



Fachinformation

**aus dem Ausschuss für Anästhesie der GV-SOLAS
in Zusammenarbeit mit dem Arbeitskreis 4 in der TVT**

Schmerztherapie bei Versuchstieren

Stand Juli 2020

Autoren:

**Margarete Arras, Kristianna Becker, Alessandra Bergadano,
Mattea Durst, Eva Eberspächer-Schweda, Thea Fleischmann,
Jörg Haberstroh, Paulin Jirkof, Martin Sager,
Claudia Spadavecchia, Daniel Zahner**

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	4
1. Schmerzen, Leiden, Schäden	5
1.1. Schmerz und Nozizeption.....	5
1.2. Leiden	5
1.3. Schaden.....	5
2. Schmerzentstehung	6
2.1. Physiologischer Schmerz	6
2.2. Pathologischer Schmerz.....	7
3. Pathophysiologische Auswirkungen von Schmerz.....	7
4. Schmerzerkennung und -quantifizierung	10
5. Verfahren der Schmerzausschaltung.....	12
5.1. Systemische Analgesie	12
5.2. Lokale Analgesie	15
5.3. Präventive Analgesie: versuchstierspezifische Aspekte.....	16
5.4. Begleitende Maßnahmen	18
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	29
7.4. Dosierungstabelle Primaten <i>Macaca spp</i> (M) und <i>Callitrix jaccus</i> (Cj)	30
7.5. Dosierungstabelle Hund	31
7.6. Dosierungstabelle Schwein	32
7.7. Dosierungstabelle Katze.....	33
7.8. Dosierungstabelle Meerschweinchen (MS), Chinchilla (CHI)	34
7.9. Dosierungstabelle Frettchen.....	35
7.10. Dosierungstabelle Schaf und Ziege	36
7.11. Dosierungstabelle Hamster	37
8. Empfehlungen für Analgesieverfahren.....	37
8.1. Kopf	38
8.2. Bewegungsapparat	43
8.3. Respirationstrakt	45
8.4. Herz-Kreislaufsystem	46
8.5. Verdauungstrakt.....	51
8.6. Urogenitaltrakt.....	58

8.7. Haut (Dermis, Cutis).....	61
8.8. Eingriffe im Rahmen von Reproduktionstechniken, genetischen Modifikationen und Zuchten von kleinen Nagetieren	63
8.9. Schmerz bei Tumormodellen und Krebserkrankungen	64
8.10. Gesetzliche Grundlagen für den Umgang mit Arzneimitteln.....	65
9. Literatur.....	68

Einleitung

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 entsprechender experimenteller Erfordernis abgewichen werden kann, sofern die Genehmigung dazu vorliegt. 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.

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. Für die Schmerzbehandlung bei Zebrafischen in Versuchen werden derzeit Empfehlungen in einer FELASA Working Group erarbeitet - <http://www.felasa.eu/working-groups/working-groups-present/pain-management-in-zebrafish/>.

Die Empfehlungen und Dosierungen beruhen auf der aktuellen Literatur (Stand 2020) sowie den Kenntnissen und Erfahrungen von Spezialisten.

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

1. Schmerzen, Leiden, Schäden

Der Gesetzgeber hat durch die Begriffe Schmerzen, Leiden und Schäden die Tierschutzrelevanz im Umgang mit und bei Eingriffen am Tier festgelegt (§1 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.

1.1. Schmerz und Nozizeption

Schmerz wird von der *International Association for the Study of Pain* (IASP 1994; Jensen & Gebhart 2008) 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 (IASP 1994; Sneddon 2017).

1.2. Leiden

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

Aufgrund unterschiedlicher Bedürfnisse verschiedener Spezies und auch einzelner Individuen kann der Zustand des Leidens nicht allgemeingültig beschrieben werden. Aus rechtlicher Sicht 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 2000).

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 als Ursache, Begleiterscheinung oder Folge von Schmerzen und Leiden auftreten. Ebenso können Schmerzen und Leiden einem Schaden vorausgehen, diesen begleiten oder ihm nachfolgen (Hackbarth & Lückert 2000; Schiwy 2000).

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

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 u. a.) einher, die eine Sensibilisierung von Nozizeptoren auslösen. Es kommt zum Zustand einer primären Hyperalgesie, d. h. zur erhöhten Schmerzempfindlichkeit, die auf einer Erniedrigung der Reizschwelle zur Erzeugung von Schmerzen durch einen schädigenden Stimulus beruht. Dieser Reiz wird in elektrische Aktivität am peripheren Nozizeptor umgesetzt (**Transduktion**) und über myelinisierte A δ -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 der Hauptmerkmale, wie **Allodynie** (Veränderung der Schmerzschwelle, 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 §1¹ sowie aus §7a (2) 4 des deutschen Tierschutzgesetzes (TierSchG)² und dem §17 der Tierschutz-Versuchstierverordnung (TierSchVersV).

Auf der Grundlage, dass das nozizeptive System aller Wirbeltiere dem des Menschen sehr ähnlich ist (Gebhardt 1994; Van Hooff et al. 1995; 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.

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.“

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

Nervensystem

- Allodynie
- Hyperalgesie
- Unbehandelter akuter Schmerz kann chronische, oft neuropathische Schmerzen zur Folge haben

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

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
 - Tumormunität
 - 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 abdominalen Drucks
 - Zwerchfellhochstand mit pulmonaler Funktionseinschränkung

- Reizung viszeraler Nozizeptoren
- Viszerale Durchblutungsstörungen mit Ischämie, dadurch Verstärkung der Schmerzsymptomatik
- Verminderte Futter- und Wasseraufnahme (Hypoglykämie, Dehydration)

Urogenitales System

- Motilitätsminderung im gesamten Harntrakt
- Harnretention

Muskulatur

- Spasmen, Tremor, Krämpfe
- Längerfristig: Mobilisierungsschwäche, Abgeschlagenheit, Muskelschwund

Knochenheilung

- Reduzierte Aktivität vermindert die für Knochenheilung wichtige mechanische Stimulation und kann Heilungsprozesse verzögern

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 „*grimaces*“ (Langford et al. 2010) und bestimmte Vokalisationen im Ultraschallbereich. Normale speziesspezifische Verhaltensmuster wie Bewegung (Leach et al. 2010), Graben, „*burrowing*“, (Jirkof et al. 2013b) oder Nestbauverhalten (Jirkof et al. 2013a) werden unterdrückt. Turner et al. sowie Tappe et al. haben eine Rezension über Schmerzerkennung bei Nagern publiziert, die klinisch sowie experimentell hilfreich sein kann (Tappe-Theodor et al. 2019; Turner et al. 2019).

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 Überwachungsfrequenzen zu definieren (vergl. auch Fachinformation „Belastungsbeurteilung im Tierversuch“, GV-SOLAS 2019).

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 die zu erwartenden Schmerzen eines Versuchstieres nach ihrem Schweregrad einzuordnen und zu gewichten sind und die entstehenden Schmerzen durch eine adäquate analgetische Versorgung auf das geringstmögliche Maß vermindert werden müssen (§5 TierSchG³, §7 1a TierSchG⁴, §8 TierSchG⁵, §17 TierSchVersV⁶, Art. 14 (4)

³ An einem Wirbeltier darf ohne Betäubung ein mit Schmerzen verbundener Eingriff nicht vorgenommen werden

⁴ Tierversuche im Hinblick auf a) die den Tieren zuzufügenden Schmerzen, Leiden und Schäden

⁵ Genehmigung...Einhaltung von...Vorschriften zur Schmerzlinderung und Betäubung von Tieren

⁶ Freiheitsstrafe...Wirbeltier ohne vernünftigen Grund tötet oder... erhebliche Schmerzen oder Leiden

RL 2010/63/EU⁷). Ein Handlungsbedarf für eine Quantifizierung des Schmerzes ist somit in vielseitiger 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.

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

Als systemisch wirkende Analgetika können **z. B.** verwendet werden:

1. Opiode

- Buprenorphin, Piritramid, Pethidin, Butorphanol, Tramadol, Fentanyl, Methadon, Morphin, Oxymorphon, Hydromorphon, Nalbuphin

2. Nicht-Opioide

2.1. Nicht-steroidale Antiphlogistika („Non Steroidal AntiInflammatory Drugs“, NSAIDs)

- Carprofen, Meloxicam, Flunixin-Meglumin, Ibuprofen, Ketoprofen, Etodolac, Diclophenac, Meclofenaminsäure, Phenylbutazon, Piroxicam, Tepoxalin, Tolfenaminsäure

⁷ 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.

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 (Ausnahme: verzögerter Wirkungseintritt z. B. 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 Gewebsdruck selbst bei sehr geringen Flüssigkeitsmengen bereits stark an, was für sich schon schmerzhaft sein kann. Zudem besteht die Gefahr, bei der Injektion einen Nerven 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 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 entwickelten, langwirksamen (bis 72 Stunden) Depotformen von Analgetika verfügbar (z. B. Buprenorphin oder Carprofen, liposomal oder polymer, Stand 2020).

