas AA, Flecknell PA, Leach MC. 2012. Evaluation of EMLA cream for preventing pain during tattooing of rabbits: changes in physiological, behavioural and facial expression responses. *PLoS One* 7:e44437.
- Kelly KR, Pypendop BH, Christe KL. 2015. Pharmacokinetics of tramadol following intravenous and oral administration in male rhesus macaques (*Macaca mulatta*). *J Vet Pharmacol Ther* 38:375-382.
- Kendall LV, Bailey AL, Singh B, McGee W. 2022. Toxic Effects of High-dose Meloxicam and Carprofen on Female CD1 Mice. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 61:75-80.
- Kim J, Cannon BA, Freeman LE, Tan S, Knych HK, Kendall LV. 2023. High-dose Meloxicam Provides Improved Analgesia in Female CD1 Mice: A Pharmacokinetic and Efficacy Study. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 62:74-80.
- King H, Reiber M, Philippi V, Stirling H, Aulehner K, Bankstahl M, Bleich A, Buchecker V, Glasenapp A, Jirkof P, Miljanovic N, Schönhoff K, von Schumann L, Leenaars C, Potschka H. 2023. Anesthesia and analgesia for experimental craniotomy in mice and rats: a systematic scoping review comparing the years 2009 and 2019. *Front Neurosci* 17:1143109.
- Kolstad AM, Rodriguiz RM, Kim CJ, Hale LP. 2012. Effect of pain management on immunization efficacy in mice. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 51:448-457.
- Kongstorp M, Bogen IL, Stiris T, Andersen JM. 2020. Prenatal exposure to methadone or buprenorphine impairs cognitive performance in young adult rats. *Drug Alcohol Depend* 212:108008.
- Kumstel S, Wendt EHU, Eichberg J, Talbot SR, Häger C, Zhang X, Abdelrahman A, Schönrogge M, Palme R, Bleich A, Vollmar B, Zechner D. 2020. Grading animal distress and side effects of therapies. *Ann N Y Acad Sci* 1473(1):20-34.
- Laboureyras E, Boujema MB, Mauborgne A, Simmers J, Pohl M, Simonnet G. 2022. Fentanyl-induced hyperalgesia and analgesic tolerance in male rats: common underlying mechanisms and prevention by a polyamine deficient diet. *Neuropsychopharmacology* 47:599-608.
- Langford DJ, Bailey AL, Chanda ML, Clarke SE, Drummond TE, Echols S, Glick S, Ingrao J, Klassen-Ross T, Lacroix-Fralish ML, Matsumiya L, Sorge RE, Sotocinal SG, Tabaka JM, Wong D, van den Maagdenberg AM, Ferrari MD, Craig KD, Mogil JS. 2010. Coding of facial expressions of pain in the laboratory mouse. *Nat Methods* 7:447-449.
- Larsen R. 1998. Postoperative Schmerztherapie. *In*: Larsen R (Hrsg). *Anästhesie*. München:Urban & Schwarzenberg.
- Lascelles BD, Capner C, Waterman AF. 1995. Survey of perioperative analgesic use in small animals. *Vet Rec* 137:676.
- Leach MC, Coulter CA, Richardson CA, Flecknell PA. 2011. Are We Looking in the Wrong Place? Implications for Behavioural-Based Pain Assessment in Rabbits (*Oryctolagus cuniculi*) and Beyond? *Plos One* 6(3):e13347.
- Lupu G, Bel L, Andrei S. 2022. Pain Management and Analgesics Used in Small Mammals during Post-Operative Period with an Emphasis on Metamizole (Dipyrone) as an Alternative Medication. *Molecules* 27(21):7434.
- Ma LL, Liu W, Huang Y-G, Yang N, Zuo P-P. 2011. Analgesic effect of gabapentin in a rat model for chronic constrictive injury. *Chin Med J (Engl)* 124, 4304-4309.
- Marchand S. 2008. The physiology of pain mechanisms: from the periphery to the brain. *Rheum Dis Clin North Am* 34:285-309.
- Mathiesen O, Wetterslev J, Kontinen VK, Pommergaard HC, Nikolajsen L, Rosenberg J, Hansen MS, Hamunen K, Kjer JJ, Dahl JB; Scandinavian Postoperative Pain Alliance (ScaPAlli). 2014. Adverse effects of perioperative paracetamol, NSAIDs, glucocorticoids, gabapentinoids and their combinations: a topical review. *Acta Anaesthesiol Scand* 58:1182-1198.