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

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 einer direkten Gabe (z.B. mittels Pipette) ist es ebenfalls möglich, Schmerzmittel mit Hilfe aromatisierter Gelatine, Nussnougat-Crème, Babybrei, Futterpellets, Kondensmilch, (gesüßtem) Trinkwasser (p.o.TW) oder flüssigen Vehikeln (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 standardisierten Zusatzfuttermittel vertretbar ist.
- Des Weiteren sind die hygienischen und arzneimittelrechtlichen Anforderungen zur Zubereitung und Einbringung der Anmischungen vor der Anwendung mit der jeweiligen Tierhausleitung abzustimmen (vergl. auch Fachinformation "Stellungnahme aus dem Ausschuss für Ernährung zum Einsatz von nicht standardisierten Futtermitteln bei Versuchstieren", GV-SOLAS 2012). Bei gesüßtem Trinkwasser sollte auch bedacht werden, dass die Süße möglicherweise zu einer erhöhten Aufnahme von Wasser führen kann. In extremen Fällen ist so eine Überdosierung der Tiere möglich. Außerdem 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.) sind regional unterschiedlich und können zu variablen Interaktionen zwischen Wasser und Medikament führen.
- Bei lichtempfindlichen Medikamenten sollten dunkle oder umwickelte Flaschen genutzt werden.
- Im Falle eines geschmacksverändernden Medikaments, wie beispielsweise Tramadol, sollte das Medikament bereits 1 Tag vor dem Eingriff dem Wasser zugesetzt werden, 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.

Während eine direkte orale Verabreichung kontrolliert ist, sind bei Mixturen 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 sollte daher bei starken Schmerzen 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 Lokalanästhesie 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 folgende Substanzen eingesetzt: häufig Lidocain und Bupivacain aber auch Ropivacain, Procain, Tetracain, 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 Rattengröße)
- Zentrale Anästhesie: z. B. Epidural-Anästhesie: Punktion des Epiduralraums und Installation von Lokalanästhetika, Morphin, Ketamin oder Alpha2-Agonisten (ab Rattengröße)

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 und die zeitliche Entwicklung des Schmerzes sowie die geschätzte 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 chronischen Experimenten mit Wiedererwachen („recovery“) wenn immer möglich anzuwenden

- a) Präemptive Analgesie: die Analgesie sollte schon vor einem Eingriff effektiv sein und kann, in diesem Sinne, vor dem schmerzverursachenden Eingriff als Bestandteil der sedativen Prämedikation (=Analgosedierung) 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 eine 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 wie Buprenorphin verwendet, wird die Wirkung eines μ -Rezeptor-Vollagonisten wie z. B. Fentanyl, aufgrund der höheren Rezeptoraffinität des Buprenorphins, geschwächt.

- b) 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, die 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 für bis zu mehrere Stunden. Die postoperative Schmerzempfindlichkeit wird gesenkt (Qian et al. 1996; Richebe et al. 2005). Die Anwendung einer balancierten Anästhesie ist der Goldstandard für schmerzhaftes 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 tierartspezifisch geeigneten Methoden (klinisch und/oder instrumentell) überwacht werden. Allerdings findet auf spinaler Ebene eine Übererregung der intersynaptischen Neurone („wind-up“) und eine Verbreitung 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 darf bei schmerzhaften Eingriffen eine Mono-Anästhesie nur für terminale Versuche („non-recovery“) eingesetzt werden und sollte auf Kleinnager mit kurzen Anästhesiezeiten beschränkt sein. Da die Narkosetiefe dosisabhängig ist, kann es bei einer entsprechend ausreichenden Anästhesietiefe über längere Dauer insbesondere bei injizierbaren Monoanästhetika (z. B. Propofol, Alfaxalon, Pentobarbital, Etomidat) aufgrund der geringen therapeutischen Breite zu hochgradiger Atem- und Kreislaufdepression kommen; dies kann einen relevanten Einfluss auf die erhobenen wissenschaftlichen Daten bedingen und die Ausfallrate durch Todesfälle ist hoch.

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 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.

- c) Postoperative Analgesie: Je nach Intensität der Schmerzen und Modell können NSAIDs und Opiode 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 Opiode aufgehoben. Daher muss rechtzeitig (vor der Antagonisierung) ein entsprechendes Analgetikum 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 webpage der GV-SOLAS zu finden.

5.4. Begleitende Maßnahmen

Da jede Art von Stress den Schmerz moduliert, sind eine stressfreie Umgebung und ein stressfreier Umgang mit dem Tier, d. h. allgemein alles, was das Wohlbefinden des Tieres fördert, sehr wichtig.

Nicht pharmakologische Maßnahmen

- Akklimatisierung, Handling und Training reduzieren den 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 (University NC 2019)
- 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. 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		Anwendung		Indikation
Scopolamin + Metamizol (Buscopan compositum®)		Kaninchen	0,1-0,2 ml/kg i.v., i.m., s.c.	spastische Kolik, Gastroenteritis, Tympanie (Wiederkäuer), Spasmen im Urogenitalbereich
		Hund, Katze	Hund einmalig 0,1 ml/kg i.v., i.m.	
		Schaf, Schwein	einmalig 0,1 ml/kg i.v., i.m.	
Perphenazin		Nager	5 mg/kg s.c. Wirkdauer i.d.R. mehrere Tage (Pachner 1998) Ratte Perphenazin-Enanthat (Decentan-Depot®, Merck, Darmstadt) 5 mg/kg KG i.m. in 1%iger Lösung mittelkettiger Triglyceride (Miglyol 812®, Caesar & Loretz, Hilden) Injektionsvolumen gesamt: 0,2 ml. Erste Injektion erfolgt i.m. einen Tag präoperativ; die weiteren Injektionen im Abstand von jeweils 3 Tagen über einen längeren Zeitraum	Verhinderung von Automutilation, Phantomschmerzen
Steroidale Antiphlogistika	Prednisolon	Nager	1-2 mg/kg alle 24 h i.v., s.c.	bei entzündlich- ödematösen Vorgängen nicht in Kombination mit NSAIDs
		Kaninchen	1-2 mg/kg alle 24 h i.v., s.c.	
		Hund, Katze	Hund 0,5-1 mg/kg alle 12-24 h, danach alle 48 h i.v., i.m., p.o. Katze 2,2 mg/kg alle 12-24 h, danach alle 48 h i.v., i.m., p.o.	
		Schaf, Schwein	Wiederkäuer, Schwein 0,5 mg/kg i.m.	
	Dexamethason	Nager	0,2 mg/kg alle 24 h i.v., s.c.	
		Kaninchen	0,2 mg/kg alle 24 h i.v., s.c.	
		Hund, Katze	Hund 0,1-0,2 mg/kg alle 12-24 h i.v., i.m., p.o. antiinflammatorisch, antiallergisch: 0,1 – 0,5 mg/kg i.m. oder i.v. Hirn- und Rückenmarksödem nach Trauma/ Diskopathie/ Tumoren: initial 2 - 3 mg/kg i.v., dann Ausschleichen auf 0,2 mg/kg am Tag Katze 0,1-0,2 mg/kg alle 12-24 h i.v., i.m., p.o.	
		Schaf, Schwein	Wiederkäuer, Schwein 0,06 mg/kg i.v., i.m.	

5.5. Analgesie in Föten und Neonaten: Überlegungen und Vorschläge

Pränatale 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 potentiell 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 zwei Wochen.

Physiologie und Pathophysiologie des Schmerzes

Bei Menschen wird häufig berichtet, dass die Fähigkeit zum Schmerzempfinden des Fötus im letzten Trimester der Schwangerschaft entwickelt wird, wenn der Kortex funktionell wird, und sich der thalamocorticale 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 entwickelnde Tiere die Fähigkeit ausbilden, 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 (Research 2003).

Zum Zeitpunkt der Geburt sind neurale Substrate zur Wahrnehmung von noxischen Stimuli im peripheren Nervensystem und dem Rückenmark von Rattenjungen 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 Rattenjungen verhaltensgesteuerte Erregungs- und Ausweichreaktionen auf noxische, thermische und mechanische Stimuli. Ab einem Alter von 3 Wochen entspricht die Reaktion von Rattenjungen auf Analgetika der einer erwachsenen Ratte. Dieser Zeitpunkt entspricht der Ausreifung des absteigenden supraspinalen inhibitorischen Systems (Barr & Rossi 1992, Fujinaga et al. 2000).

Bereits Neonate 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 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:

- 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 rektaler und schließlich systemischer Applikation.
- Es gibt maßgebliche physiologische Unterschiede zwischen Neonaten und Erwachsenen, wie etwa die höhere Permeabilität der Blut-Hirnschranke, der höhere anteilige Wassergehalt an der Gesamtkörpermasse, die geringere Menge an ausgereiften und damit voll leistungsfähigen Leberenzymen, oder auch die geringere Serumalbuminkonzentration. Diese Unterschiede haben einen Einfluss auf die Pharmakodynamik und die Pharmakokinetik von Analgetika und Anästhetika. Darüber hinaus sind Neonaten von Natur aus 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.
- Die Schwierigkeit, Schmerz in Neonaten zu ermitteln und zu erkennen; schmerzbezogene Verhaltensweisen sind in Neonaten sehr viel allgemeiner und unspezifischer, als bei erwachsenen Tieren. Darüber hinaus befinden sich Neonate im Fall von Nagetieren üblicherweise im Nest oder werden vom Muttertier verdeckt, was eine Beobachtung der Tiere und Diagnose deutlich erschwert. Beim Menschen ist Schmerz bei Neonaten unter anderem mit allgemeiner Hyperaktivität assoziiert.
- Wiederholte Interaktionen erzeugen bei den Jungtieren und dem Muttertier Stress, der zur Vernachlässigung der Jungtiere durch das Muttertier oder Kannibalismus führen kann, und nicht zuletzt auch die Reifung der neuroendokrinen und immunologischen Systeme negativ beeinflussen kann (Page 2004).