- McKenna BA, Weaver HL, Kim J, Bowman MW, Knych HK, Kendall LV. 2023. A Pharmacokinetic and Analgesic Efficacy Study of Carprofen in Female CD1 Mice. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 62:545-552.
- McLaughlin CR, Dewey WL. 1994. A comparison of the antinociceptive effects of opioid agonists in neonatal and adult rats in phasic and tonic nociceptive tests. *Pharmacol Biochem Behav* 49:1017-1023.
- Mirschberger V, von Deimling C, Heider A, Spadavecchia C, Rohrbach H, Zeiter S. 2020. Fentanyl Plasma Concentrations after Application of a Transdermal Patch in Three Different Locations to Refine Postoperative Pain Management in Rabbits. *Animals (Basel)* 10(10):1778.
- Morrisey, JK, Johnston MS. 2018. Ferrets. *in: Carpenter JW (Hrsg.) Exotic Animal Formulary, 5th Ed.* St. Louis:Elsevier. pp. 532-557.
- Morton NS. 2004. Local and regional anaesthesia in infants. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care and Pain* 4:148-151.
- Mousa YJ, Mahmood MB, Mohammed ZT. 2023. Simultaneous determination of pethidine pharmacokinetics in rats: The impact of tramadol coadministration. *Iraqi J VetSci* 37:261-267.
- Mueller K. 2018. Schmerztherapie bei Kaninchen, Meerschweinchen, Chinchillas und Frettchen – ein Update. *Der Praktische Tierarzt* 99.
- Munk A, Philippi V, Buchecker V, Bankstahl M, Glasenapp A, Blutke A, Michelakaki E, Talbot SR, Huwyler J, Jirkof P, Kopaczka M, Merhof D, Palme R, Potschka H. 2024. Refining pain management in mice by comparing multimodal analgesia and NSAID monotherapy for neurosurgical procedures. *Sci Rep* 14:18691.
- Murase A, Okumura T, Sakakibara A, Tonai-Kachi H, Nakao K, Takada J. 2008. Effect of prostanoid EP4 receptor antagonist, CJ-042,794, in rat models of pain and inflammation. *European Journal of Pharmacology* 580:116-121.
- Nadeson R, Tucker A, Bajunaki E, Goodchild CS. 2002. Potentiation by ketamine of fentanyl antinociception. I. An experimental study in rats showing that ketamine administered by non-spinal routes targets spinal cord antinociceptive systems. *Br J Anaesth* 88:685-691.
- Nagahisa A, Okumura T. 2017. Pharmacology of grapiprant, a novel EP4 antagonist: receptor binding, efficacy in a rodent postoperative pain model, and a dose estimation for controlling pain in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 40:285-292.
- Neiger-Aeschbacher G. 2002a. Anaesthesia and analgesia of small mammals. Part 2: Intra- and postoperative care. *Schweiz Arch Tierheilkd* 144:597-604.
- Neiger-Aeschbacher G. 2002b. Anaesthesia and analgesia of small mammals. Part 1: Preparation, premedication and general anesthesia. *Schweiz Arch Tierheilkd* 144:586-595.
- Nobre CV. 2022. Efficacy and safety of morphine and methadone as analgesics in a balanced anaesthetic protocol in rabbits. *Revista de investigaciones veterinarias del Perú* 33(4).
- Nordén ES, Veras I, Yadav P et al. (2023) Clinical efficacy of buprenorphine after oral dosing in rats undergoing major surgery. *Laboratory Animals* 58, 34-43.
- Obernier JA, Baldwin RL. 2006. Establishing an Appropriate Period of Acclimatization Following Transportation of Laboratory Animals. *ILAR J* 47:364-369.
- Ohtsuka H, Fujita K, Kobayashi H. 2007. Pharmacokinetics of fentanyl in male and female rats after intravenous administration. *Arzneimittelforschung* 57:260-263.
- Oliver VL, Athavale S, Simon KE, Kendall LV, Nemzek JA, Lofgren JL. 2017. Evaluation of Pain Assessment Techniques and Analgesia Efficacy in a Female Guinea Pig (*Cavia porcellus*) Model of Surgical Pain. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 56 :425-435.
- Osorio Lujan S, Habre W, Daali Y, Pan Z, Kronen PW. 2017. Plasma concentrations of transdermal fentanyl and buprenorphine in pigs (*Sus scrofa domestica*). *Vet Anaesth Analg* 44:665-675.

- Ozawa S, Cenani A, Sanchez-Migallon Guzman Lv D. 2023. Treatment of Pain in Rabbits. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract* 26:201-227.
- Page GG. 2004. Are there long-term consequences of pain in newborn or very young infants? *J Perinat Educ* 13:10-17.
- Pascoe PJ. 1992. The case of the routine use of analgesics. *In: Opinions in small animals anesthesia.* WB Saunders, Philadelphia. pp. 357-358.
- Peterson NC, Nunamaker EA, Turner PV. 2017. To Treat or Not to Treat: The Effects of Pain on Experimental Parameters. *Comp Med* 67:469-482.
- Petriz OA, de Matos R. 2023. Treatment of Pain in Ferrets. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract* 26:245-255.
- Pountos I, Georgouli T, Calori GM, Giannoudis PV. 2012. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect bone healing? A critical analysis. *ScientificWorldJournal* 2012:606404.
- Pujol J, Vergneau-Grosset C, Beaudry F, Gaudette F, Vigneault A, Cruz Benedetti I-C. 2023. Pharmacokinetics and innocuity of a single dose of intravenous, intramuscular, and subcutaneous methadone in the domestic rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). *J Exotic Pet Med* 47:41-46.
- Qian J, Brown SD, Carlton SM. 1996. Systemic ketamine attenuates nociceptive behaviors in a rat model of peripheral neuropathy. *Brain Res* 715:51-62.
- Radulovic LL, Türck D, von Hodenberg A, Vollmer KO, McNally WP, DeHart PD, Hanson BJ, Bockbrader HN, Chang T. 1995. Disposition of gabapentin (neurontin) in mice, rats, dogs, and monkeys. *Drug Metab Dispos* 23 :441-448.
- Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, Keefe FJ, Mogil JS, Ringkamp M, Sluka KA, Song XJ, Stevens B, Sullivan MD, Tutelman PR, Ushida T, Vader K. 2020. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain* 161:1976-1982.
- Reifenrath J, Heider M, Kempfert M, Harting H, Weidemann F, Strauss S, Angrisani N. 2022. Buprenorphine in rats: potent analgesic or trigger for fatal side effects? *Acta VetScand* 64:37.
- Reynolds ML, Fitzgerald M. 1995. Long-term sensory hyperinnervation following neonatal skin wounds. *J Comp Neurol* 358:487-498.
- Richebé P, Rivat C, Rivalan B, Maurette P, Simonnet G. 2005. Low doses ketamine: antihyperalgesic drug, non-analgesic. *Ann Fr Anesth Reanim* 24:1349-1359.
- Roughan JV, Bertrand HGMJ, Isles HM. 2016a. Comment on Roughan et al.: Meloxicam prevents COX-2-mediated post-surgical inflammation but not pain following laparotomy in mice Reply. *Eur J Pain* 20:1196-1197.
- Roughan JV, Bertrand HGMJ, Isles HM. 2016b. Meloxicam prevents COX-2-mediated post-surgical inflammation but not pain following laparotomy in mice. *Eur J Pain* 20:231-240.
- 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* 15:461-472.
- Roughan JV, Flecknell PA, Davies BR. 2004. Behavioural assessment of the effects of tumour growth in rats and the influence of the analgesics carprofen and meloxicam. *Lab Anim* 38:286-296.
- Rudeck J, Vogl S, Banneke S, Schönfelder G, Lewejohann L. 2020a. Repeatability analysis improves the reliability of behavioral data. *PLoS One* 15, e0230900.
- Rudeck J, Vogl S, Heini C, Steinfath M, Fritzwanker S, Kliwer A, Schulz S, Schönfelder G, Bert B. 2020b. Analgesic treatment with buprenorphine should be adapted to the mouse strain. *Pharmacol Biochem Behav* 191:172877.