Bezugnehmend auf die hauptsächlich verwendeten Klassen von Analgetika, namentlich NSAIDs, Opiode und Lokalanästhetika, müssen vor dem Einsatz gewisse Anpassungen an die Physiologie von Neonaten gemacht werden.

Prostaglandine spielen bei der Entwicklung von Neonaten eine tragende Rolle. Da der Einsatz von NSAIDs durch Inhibition der Cyclooxygenase-Aktivität zu einer Senkung des Gehalts

verschiedener Prostaglandine führt, sind bei entsprechendem Einsatz Auswirkungen auf die Entwicklung 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 oder Ratten unter Einsatz von Opioiden. 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 Lokalanästhesie 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 tierischen Neonaten stellen die Instillation oder die Infiltration aller Wahrscheinlichkeit nach die einzigen umsetzbaren Applikationsformen dar.

Nach aktuellem Kenntnisstand, basierend auf pathophysiologischen Belegen, müssen trächtige Tiere oder Neonaten, welche in Studien zum Einsatz kommen, die erwähnenswerten Schmerzen verursachen können, entsprechend analgetisch versorgt werden. Opioide und Lokalanästhetika können hierbei eine sinnvolle Behandlung ermöglichen. Es besteht dringender Bedarf an Forschung, die vorhandene Wissenslücken in den Bereichen der Pharmakokinetik, der Wirksamkeit, und der sicheren Anwendbarkeit zufriedenstellend schließt, und innovative Lösungen zur Applikation von Analgetika bei Neonaten generiert.

Die adäquate Anästhesie von Neonaten und Föten geht über den inhaltlichen Rahmen dieser Empfehlung hinaus.

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 schmerzhaften 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 und wissenschaftlichen Gründen Analgetika eingesetzt werden. Ein optimales Analgesieprotokoll sollte Schmerzen zuverlässig lindern 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 essentiell und kann am besten mit Hilfe eines Experten für veterinärmedizinische Analgesie gelöst 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 weitreichende 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 Analgesiekontrollgruppe 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. Die schmerzlindernde Wirkung von Opioidanalgetika wird durch zwei Mechanismen induziert: Hemmung der Schmerzübertragung und Unterdrückung der affektiven Bewertung von Schmerzen. Aufgrund der Abundanz und der unterschiedlichen Rezeptoreigenschaften sind die Nebenwirkungen von Opioiden vielfältig und umfassen Verstopfung, Atemdepression, Übelkeit und Harnverhaltung sowie Abhängigkeit, Toleranz und Hyperalgesie (Aronson 2010; Sehgal et al. 2011; Williams et al. 2013).

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 Labortieren 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 et al. 2015). Opiode verursachen beim Menschen Übelkeit und Erbrechen. Pica-Verhalten, auch Allotriophagie oder Geophagie genannt, entspricht beim Nagetier, v.a. bei Ratten, dem Symptom des Erbrechens bei anderen Arten. 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 mit anschließender Hemmung der Synthese von Prostaglandinen, die als Entzündungsmediatoren eine wichtige Rolle spielen. Es sind zwei Enzyme beteiligt: COX1, das in vielen Zellen und Geweben exprimiert wird, ist wichtig für die normale Homöostase, während COX2 hauptsächlich und selektiv durch entzündungsfördernde Zytokine am Entzündungsort induziert wird. Es wird angenommen, dass selektive COX2-Inhibitoren, auch als Coxibe bekannt, geringere Nebenwirkungen haben und insbesondere weniger gastrointestinale Toxizität verursachen. Die Behandlung mit Coxiben kann jedoch ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Nebenwirkungen bergen. Die meisten kardiovaskulären und gastrointestinalen Nebenwirkungen (besonderes intestinale Ulzera mit Meläna) (Strub et al. 1982) sowie die Nierentoxizität einiger NSAIDs und Coxibe stehen vor allem im Zusammenhang mit langfristiger Anwendung (Aronson 2010; Mathiesen et al. 2014).

Obwohl die Verabreichung von NSAIDs vor einem chirurgischen Eingriff vorteilhafte Auswirkungen haben kann, wie z. B. die Verringerung der Entzündung an der Operationsstelle und die Verringerung der Schmerzen nach dem chirurgischen Eingriff, können NSAIDs aufgrund ihrer möglichen Wirkung auf die Thrombozytenfunktion und des daraus resultierenden perioperativen Blutungsrisikos nicht uneingeschränkt für die präoperative Analgesie empfohlen werden (Mathiesen et al. 2014). Übermäßige perioperative Blutungen können zu längeren Operations- und Anästhesiezeiten und einem erhöhten Komplikationsrisiko führen. Nicht alle NSAIDs blockieren jedoch irreversibel die Thrombozytenfunktion. Thrombozyten sind anfällig für COX1-Hemmung, daher kann die perioperative Verabreichung von 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 Aspirin 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 COX2 beinhaltet, ist ein wesentlicher Schritt bei der Frakturheilung. Daten aus Tierstudien legen nahe, dass NSAIDs und Coxibe die Frakturheilung verzögern können. Ergebnisse klinischer Studien am Menschen zur Wirkung der COX2-Hemmung auf die Frakturheilung sind jedoch nicht schlüssig und lassen darauf schließen, dass Auswirkungen reversibel und von Dauer und Dosierung abhängig sind (Wickerts et al. 2011; Pountos et al. 2012).

Nicht-saure antipyretische Analgetika

Paracetamol (Acetaminophen), Acetylsalicylsäure (Aspirin) 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 COX1 und COX2. 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 chirurgische 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 potentielle 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, bei schneller intravenöser Gabe Gefäßerweiterung mit Hypotonie und 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.

7.1. Dosierungstabelle Maus

Substanz	Dosis (in mg/kg, wenn nicht anders angegeben)	Applikationsart	Applikationsintervall	Bemerkungen
Carprofen	5-20	s.c.	12 h	(Ingrao et al. 2013; Foley et al. 2019)
	10-25	p.o.TW.	kontinuierlich	(Cho et al. 2019)
Flunixin – Meglumin	5	s.c.	12 h	(Arras et al. 2007)
Meloxicam	2-5	s.c.	6-12 h	Dauer und Analgesie kontrovers diskutiert (Ingrao et al. 2013; Chen et al. 2016; Foley et al. 2019)
	10-20	p.o.	12 h	
Paracetamol	200	s.c.	2-4 h	Abhängig vom Modell
	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 et al. 2015; Rudeck et al. 2020)
Buprenorphin	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. 2019)
Buprenorphin + Meloxicam	0,1 + 5	s.c.	≤12 h	
Buprenorphin + Carprofen	0,1 + 5	s.c.	≤12 h	(Parker et al. 2011b)
Tramadol Tramadol	0,1-1 mg/ml Trinkwasser	p.o.TW	dauernd	Dosierung im Trinkwasser abhängig vom Modell Präemptiv bei invasiven Eingriffen subkutane Injektion oder Tramadol empfohlen (Evangelista-Vaz et al. 2018; Evangelista Vaz et al. 2018; Jirkof et al. 2019)
	25	s.c.	ca. 2 h	z.B. 10 min. vor Beginn des Eingriffs

Substanz	Dosis (in mg/kg, wenn nicht anders angegeben)	Applikationsart	Applikationsintervall	Bemerkungen
Tramadol + Paracetamol	1 mg Tramadol + 3,5 mg Paracetamol in 1 ml Trinkwasser	p.o.TW	kontinuierlich	(Jirkof et al. 2018)
Bupivacain	1-2 (max. 8)	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 0,5%; 50 µl Bupivacain sollte auf 0,25% verdünnt werden, um größeres Volumen zu bekommen (Quelle: UC Denver)
Lidocain	2-4 (max. 7)	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 (1-2%); Lidocain 0,5 / 1% 50 µl Lidocain sollte auf 0,5% verdünnt werden, um größeres Volumen zu bekommen (Quelle: UC Denver)
Kombinationen aus Lidocain und Bupivacain	10 Lidocain und 2-5 Bupivacain	Infiltrations- anästhesie der Haut vor/nach einer Inzision Splash- Applikation direkt auf Wunde oder Schleimhaut	Wirkungseintritt nach ca. 5-10 min, Wirkdauer ca. 1 h	verdünnt mit NaCl (50:50)
Ropivacain	1-2 (max. 8)	s.c., Gewebe (Infiltration, Splash)	Wirkungseintritt nach ca. 15 min, Wirkdauer ca. 4-8 h	Ropivacain (0.2 % Naropin®); Ropivacain 0,5%; 50 µl Ropivacain wird hier nicht vorher verdünnt (Quelle: UC Denver)
Metamizol	1,25 mg/ml TW	p.o.TW	kontinuierlich	Cave: bitterer Geschmack bei manchen handelsüblichen Metamizol- Präparaten; Ansüßen sinnvoll (Kumstel et al. 2020)

7.2. Dosierungstabelle Ratte

Substanz	Dosis (in mg/kg, wenn nicht anders angegeben)	Applikationsart	Applikationsintervall	Bemerkungen
Carprofen	2-5	s.c.	12-24 h	Wirkung wird kontrovers diskutiert (Waite et al. 2015; Foley et al. 2019)
Flunixin - Meglumin	1-2,5	s.c.	12 h	
Ibuprofen	20	p.o.	12 h	max. 72 h
	0,2 mg/ml	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.		(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	(Hestehave et al. 2017)
	1 Tropfen (0.3 mg/ml)	p.o.	4-6 h	
	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)
Morphin	2,5 - 5	s.c., i.m.	4 h	(Hestehave et al. 2019)
Pethidin	15	i.m.		(Lascelles et al. 1995)
Piritramid	0,3	s.c.		
Tramadol	30	s.c.	kontinuierlich	(Taylor et al. 2016)
Tramadol	0,5 g/l im Trinkwasser	p.o.TW		(Taylor et al. 2016)
Bupivacain	5	s.c.	4 -6 h	
Lidocain	10	s.c., Gewebe (Infiltration, Splash)	20-40 min	
Ropivacain	2	s.c., Gewebe (Infiltration, Splash)		(Charlet et al. 2011)
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)
Grapiprant	1-133	p.o.	4 h	
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 (in mg/kg, wenn nicht anders angegeben)	Applikationsart	Applikationsintervall	Bemerkungen
Carprofen	4-5	i.v., s.c., p.o.	24 h	Wirkung wird kontrovers diskutiert (Wenger 2012; Hedenqvist et al. 2016; Benato et al. 2019)
Meloxicam	0,3-1,5	s.c., p.o.	24 h	(Turner et al. 2006a; Turner et al. 2006b; Fredholm et al. 2013)
Fentanyl	1-10 µg/kg	i.v.	2-4 h	
	Pflaster 3 µg/kg	transkutan	Applikation 24 h vor dem Eingriff, Wirkdauer bis 72 h	Keine Enthaarungscreme verwenden (Foley et al. 2001)
Tramadol	10-20	p.o.	12 h	Plasma-Niveau und Wirkung werden kontrovers diskutiert (Souza et al. 2008; Udegbumam et al. 2015)
	5	i.v., sc.		
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	Lokale Infiltration, loko-regionale Analgesie, Infiltrationskatheter (Schnellbacher et al. 2017)
	DTI 100 µg/kg/min	i.v.	48 h	
Prilocain + Lidocain (EMLA Creme®)	1 mm dick	transkutan	20 min vorher	(Keating et al. 2012)
Metamizol	20-50	langsam i.v., i.m., s.c.	4 h	

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

Substanz	Dosis (in mg/kg, wenn nicht anders angegeben)	Applikationsart	Applikationsintervall	Bemerkungen
Carprofen	M: 2	p.o., s.c., i.m.	12 h	
Flunixin - Meglumin	M: 2	i.m.	12 h	
Ketoprofen	M: 2	i.m., i.v., s.c.	24 h	
Ketorolac	M: 15-30 mg/Tier initial; dann 10-15 mg/Tier		8 h	
Meloxicam	M: 0,2	p.o., s.c., i.v.	24 h	
Paracetamol	M: 6 10	p.o. i.v.	6 h	
Buprenorphin	M: 5-20 µg/kg Cj: 5-10 µg/kg	s.c., i.m., i.v.	6 h	
Butorphanol	M: 0,05 Cj: 0,02	s.c.	4-6 h	Sedativum, kann respiratorische Depression auslösen
Fentanyl	M: 3-20 µg/kg	i.v., i.m.	60 min	Sedativum, kann respiratorische Depression auslösen
	DTI periop: 7-10 µg/kg/hr i.v.	i.v.	nach Bedarf	
	Pflaster: 25 µg/5-10 kg, 50 µg/10 kg Tier	transkutan	Applikation mind. 12 h vor dem Eingriff; 48-72 h	Darauf achten, dass das Tier es nicht entfernt
Morphin	M: 0,5-2	s.c., i.m.	6 h	
Tramadol	M: 2-4	p.o	12 h	
Bupivacain	bis 4	s.c., Gewebe (Infiltration, Splash)	4 h	
Lidocain	bis 2	s.c., Gewebe (Infiltration, Splash)	2 h	

7.5. Dosierungstabelle Hund

Substanz	Dosis (in mg/kg, wenn nicht anders angegeben)	Applikationsart	Applikationsintervall	Bemerkungen
Carprofen	4	s.c., i.v., p.o.	24 h	Dosis kann aufgeteilt verabreicht werden
Cimicoxib	2	p.o.	24 h	Anwendung bis 90 Tage
Meloxicam	Erste Dosis 0,2 weiterfolgende Dosen 0,1	s.c., p.o., auch i.v. möglich	24 h	
Robenacoxib	1-2	s.c., p.o.	24 h	Auf nüchternen Magen
Buprenorphin	0,01-0,03	i.m., i.v.	4-6 h	
Butorphanol	0,2-0,4	s.c., i.m., i.v., p.o.	1-2 h	Antitussive Wirkung
Fentanyl	Bolus: 1-10 µg/kg	i.v.	ca. 30 min	Aufgrund der kurzen Wirkung gut als Dauertropf
	DTI periop: 10-36 µg/kg/h	i.v.		
	Pflaster 3 µg/kg/h	transkutan	Applikation mind. 12 h vor der Eingriff, Wirkdauer bis 72 h	Kein Hautdepot; neue Pflaster 12 h in voraus applizieren
Methadon	0,1-0,5, bis 1,0	s.c., i.m., i.v.	3-4 h	
Morphin	0,1-0,5, bis 1,0	s.c., i.m., i.v.	3-4 h	i.v. Gabe langsam, da Histaminausschüttung
Tramadol	1-5	i.v., p.o.	8 h	i.v. langsam applizieren Wirkung und Wirkdauer werden kontrovers diskutiert
Bupivacain	bis 2 pro 24 h	s.c., Gewebe (Infiltration, Splash)	4-6 h	Nicht i.v. verabreichen
Lidocain	max. 8	s.c., i.m., i.v. Gewebe	30-120 min	
Ropivacain	bis 5 pro 24 h	s.c., Gewebe (Infiltration, Splash)	4-6 h	Epidural/spinal weniger motorische Blockade
Ketamin	Bolus: 1-5	s.c., i.m., i.v.	20-40 min	Dissoziative Wirkung deutlich länger
	DTI periop: 10-30 µg/kg/min	i.v.	nach Bedarf	
	DTI postop: 2-5 µg/kg/min			
Metamizol	20-50	s.c., i.m., p.o.	4 h	
Grapiprant	2	p.o.	24 h	Chronische und/oder neuropathische Schmerzen
Gabapentin	5-15	p.o.	8-12 h	Chronische und/oder neuropathische Schmerzen
Amantadin	2-3	p.o.	24 h	Chronische und/oder neuropathische Schmerzen

7.6. Dosierungstabelle Schwein

Substanz	Dosis (in mg/kg, wenn nicht anders angegeben)	Applikationsart	Applikationsintervall	Bemerkungen
Acetylsalicylsäure	10	p.o.	4-6 h	
Carprofen	4	s.c., p.o., i.v.	24 h	
Flunixin-Meglumin	2,2	i.m.	24 h	Einmalige Gabe empfohlen, 2. Gabe möglich
Ketoprofen	3	i.m.		Einmalige Gabe
Meloxicam	0,4	i.m., p.o., i.v.	24 h	
Phenylbutazon	10	p.o.	12 h	
Buprenorphin	0,01-0,05	s.c., i.m., i.v.	4-6 h	
Butorphanol	0,2	s.c., i.m., i.v.	2-4 h	
Fentanyl	5 µg/kg	i.v.	20-30 min	Intraoperativ in Kombination mit Anästhetika; Dosis muss je nach Substanz-Kombination angepasst werden
	DTI periop: 10-50 µg/kg/h	i.v.	Dauertropf	
	DTI postop: 3-10 µg/kg/h	i.v.	Dauertropf	
	Pflaster 3-4 µg/kg/h	transkutan	Applikation mind. 12 h vor dem Eingriff, Wirkdauer bis 72 h	Kein Hautdepot; neue Pflaster 12 h in voraus kleben (Osorio Lujan et al. 2017)
Methadon	0,3	i.v., i.m.	4 h	
Morphin	0,2	i.v., i.m.	4 h	i.v. langsam applizieren
Pethidin	2	i.m., i.v.	2 h	Maximal 1g/Tier
Piritramid	0,1-0,5	s.c., i.v.	2-3 h	
Sufentanyl	Bolus 5 µg/kg	i.v.	5-10 min	Intraoperativ in Kombination mit Anästhetika Dosis muss je nach Substanz-Kombination angepasst werden
	DTI 5-10 µg/kg/h	i.v.		
Tramadol	5	p.o.	6-8 h	Wirkung und Wirkdauer werden kontrovers diskutiert
Bupivacain	1-2	s.c., Gewebe (Infiltration, Splash)	4-6 h	nicht i.v. applizieren
Lidocain	2-4	s.c., Gewebe (Infiltration, Splash)	30-60 min	
Ropivacain	1-2	s.c., Gewebe (Infiltration, Splash)	4-6 h	
Ketamin	Bolus 2-5	i.m., i.v.	20-40 min	als adjuvante Therapie Dosis muss je nach Substanz-Kombination angepasst werden
	DTI möglich 0,6 mg/kg/h	i.v.	nach Bedarf	
Metamizol	20-50	i.v., i.m., p.o.	4-6 h	i.v. langsam applizieren