- Sacerdote P. 2008. Opioid-induced immunosuppression. *Curr Opin Support Palliat Care* 2:14-18.
- Sadar MJ, Knych HK, Drazenovich TL, Paul-Murphy JR. 2018. Pharmacokinetics of buprenorphine after intravenous and oral transmucosal administration in guinea pigs (*Cavia porcellus*). *Am J Vet Res* 79:260-266.
- Samal S, Barik D, Jena S. 2023. Post craniotomy pain management in Copenhagen rat by intraperitoneal or oral dosage of Tramadol: a comparative evaluation. *Sci Rep* 13:16116.
- Sarfaty AE, Zeiss CJ, Willis AD, Harris JM, Smith PC. 2019. Concentration-dependent Toxicity after Subcutaneous Administration of Meloxicam to C57BL/6N Mice (*Mus musculus*). *J Am Assoc Lab Anim Sci* 58:802-809.
- Satterwhite JH, Boudinot FD. 1991. Effects of age and dose on the pharmacokinetics of ibuprofen in the rat. *Drug Metab Dispos* 19:61-67.
- Schaap MW, Uilenreef JJ, Mitsogiannis MD, van 't Klooster JG, Arndt SS, Hellebrekers LJ. 2012. Optimizing the dosing interval of buprenorphine in a multimodal postoperative analgesic strategy in the rat: minimizing side-effects without affecting weight gain and food intake. *Lab Anim* 46:287-292.
- Schiwy P. 2000. Deutsche Tierschutzgesetze. Starnberg:R. S. Schulz.
- Schnellbacher RW, Divers SJ, Comolli JR, Beaufrère H, Maglaras CH, Andrade N, Barbur LA, Rosselli DD, Stejskal M, Barletta M, Mayer J, Rodriguez P, Quandt JE. 2017. Effects of intravenous administration of lidocaine and buprenorphine on gastrointestinal tract motility and signs of pain in New Zealand White rabbits after ovariohysterectomy. *Am J Vet Res* 78:1359-1371.
- Serpieri M, Ottino C, Bonaffini G, Banchi P, Quaranta G, Mauthe von Degerfeld M. 2024. Comparison between Carprofen and Meloxicam for Post-Neutering Pain Management in Pet Rabbits. *Vet Sci* 11(6):257.
- Shen D, Sugiyama Y, Ishida K, Fuseya S, Ishida T, Kawamata M, Tanaka S. 2022. Subfascial infiltration of 0.5% ropivacaine, but not 0.25% ropivacaine, exacerbates damage and inflammation in surgically incised abdominal muscles of rats. *Sci Rep* 12:9409.
- Shin CW, Knych H, Desprez I, Ambros B. 2024. Pharmacokinetics of methadone after intravenous and subcutaneous administration in domestic ferrets (*Mustela putorius furo*). *Vet Anaesth Analg* 51:730-737.
- Smith AA, Halliday LC, Lindeblad MO, Fortman JD. 2019. Evaluation of Analgesic Patches in Cynomolgus Macaques (*Macaca fascicularis*). *J Am Assoc Lab Anim Sci* 58:356-361.
- Smith BJ, Wegenast DJ, Hansen RJ, Hess AM, Kendall LV. 2016. Pharmacokinetics and Paw Withdrawal Pressure in Female Guinea Pigs (*Cavia porcellus*) Treated with Sustained-Release Buprenorphine and Buprenorphine Hydrochloride. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 55:789-793.
- Smith HS. 2011. Perioperative intravenous acetaminophen and NSAIDs. *Pain Med* 12:961-981.
- Sneddon LU. 2017. Pain in laboratory animals: A possible confounding factor? *Altern Lab Anim* 45:161-164.
- Souza MJ, Greenacre CB, Cox SK. 2008. Pharmacokinetics of orally administered tramadol in domestic rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *Am J Vet Res* 69:979-982.
- Spalinger M, Schwarzfischer M, Niechcial A, Atrott K, Laimbacher A, Jirkof P, Scharl M. 2023. Evaluation of the effect of tramadol, paracetamol and metamizole on the severity of experimental colitis. *Lab Anim* 57:529-540.
- Stumpf F, Algül H, Thoeringer CK, Schmid RM, Wolf E, Schneider MR, Dahlhoff M. 2016. Metamizol Relieves Pain Without Interfering With Cerulein-Induced Acute Pancreatitis in Mice. *Pancreas* 45:572-578.