7.7. Dosierungstabelle Katze

Substanz	Dosis (in mg/kg, wenn nicht anders angegeben)	Applikationsart	Applikationsintervall	Bemerkungen
Carprofen	4	s.c., i.v., p.o.	24 h	Dosis kann auch aufgeteilt und 2x/Tag verabreicht werden
Meloxicam	Erste Dosis 0,1 weiterfolgende Dosen 0,05	s.c., p.o., auch i.v. möglich	24 h	
Robenacoxib	1-2	s.c., p.o.	24 h	Auf nüchternen Magen, maximale Gabe 6 Tage
Buprenorphin	0,01-0,02	i.m., i.v., oral transmukosal	4-6 h	
Butorphanol	0,2	s.c., i.m., i.v.	1-2 h	Bei viszerale Schmerzen
Fentanyl	Bolus: 1-5 µg/kg	i.v.	ca. 30 min	
	DTI periop: 6-10 µg/kg/h DTI postop: 2-15 µg/kg/h	i.v.	nach Bedarf	
	Pflaster 3 µg/kg/h	transkutan	Applikation mind 12 h vor der Eingriff, Wirkdauer bis 72 h	Hautdepot; neue Pflaster muss nicht in voraus appliziert werden
Methadon	0,1-0,4, bis 0,8	s.c., i.m., i.v.	3-4 h	
Morphin	0,1-0,4, bis 0,8	s.c., i.m., i.v.	3-4 h	
Tramadol	1-4 (i.v. 2)	i.v., p.o.	8 h	
Bupivacain	bis 2 pro 24 h	s.c., Gewebe	4-6 h	Nicht i.v. verabreichen
Lidocain	max. 4-6 / Tag	s.c., i.m., i.v. Gewebe	30-120 min	
Ropivacain	bis 2 pro 24 h	s.c., Gewebe	4-6 h	Epidural/spinal weniger motorische Blockade
Ketamin	Bolus: 1-6	s.c., i.m., i.v.	20-40 min	Dissoziative Wirkung deutlich länger
	DTI periop: 10-30 µg/kg/min DTI postop: 2-5-µg/kg/min	i.v.	nach Bedarf	
Metamizol	20-50	s.c., i.m., p.o.	6 h	Kann bei wachen Katzen bei oraler Gabe zu starker Salivation führen
Gabapentin	5-15	p.o.	8-12 h	Chronische und/oder neuropathische Schmerzen

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

Substanz	Dosis (in mg/kg, wenn nicht anders angegeben)	Applikationsart	Applikationsintervall	Bemerkungen
Acetylsalicylsäure	MS: 50 - 100	p.o.	einmalig	Hohe Dosis ist ototoxisch (Neiger-Aeschbacher 2002)
Carprofen	4	s.c.	12-24 h	(Neiger-Aeschbacher 2002) (Oliver et al. 2017)
Flunixin-Meglumin	MS: 3-5 CHI: 1-3	s.c.	12-24 h	(Fehr et al. 2014)
Meloxicam	0,2 initial, dann 0,1 Dosissteigerung bis 0,6 möglich	p.o.	24 h	
Paracetamol	MS: 60-120	p.o., i.p.	24 h	2018 für MS zugelassen in Deutschland
	1-2 mg/ml Trinkwasser	p.o.TW	kontinuierlich	
Buprenorphin	0,05-0,1	s.c., i.p.	6-12 h	(Mueller 2018)
Butorphanol	MS: 0,5-1	s.c.	4-6 h	
Metamizol	100-200	p.o.	alle 4-6 h	

7.9. Dosierungstabelle Frettchen

Substanz	Dosis (in mg/kg, wenn nicht anders angegeben)	Applikationsart	Applikationsintervall	Bemerkungen
Carprofen	4	s.c., i.v., p.o.	24 h	Dosis kann auch aufgeteilt und 2x/Tag verabreicht werden
Meloxicam	0,2	s.c., p.o.	24 h	
Buprenorphin	0,01-0,05	i.m., i.v.	4-6 h	
Butorphanol	0,1-0,4	s.c., i.m., i.v.	1-2 h	
Fentanyl	Bolus: 1-5 µg/kg	i.v.	ca. 30 min	
	DTI: 6-20 µg/kg/h	i.v.	nach Bedarf	Aufgrund der kurzen Wirkung gut als DTI
Methadon	0,1-0,5	s.c., i.m.	3-4 h	
Morphin	0,1-0,6	s.c., i.m.	3-4 h	
Bupivacain	max. 2 / Tag	s.c., i.m., Gewebe	4-6 h	Nicht i.v. verabreichen
Lidocain	max. 4-6 / Tag	s.c., i.m., i.v. Gewebe	30-120 min	
Ketamin	Bolus: 2-10, bis 20	s.c., i.m., i.v.	20-40 min	Wirkdauer dosisabhängig, i.m. Injektion vermeiden bei kleinen Tieren
	DTI periop: 10-30-µg/kg/min DTI postop: 2-5 µg/kg/min	i.v.	nach Bedarf	
Metamizol	20-50	s.c., i.m., p.o.	4-6 h	

7.10. Dosierungstabelle Schaf und Ziege

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

7.11. Dosierungstabelle Hamster

Substanz	Dosis (in mg/kg, wenn nicht anders angegeben)	Applikationsart	Applikationsintervall	Bemerkungen
Acetylsalicylsäure	240	p.o.	24 h	(Neiger-Aeschbacher 2002)
Carprofen	5	s.c.	24 h	
Meloxicam	0,5	p.o.	24 h	
Flunixin-Meglumin	2,5	s.c.	24 h	(Emmerich & Hein 2018)
Paracetamol	200	p.o., i.p.	24 h	(Neiger-Aeschbacher 2002)
	1-2 mg/ml TW	p.o., TW	kontinuierlich	
Buprenorphin	0,05-0,1	s.c., i.p.	6-12 h	
Butorphanol	1-2	s.c.	4-6 h	

8. Empfehlungen für Analgesieverfahren

Die Angaben zum Ausmaß der Schmerzbelastung und Vorschläge zur Dauer der Therapie beruhen auf dem allgemeinen Kenntnisstand und Erfahrungen von Spezialisten. Aktuelle Erkenntnisse aus der wissenschaftlichen Literatur (Stand 2019) wurden einbezogen soweit diesbezügliche Publikationen vorliegen.

Die Empfehlungen beziehen sich auf die Bedingungen bei bekannten, etablierten Modellen 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, mechanistisch und balanciert gestaltet sein. Dieses Ziel wird durch den kombinierten Einsatz von Opiaten, Ketamin, Lokalanästhetika und entsprechender Adjuvantien, wie beispielsweise alfa2-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).

8.1. Kopf

Gesichtsschädel

Gewebe / Organ	Zugang	Beispiele	Ausmaß der Schmerzbelastung (Stärke und Dauer 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 wachsenden Tumoren	Hund geringgradig, Katze mittel- bis hochgradig geringgradig, Pulpitis mittelgradig bei ausreichender Stabilität gering, bei Instabilität und bei Verletzungen des <i>N. alveolaris</i> mittel- bis hochgradig Leiden und Schäden durch eingeschränkte Nahrungsaufnahme	3-5 Tage perioop; nach Bedarf länger, wenn klinische Symptome	Hund Schwein Nager	Lokalanästhesie während des Eingriffs Antiphlogistika (steroidal und nichtsteroidal) Bei Irritationen der Gehirnnerven oft zusätzlich Opioide erforderlich
Kiefergelenk	diverse	Implantate, Resektionen Zahnextraktionen	abhängig von der Kaubelastung myofaszielles Syndrom der Kaumuskulatur Symptomatik mit Konvergenz zu anderen Strukturen im Versorgungsgebiet des <i>N. trigeminus</i> mittelgradig bis hoch Leiden und Schäden durch eingeschränkte Nahrungsaufnahme	3-5 Tage	Schwein Hund Nager	Lokalanästhesie während des Eingriffs 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	Lokalanästhesie während des Eingriffs Metamizol, Paracetamol bis zu Opioiden
Innen-, Mittelohr äußerer Gehörgang		Bullaosteotomie	sehr schmerzempfindliche Strukturen (<i>N. facialis</i> , <i>N. trigeminus</i>); hohe Schmerzbelastung	3-5 Tage	alle	Multimodal: Metamizol, Paracetamol, NSAIDs mit Opioiden, Lokalanästhesie

Gewebe / Organ	Zugang	Beispiele	Ausmaß der Schmerzbelastung (Stärke und Dauer der Schmerzen)	Dauer der Therapie	Häufige Tierart(en)	Vorschläge zur Therapie
Auge, Augenhöhle		ophthalmologische Modelle	Irritationen der Kornea oder des <i>N. opticus</i> hoch schmerzhaft	3-5 Tage	alle	Antiphlogistika (steroidal und nichtsteroidal), lokale Anästhesie Bei Bedarf 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 Schmerzbelastung (Stärke und Dauer der Schmerzen)	Dauer der Therapie	Häufige Tierart(en)	Vorschläge zur Therapie
Neurokranium	Trepanation, Bohrlöcher	Stereotaktische Operationen (<i>head mount</i>) Sonden-Implantation Linsenimplantation (<i>cranial window</i>)	schmerzhaft bei Zugang und Irritationen post-op. (Instabilität von Implantaten, Infektionen) Periost und Meningen sind sehr schmerzempfindlich	1-5 Tage p.op.	alle	Lokalanästhetikum kombiniert mit Opiaten und NSAIDs Aseptische Technik erforderlich
	minimale Trepanation	Inokulationen von Gewebe, Zellen oder infektiösen Substanzen	direkt p.op. gering	2 Tage	Maus, Ratte	Lokalanästhetikum in Kombination mit NSAIDs

Gewebe / Organ	Zugang	Beispiele	Ausmaß der Schmerzbelastung (Stärke und Dauer der Schmerzen)	Dauer der Therapie	Häufige Tierart(en)	Vorschläge zur Therapie
		Tumorimplantation	bei Erhöhung des intrakraniellen Drucks schmerzhaft (Tumorwachstum, Ödem) Ausstrahlung in Gesicht- und Halsregion	bei bestehenden Raumforderungen Dauertherapie		Lokalanästhetikum in Kombination mit Opioiden oder Antiphlogistika Evtl. Ödem therapieren (Mannit-Infusion)
			epileptiforme Anfälle können das Leiden erhöhen!	Abbruchkriterien!		Zusätzlich: Antikonvulsiva, Sedativa
		<i>Kainate</i> -Modell	epileptiforme Anfälle	24 h	Maus	Zusätzlich: Antikonvulsiva, Sedativa (Midazolam, Diazepam)
		Schädel-Hirn Trauma globales Hirntrauma	bei Erhöhung des intrakraniellen Drucks schmerzhaft	3 Tage	Maus Ratte	Opioide und/oder Antiphlogistika Ödem therapieren (Mannit-Infusion) In der Regel <i>non-recovery</i>
		Meningitis	starke Schmerzen		Maus	Buprenorphin

Peripheres Nervensystem

Gewebe / Organ	Zugang	Beispiele	Ausmaß der Schmerzbelastung (Stärke und Dauer der Schmerzen)	Dauer der Therapie	Häufige Tierart(en)	Vorschläge zur Therapie
		Neuropathischer Schmerz 1. <i>Sciatic nerve lesion</i>	mechanische Allodynie (erhöhte Berührungsempfindlichkeit)		Maus Ratte	Trizyklische Antidepressiva, z. B. Nortriptylin 5 mg/kg intraperitoneal 2x tägl. (Effekt erst nach ca. 2 Wochen sichtbar) (Yalcin et al. 2014) Antikonvulsiva z.B. Gabapentin, Pregabalin
		2. <i>Nerve spared models</i> (Läsion des <i>N. peroneus</i> und des <i>N. tibialis</i>) (<i>N. surae</i> bleibt verschont)	erhöhte Berührungsempfindlichkeit im lateralen Hautareal der Pfote, das vom <i>N. surae</i> innerviert wird		Maus Ratte	Trizyklische Antidepressiva Antikonvulsiva
		3. Rückenmarksverletzung	bei über 60% aller Patienten mit Rückenmarksverletzungen kommen neuropathische Schmerzen vor		Maus Ratte	Trizyklische Antidepressiva, z. B. Nortriptylin 5 mg/kg intraperitoneal 2x tägl. (Effekt erst nach ca. 2 Wochen sichtbar) Antikonvulsiva z. B. Serotonin-Noradrenalin- Wiederaufnahme-hemmer z. B. Duloxetine
		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 Schmerzbelastung (Stärke und Dauer der Schmerzen)	Dauer der Therapie	Häufige Tierart(en)	Vorschläge zur Therapie
Nervenwurzel auch Bandscheibe	Dorsolateral, dorsal, ventral, ventral laparos- kopisch, thorakos- kopisch	experimentelle Radikulitis, Stenose Operationen und experimentelle Entzündungen oder Degeneration der Bandscheibe Irritationen bei allen Wirbelsäulenoperationen 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 mittel- bis hochgradig	2-3 Tage	alle	Antiphlogistika (steroidal und nichtsteroidal) und Opiode Muskelentspannung (Midazolam, Diazepam) evtl. Ödem therapieren (Mannit-Infusion) Harnblasenkontrolle
kleine Wirbelgelenke Deckplatten der Wirbelkörper auch Bandscheibe	dorsal, dorsolateral dorsolateral ventral	Implantate, Versteifungen Eingriffe an der Bandscheibe oder Rückenmark Laminektomie	nicht radikulärer Schmerz: dumpf, tiefsitzend, schlecht lokalisierbar Spasmus der tiefen paravertebralen Muskulatur (Bogduk, 1983) mittel- bis hochgradig	3-5 Tage	alle	NSAIDs Nur gelegentlich zusätzlich Opiode erforderlich

8.2. Bewegungsapparat

Extremitäten

Gewebe / Organ / Modell	Zugang	Beispiele	Ausmaß der Schmerzbelastung (Stärke und Dauer der Schmerzen)	Dauer der Therapie	Häufige Tierart(en)	Vorschläge zur Therapie
Knochen	diverse	Frakturmodelle	stabil: gering bis mäßig instabil: schwer	2-3 Tage Dauertherapie oder <i>non-recovery</i>	alle	Loko-regionale Anästhesie, Tramadol, andere Opioide (Buprenorphin)
Knochenmark		Injektion KM-Punktion		2 Tage	Nager Großtiere	Unter Narkose, NSAIDs
Muskel, Faszie	diverse	Zugang zum Skelettsystem, Arthrotomien, Traumamodelle	myofaszialer Schmerz: Dysfunktion und lokale Schmerzhaftigkeit sowie entfernt ausgestrahlter Schmerz autonome Fehlregulation möglich mittel- bis hochgradig	3-5 Tage	alle	NSAIDs, Metamizol (kurze Wirkzeit) Nur gelegentlich zusätzlich Opioide erforderlich Antiphlogistische Therapie oft nicht mit Versuchsmodell vereinbar, dadurch besondere Belastung
Gelenk	diverse	Orthopädische Modelle Knorpelregeneration	häufig myogene und arthrogene Schmerzen mittelgradig	3-5 Tage	alle	Multimodal: Lokalanästhesie, NSAIDs, Opioide
Pfote Zehenendorgan		Injektionen: Formalintest, CFA zur Induktion einer Entzündung Immunisierungen, Verbrennungen, Verätzungen, Quetschungen	meist ausgeprägt schmerzhaft Inflammation Mechanische Allodynie	mind. 5 Tage	Maus Ratte	NSAIDs Metamizol, Pregabalin

Gewebe / Organ / Modell	Zugang	Beispiele	Ausmaß der Schmerzbelastung (Stärke und Dauer der Schmerzen)	Dauer der Therapie	Häufige Tierart(en)	Vorschläge zur Therapie
Transplantation		Hinterextremität	hoch schmerzhaft neuropathische Schmerzen	bis 5 Tage	Ratte	Regional-anästhesie: Nerven Splash, NSAIDs und Opiode Ketamin (besonders präemptiv) Therapieversuch mit Gabapentin Perphenazin (Decentan®) für 3-5 Tage
Tumormodelle			Tumorstadium: ○ Knochen- und Weichteilinfektion ○ Kompression u. Infiltration von Nerven-, Blut- und Lymphgefäßen ○ Ödem mit Durchblutungsstörungen ○ Tumornekrosen der Haut, Ulzeration und Sekundärinfektion Therapiebedingt: ○ Bestrahlung: Fibrose, Neuropathie, Strahlenosteomyelitis ○ Chemotherapie: Entzündungen, Neuropathien, Knochen- und Periostschmerz, Weichteilschmerz, radikulärer Schmerz Funktionsausfälle und Reizungen direkt tumorbedingt 60-90%, therapiebedingt ca. 5% der Schmerzbelastung (Twycross, Fairfield 1982) 37% bereits im Frühstadium schmerzhaft (Mensch)! Schmerzprävalenz (Zech et al. 1988, Bonica 1985): 60% Weichteil-, 75-80% Knochentumoren meist hochgradig schmerzhaft (Bonica, 1990)	Langzeittherapie	Maus, Ratte	Steroidale und nichtsteroidale Antiphlogistika, in späteren Stadien zusätzlich Opiode erforderlich

8.3. Respirationstrakt

Trachea

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

Lunge

Gewebe / Organ / Modell	Zugang	Beispiele	Ausmaß der Schmerzbelastung (Stärke und Dauer der Schmerzen)	Dauer der Therapie	Häufige Tierart(en)	Vorschläge zur Therapie
Teilresektion	Thorakotomie Thorakale Fensterung		hochgradig (Thorakotomie)	3-8 Tage	alle	Lokalanästhesie (z.B. interkostal) + Opioid + evtl. NSAIDs und/oder evtl. Metamizol
Transplantation Allotransplantation	Thorakotomie		hochgradig (Thorakotomie) bei Transplantatversagen	3-8 Tage länger entsprechend Symptomatik	Maus Ratte Schwein Hund	Lokalanästhesie (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

8.4. Herz-Kreislaufsystem

Eingriffe am Herzen

Modell	Zugang	Beispiele	Ausmaß der Schmerzbelastung (Stärke und Dauer 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 intercostaler Zugang	Infarkterzeugung durch vollständigen oder unvollständigen Verschluss von Koronargefäßen (z. B. Ligatur, Ameroid-Konstriktoren) Stenose der großen Gefäße (z. B. A. <i>pulmonalis</i>, Aorta) Erprobung von chirurgischen Techniken, Geräten, Materialien, Substanzen oder Implantaten (z. B. Operations-Roboter, Lasertechnik, Herzklappenersatz) Operation zur chronischen Instrumentierung für Messungen von Herzfunktionen (z. B. Telemetrie-Sender, Dauerkatheter) Gentherapie Experimente	starke Schmerzbelastung für 1-2 Tage mittelgradige Schmerzen bis zu 5 Tage nach dem Eingriff Analgesie unverzichtbar zusätzliche Schmerzbelastung variabel / abhängig vom Modell Schmerzbeurteilung und -behandlung je nach klinischem Befund	bis 3-5 Tage, abhängig vom klinischen Befund	Schwein Kalb Schaf Hund Kaninchen Ratte Maus	Multimodale Analgesie empfohlen: Opioide, NSAIDs, Antipyretika, Lokalanalgesie, Adjuvantien Intra- und post-operative Leitungsanästhesie der <i>Nn. intercostales</i> empfohlen