- Takeda N, Hasegawa S, Morita M, Matsunaga T. 1993. Pica in rats is analogous to emesis: an animal model in emesis research. *Pharmacol Biochem Behav* 45:817-821.
- Tang G, Nierath WF, Palme R, Vollmar B, Zechner D. 2020. Analysis of Animal Well-Being When Supplementing Drinking Water with Tramadol or Metamizole during Chronic Pancreatitis. *Animals-Basel* 10(12):2306.
- Tansley SN, Tuttle AH, Wu N, Tohyama S, Dossett K, Gerstein L, Ham B, Austin JS, Sotocinal SG, Mogil JS. 2019. Modulation of social behavior and dominance status by chronic pain in mice. *Genes Brain Behav* 18:e12514.
- Taylor BF, Ramirez HE, Battles AH, Andrutis KA, Neubert JK. 2016. Analgesic Activity of Tramadol and Buprenorphine after Voluntary Ingestion by Rats (*Rattus norvegicus*). *J Am Assoc Lab Anim Sci* 55:74-82.
- Thomas A, Miller A, Roughan J, Malik A, Haylor K, Sandersen C, Flecknell P, Leach M. 2016. Efficacy of Intrathecal Morphine in a Model of Surgical Pain in Rats. *PLOS ONE* 11:e0163909.
- Thompson AC, Kristal MB, Sallaj A, Acheson A, Martin LB, Martin T. 2004. Analgesic efficacy of orally administered buprenorphine in rats: methodologic considerations. *Comp Med* 54:293-300.
- Tubbs JT, Kissling GE, Travlos GS, Goulding DR, Clark JA, King-Herbert AP, Blankenship-Paris TL. 2011. Effects of buprenorphine, meloxicam, and flunixin meglumine as postoperative analgesia in mice. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 50:185-191.
- Turner PV, Chen HC, Taylor WM. 2006a. Pharmacokinetics of meloxicam in rabbits after single and repeat oral dosing. *Comp Med* 56:63-67.
- Turner PV, Kerr CL, Healy AJ, Taylor WM. 2006b. Effect of meloxicam and butorphanol on minimum alveolar concentration of isoflurane in rabbits. *Am J Vet Res* 67:770-774.
- Udegbumam RI, Onuba AC, Okorie-Kanu C, Okorie-Kanu C, Udegbumam SO, Anyanwu MU, Ifeanyi OL. 2015. Effects of two doses of tramadol on pain and some biochemical parameters in rabbits post-gastrotomy. *Comp Clin Pathol* 24:783-790.
- Umar A, Steele VE, Menter DG, Hawk ET. 2016. Mechanisms of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cancer prevention. *Semin Oncol* 43:65-77.
- van der Schier R, Roozkrans M, van Velzen M, Dahan A, Niesters M. 2014. Opioid-induced respiratory depression: reversal by non-opioid drugs. *F1000Prime Rep* 6:79.
- van Oostrom H, Schoemaker NJ, Uilenreef JJ. 2011. Pain management in ferrets. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract* 14:105-116.
- Vollmer KO, von Hodenberg A, Kolle EU. 1986. Pharmacokinetics and metabolism of gabapentin in rat, dog and man. *Arzneimittelforschung* 36:830-839.
- Wang Y, Yang H, Shen C, Luo J. 2017. Morphine and pregabalin in the treatment of neuropathic pain. *Exp Ther Med* 13:1393-1397.
- Wenger S. 2012. Anesthesia and Analgesia in Rabbits and Rodents. *J Exotic Pet Med* 21:7-16.
- Wickerts L, Warrén Stomberg M, Brattwall M, Jakobsson J. 2011. Coxibs: is there a benefit when compared to traditional non-selective NSAIDs in postoperative pain management? *Minerva Anesthesiol* 77:1084-1098.
- Woolf CJ. 2011. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain* 152:S2-15.
- Xia M, Tong JH, Zhou ZQ, Duan ML, Xu JG, Zeng HJ, Wang SH. 2016. Tramadol inhibits proliferation, migration and invasion via alpha2-adrenoceptor signaling in breast cancer cells. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 20:157-165.