Modell	Zugang	Beispiele	Ausmaß der Schmerzbelastung (Stärke und Dauer der Schmerzen)	Dauer der Therapie	Häufige Tierart(en)	Vorschläge zur Therapie
Eingriffe am Herzen mit Eröffnung des Thorax (chronische <i>open-chest</i> Modelle)	Sternotomie	Infarkterzeugung durch vollständigen oder unvollständigen Verschluss von Koronargefäßen (z. B. Ligatur, Ameroid-Konstriktoren) Stenose der großen Gefäße (z. B. A. <i>pulmonalis</i>, Aorta) Erprobung von chirurgischen Techniken, Geräten, Materialien, Substanzen oder Implantaten (z. B. Operations-Roboter, Lasertechnik, Herzklappenersatz) Operation zur chronischen Instrumentierung für Messungen von Herzfunktionen (z. B. Telemetrie-Sender, Dauerkatheter) Gentherapie Experimente	starke Schmerzbelastung für 2-4 Tage, anschließend längerdauernde mittelgradige Schmerzbelastung Analgesie unverzichtbar Bei chronischen Experimenten wird von der Sternotomie, aufgrund der Invasivität des Eingriffs und des Schweregrades der Folgen abgeraten. zusätzliche Schmerzbelastung variabel / abhängig vom Modell Schmerzbeurteilung und -behandlung je nach klinischem Befund	bis zum Verschwinden von Schmerzsymptomen, mindestens 5-7 Tage	Schwein Kalb Schaf Hund Kaninchen Ratte Maus	Multimodale Analgesie: Opioide, NSAIDs, Antipyretika, Lokalanalgesie, Adjuvantien Intra- und post-operative Leitungsanästhesie der <i>Nn. intercostales</i> empfohlen
Eingriffe am Herzen OHNE Eröffnen des Thorax	Thorakoskopie	Eingriffe am Perikard	mittlere Schmerzbelastung für 1-3 Tage in Ausnahmefällen (größere Gewebsläsionen) auch mittlere Schmerzbelastung für 1-2 Tage möglich	1-3 Tage	Hund Schaf Schwein	Opioide, NSAIDs, Antipyretika Lokalanalgesie

Modell	Zugang	Beispiele	Ausmaß der Schmerzbelastung (Stärke und Dauer der Schmerzen)	Dauer der Therapie	Häufige Tierart(en)	Vorschläge zur Therapie
Eingriffe am Herzen OHNE Eröffnen des Thorax	A. / V. <i>femoralis</i> <i>A. carotis</i> <i>V. jugularis</i>	Herzkatheter-Untersuchungen, Herzkranzgefäßdilatationen mit und ohne Verabreichung von Substanzen Stent-Implantation, Arterioskleroseinduktion mit Kathetern, Mikroembolisierung, Myokardinfarkt	geringe Schmerzbelastung für 1-3 Tage in Ausnahmefällen (größere Gewebs- läsionen) auch mittlere Schmerz- belastung für 1-2 Tage möglich	1-2 Tage	Schwein Schaf Hund Kaninchen	Opioide, NSAIDs, Antipyretika Lokalanalgesie
Allotransplantation Herz / Abdomen	Spender: Thorakotomie Empfänger: Laparotomie	Allotransplantation zwischen verschiedenen Rattenstämmen oder transgenen Mäusen	Spender: keine Schmerztherapie erforderlich Empfänger: geringe - mittelgradige Schmerzbelastung für 1-3 Tage durch Laparotomie und Implantation des Fremdorgans mögliche länger dauernde Belastung durch sekundäre Reaktionen, z. B. Abstoßung, Thrombosierung etc. möglich	2-5 Tage	Ratte Maus	Opioide, NSAIDs, Antipyretika, Lokalanalgesie
Induktion von pathologischen Veränderungen am Herzen durch toxische Substanzen	peroral, par- enteral	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, Detergenzien, Elektrolyte	Schmerzbelastung 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

Modell	Zugang	Beispiele	Ausmaß der Schmerzbelastung (Stärke und Dauer der Schmerzen)	Dauer der Therapie	Häufige Tierart(en)	Vorschläge zur Therapie
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 Schmerzbelastung (Stärke und Dauer 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 EKG und/oder Blutdruck Dauerkatheter in peripheren Blutgefäßen	abhängig vom Zugang und dem Ausmaß der Gewebsläsion Affe, Hund, Schwein: geringe Schmerzbelastung für 1-3 Tage Ratte: geringe bis mittlere Schmerzbelastung für 3-5 Tage Maus: mittlere bis starke Schmerzbelastung für 3-5 Tage	Affe, Hund Schwein: 1-3 Tage Maus, Ratte: 3-5 Tage	Affe Hund Schwein Ratte Maus	Opioide NSAIDs

Modell	Zugang	Beispiele	Ausmaß der Schmerzbelastung (Stärke und Dauer der Schmerzen)	Dauer der Therapie	Häufige Tierart(en)	Vorschläge zur Therapie
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	geringe bis mittlere Schmerzbelastung für 1-3 Tage, Schmerzen nur durch die Operation	1-3 Tage	Kaninchen Ratte Maus	Opioide NSAIDs Cave: Bei Meer-schweinchen, Gerbil, Chinchilla und einigen Maus- und Rattenstämmen führt der Verschluss der <i>A. carotis</i> oder der <i>A. femoralis</i> zu Ischämie (Absterben der Gliedmaße) des Versorgungsgebietes
Hirn-schlag MCAO-Modell	<i>A. cerebialis media</i>	Induktion von Hirninfarkten (fokale Ischämie) durch Kauterisierung oder Katheterisierung der <i>A. cerebialis media</i>	Ausmaß der Schmerzen abhängig von Lokalisation und Größe des Infarktes Beurteilung aufgrund bekannter Daten und durch klinische Untersuchung	abhängig vom Verlauf	Maus Ratte Kaninchen	Paracetamol, NSAIDs und evtl. Opioide
	<i>A. carotis</i>	globale Ischämie des Gehirns durch transienten Verschluss beider Karotis-Arterien	Ausmaß der Schmerzen abhängig von Lokalisation und Größe des Infarktes Beurteilung aufgrund bekannter Daten und durch klinische Untersuchung	abhängig vom Verlauf	Maus Ratte Kaninchen	Paracetamol, NSAIDs und evtl. Opioide
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>	geringe bis mittlere Schmerzbelastung 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	Kaninchen	NSAIDs, Opioide (z. B. Fentanylpflaster)

Modell	Zugang	Beispiele	Ausmaß der Schmerzbelastung (Stärke und Dauer der Schmerzen)	Dauer der Therapie	Häufige Tierart(en)	Vorschläge zur Therapie
Induktion von Arteriosklerose oder Entzündung in peripheren Blutgefäßen	<i>A. carotis</i> <i>A. femoralis</i>	Arteriosklerose der <i>A. carotis</i>	geringe bis mittlere Schmerzbelastung für 1-3 Tage	1-3 Tage	Kaninchen Ratte	Opioide NSAIDs einmalige Verabreichung vor Erwachen aus der Anästhesie ist oft ausreichend
Transplantation von peripheren Blutgefäßen, Implantation von Gefäßprothesen und Koronarstents	<i>A. carotis</i> <i>V. jugularis</i> <i>V. cava</i> <i>Aorta abdominalis</i>	Allotransplantation der <i>A. carotis</i> zwischen verschiedenen transgenen Mausstämmen Autotransplantation von Blutgefäßen (Arterie:Vene); Erprobung von Prothesen an großen Gefäßen im Bauchraum	geringe bis mittlere Schmerzbelastung für 1-3 Tage	1-3 Tage	Maus Ratte Schaf Schwein Hund	Opioide NSAIDs
Wachstum von peripheren Blutgefäßen	Haut	<i>skinfold chamber</i> : durchsichtige Kammer, in die Haut integriert	geringe bis mittlere Schmerzbelastung für 1-3 Tage	1-3 Tage nach Implantation	Maus Hamster	Opioide NSAIDs

8.5. Verdauungstrakt

Ösophagus

Gewebe / Organ / Modell	Zugang	Beispiele	Ausmaß der Schmerzbelastung (Stärke und Dauer der Schmerzen)	Dauer der Therapie	Häufige Tierart(en)	Vorschläge zur Therapie
Ösophagus (Speiseröhre)	nicht-invasiv	Stentimplantation	keine bei intaktem Organ		Maus	ggfs. NSAIDs
		Azidifikation	gering bis mittel je nach Gewebeschädigung		Maus	NSAIDs

Magen-Darm-Trakt

Gewebe / Organ / Modell	Zugang	Beispiele	Ausmaß der Schmerzbelastung (Stärke und Dauer 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	gering- bis mittelgradig schmerzhaft für einige Tage	1-3 Tage	alle	Lokalanästhesie, NSAIDs, Metamizol, Paracetamol Opioide
Laparoskopie	diverse	Übungseingriffe, Organentnahme, Implantationen	geringe Schmerzhaftigkeit, da nur kleine Operationsschnitte notwendig	1-2 Tage	Schwein Schaf	NSAIDs, Metamizol, Paracetamol
Magen (<i>Gaster</i>)	ventro- oder para-mediane Laparotomie	Magenresektion (vollständig / partiell) Magenfistel (Kanüle, Port) Pouchanlage (Heidenhein, Pavlov) Magenulzera Pyloroplastik	gering- bis mittelgradig 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 Entzündungs-schmerzen 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	loko-regionale Anästhesie, NSAIDs (Opioide)
Pansen (<i>Rumen</i>)		Pansenfistel Abdominale Fensterung		3 Tage	Wiederkäuer	paravertebraler Block, Schnittlinien-infiltration mit Lokalanästhetika, NSAID