- Xin B, Yokoyama Y, Shigeto T, Futagami M, Mizunuma H. 2007. Inhibitory effect of meloxicam, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, and ciglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligand, on the growth of human ovarian cancers. *Cancer* 110:791-800.
- Zajackowska R, Kwiatkowski K, Pawlik K, Piotrowska A, Rojewska E, Makuch W, Wordliczek J, Mika J. 2020. Metamizole relieves pain by influencing cytokine levels in dorsal root ganglia in a rat model of neuropathic pain. *Pharmacol Rep* 72:1310-1322.
- Zegre Cannon C, Kissling GE, Goulding DR, King-Herbert AP, Blankenship-Paris T. 2011. Analgesic effects of tramadol, carprofen or multimodal analgesia in rats undergoing ventral laparotomy. *Lab Anim (NY)* 40:85-93.
- Zhang XL, Chen ML, Zhou SL. 2015. Fentanyl inhibits proliferation and invasion of colorectal cancer via beta-catenin. *Int J Clin Exp Pathol* 8:227-235.

Haftungsausschluss

Die Nutzung und Verwendung der Veröffentlichungen (Fachinformationen, Stellungnahmen, Hefte, Empfehlungen, u. ä.) der Gesellschaft für Versuchstierkunde GV-SOLAS und die Umsetzung der darin enthaltenen Informationen und Inhalte erfolgt ausdrücklich auf eigenes Risiko der jeweiligen Nutzer*innen oder Verwender*innen.

Die GV-SOLAS und auch die Autor*innen können für etwaige Unfälle und Schäden jeder Art, die sich durch die Nutzung der Veröffentlichung ergeben, keine Haftung übernehmen.

Die GV-SOLAS übernimmt keine Haftung für Schäden jeglicher Art, die durch die Nutzung der Webseite und das Herunterladen der Vorlagen entstehen. Ebenfalls haftet die GV-SOLAS nicht für unmittelbare oder mittelbare Folgeschäden, Datenverlust, entgangenen Gewinn, System- oder Produktionsausfälle.

Haftungsansprüche gegen die GV-SOLAS und die Autor*innen für Schäden materieller oder ideeller Art, die durch die Nutzung oder Nichtnutzung der Informationen bzw. durch die Nutzung fehlerhafter und/oder unvollständiger Informationen verursacht wurden, sind grundsätzlich ausgeschlossen.

Schadenersatzansprüche sind daher sowohl gegen die Gesellschaft für Versuchstierkunde GV-SOLAS wie auch gegen die Autor*innen ausgeschlossen.

Die Werke inklusive aller Inhalte wurden unter größter wissenschaftlicher Sorgfalt erarbeitet. Gleichwohl übernehmen die GV-SOLAS und die Autor*innen keinerlei Gewähr und keine Haftung für die Aktualität, Korrektheit, Vollständigkeit und Qualität der bereitgestellten Informationen, ebenso nicht für Druckfehler.

Es kann keine juristische Verantwortung sowie Haftung in irgendeiner Form für fehlerhafte Angaben und daraus entstandene Folgen von der GV-SOLAS und den Autor*innen übernommen werden.

Für die Inhalte von den in diesen Veröffentlichungen abgedruckten Internetseiten sind überdies ausschließlich die Betreiber der jeweiligen Internetseiten verantwortlich.

Die GV-SOLAS und die Autor*innen haben keinen Einfluss auf Gestaltung und Inhalte fremder Internetseiten und distanzieren sich daher von allen fremden Inhalten.