Gewebe / Organ / Modell	Zugang	Beispiele	Ausmaß der Schmerzbelastung (Stärke und Dauer der Schmerzen)	Dauer der Therapie	Häufige Tierart(en)	Vorschläge zur Therapie
Darm (<i>Intestinum</i>)	Ventro- oder paramediane Laparotomie	Pouchanlage, Fistel (z. B. Duodenum: exkretorische Pankreasfunktion) <i>Anus praeter</i> Anlage Darmresektion Darmtransplantation Schleimhauttransplantation intestinaler Bypass Ballonerweiterung Colon (Kolikmodell) Ileusmodelle	gering- bis mittelgradig schmerzhaft durch die Laparotomie für 2-3 Tage starke Schmerzen bei Koliksymptomatik infolge krampfartiger muskulärer Kontraktionen oder starker Dehnung des Darmes für die Dauer der Symptome schmerzbedingt kann eine vegetative Symptomatik hinzukommen (Erbrechen, Darmatonie)	2-3 Tage bei Koliken bis zum Abklingen der Symptome	Maus Ratte Kaninchen Schwein Hund	NSAIDs, Metamizol, Spasmolytika nach Symptomatik, bei starken Schmerzen Opiode CAVE! Darmatonie
	Sepsis	<i>Cecal ligation and fecal slurry injection</i> , LPS-Injektion			Maus Ratte Schwein (<i>non-recovery</i>)	Opiode
	Entzündungen	z. B. Colitis			Maus Ratte	zum jetzigen Zeitpunkt ist nicht geklärt, welche Analgesie effektiv ist. Mögliche negative Wechselwirkungen mit Analgetika sind bekannt (Blennerhassett et al. 2017)

Leber (Hepar)

Gewebe / Organ / Modell	Zugang	Beispiele	Ausmaß der Schmerzbelastung (Stärke und Dauer der Schmerzen)	Dauer der Therapie	Häufige Tierart(en)	Vorschläge zur Therapie
Gallenblase	Laparotomie	Cholecystektomie	Laparotomie: - mittelgradig schmerzhaft	2-3 Tage	Maus Schwein Hund	Lokalanästhesie, NSAIDs, Metamizol, Paracetamol Opioide
	Laparoskopie	Cholecystektomie	Laparoskopie: gering bis mittelgradig schmerzhaft; somatische Schmerzen aufgrund Irritation (niedriger pH) des Peritoneum durch insuffliertes CO ₂	1-2 Tage	Maus Schwein Hund	Metamizol, NSAIDs ggfs. Opioide
Gallengang	Laparotomie	Kanülierung zur Gewinnung von Galle Injektionen (z.B. in Vatersche Papille)	Laparotomie: - mittelgradig schmerzhaft	2-3 Tage	alle	Lokalanästhesie NSAIDs, Metamizol, Paracetamol Opioide
Gallengang	Laparoskopie	Kanülierung zur Gewinnung von Galle Injektionen (z.B. in Vatersche Papille)	Laparoskopie: gering bis mittelgradig schmerzhaft; somatische Schmerzen aufgrund Irritation (niedriger pH) des Peritoneum durch insuffliertes CO ₂	1-2 Tage	alle	Lokalanästhesie NSAIDs, Metamizol, Paracetamol Opioide
Gallensteine	ohne	Therapieversuche (z. B. Laser)	nicht schmerzhaft solange keine - Entzündung oder - Obstruktion des Gallenganges: dann hochgradig schmerzhaft	entsprechend Symptomatik	Maus Schwein	Metamizol NSAIDs ggfs. Spasmolytika ggfs. Opioide
Leberbiopsie	perkutan		Post-operativ kaum schmerzhaft		alle	unter Allgemeinanästhesie; die präventive Analgesie ist ausreichend
Transfektion von Leberzellen	Laparotomie	Hydrodynamische Injektion in die Pfortader (<i>Vena portae</i>)	Laparotomie: mittelgradig schmerzhaft; Geringgradig schmerzhaft durch transiente Leberschwellung	2-3 Tage	Schwein Maus	Lokalanästhesie NSAIDs, Metamizol, Paracetamol ggf. Opioide

Gewebe / Organ / Modell	Zugang	Beispiele	Ausmaß der Schmerzbelastung (Stärke und Dauer der Schmerzen)	Dauer der Therapie	Häufige Tierart(en)	Vorschläge zur Therapie
Ischämie (Teilschämie Leberlappen, mit oder ohne Reperfusion)	Laparotomie	Induktion durch Verschluss der Blutgefäßversorgung: - partiell - total	Laparotomie: mittelgradig schmerzhaft	2-3 Tage	Maus Ratte Schwein	Lokalanästhesie NSAIDs, Metamizol, Paracetamol Opioide
Hepatektomie	Laparotomie		Laparotomie: mittelgradig schmerzhaft	2-3 Tage	alle	Lokalanästhesie NSAIDs, Metamizol, Paracetamol Opioide
Transplantation (Empfänger)	Laparotomie	orthotop, heterotop autogen, syngen allogenen, xenogen	Laparotomie: mittelgradig schmerzhaft bei Komplikationen bis hochgradige Belastung möglich	2-3 Tage; länger entsprechend Symptomatik	Maus Ratte Schwein Hund	Lokalanästhesie NSAIDs, Metamizol, Paracetamol Opioide
Tumorimplantation	Laparotomie	Implantation von Tumorzellen, -geweben oder -fragmenten in die Leber	Laparotomie: mittelgradig schmerzhaft Tumor: abhängig von spez. Eigenschaften des Tumors (z.B. Wachstum, Metastasierung, ..) keine bis hochgradige Schmerzbelastung	Laparotomie: 2-3 Tage, Tumor: entsprechend Symptomatik	Maus Ratte	Lokalanästhesie NSAIDs, Metamizol, Paracetamol Opioide
Hepatoze	Laparotomie	Gallengangverschluss	Laparotomie: mittelgradig schmerzhaft Anpassungsvorgänge in der frühen Stauungsphase sind kaum schmerzhaft. Ausgenommen einzelne Mäusestämme oder GM-Linien, bei denen Morbidität, Schmerzzeichen und Mortalität beobachtet wurden.	2-3 Tage Bei Schmerzzeichen länger, entsprechend Verlauf	Maus Ratte	Lokalanästhesie Metamizol NSAIDs Opioide

Gewebe / Organ / Modell	Zugang	Beispiele	Ausmaß der Schmerzbelastung (Stärke und Dauer der Schmerzen)	Dauer der Therapie	Häufige Tierart(en)	Vorschläge zur Therapie
Leberzirrhose, Lebernekrose	Injektion i.v., i.p.	Hepatotoxine z. B. D-Galactosamine	nicht schmerzhaft		Maus Ratte	
	oral, Injektion i.p.	Tetrachlorkohlenstoff	nicht schmerzhaft		Maus Ratte	
	Diät	"high-fat - low choline - low protein"	nicht schmerzhaft		Maus Ratte Kaninchen	
Leberzirrhose, Lebernekrose Hepatitis		Spontan, Phänotyp, Folgeerkrankung	nicht schmerzhaft		Maus	
Leberversagen	Endstadium Lebernekrose/Zirrhose/Hepatitis	Phänotyp, Folgeerkrankung	hohe Belastung im Endstadium durch allgemeine oder spezifische Symptome, z.B. Nausea, Apathie, Koma, ...	entsprechend Stadium und Symptomatik	Alle	Metoclopramid, H2-Blocker

Pankreas (Bauchspeicheldrüse)

Gewebe / Organ / Modell	Zugang	Beispiele	Ausmaß der Schmerzbelastung (Stärke und Dauer der Schmerzen)	Dauer der Therapie	Häufige Tierart(en)	Vorschläge zur Therapie
Pankreatektomie	Laparotomie	vollständig/partiell	gering- bis mittelgradig schmerzhaft (Laparotomie)	2-3 Tage	Ratte Schwein Hund	Lokalanästhesie, NSAIDs, Metamizol, Paracetamol Opioide
Transplantation (Empfänger)	Laparotomie		gering- bis mittelgradig schmerzhaft (Laparotomie) bei Transplantatversagen bis hochgradig	2-3 Tage länger entsprechend Symptomatik,	Maus Ratte Schwein Hund	Lokalanästhesie, NSAIDs, Metamizol, Paracetamol Opioide

Gewebe / Organ / Modell	Zugang	Beispiele	Ausmaß der Schmerzbelastung (Stärke und Dauer der Schmerzen)	Dauer der Therapie	Häufige Tierart(en)	Vorschläge zur Therapie
<i>Ductus pancreaticus</i>	Laparotomie	Kanülierung zur Gewinnung von Pankreassekret Injektion (z.B. für Gentherapie)	gering- bis mittelgradig schmerzhaft (Laparotomie)	2-3 Tage	Ratte Schwein Hund Maus	Lokalanästhesie, NSAIDs, Metamizol, Paracetamol Opioide
Tumorimplantation	Laparotomie	Implantation von Tumorzellen/-stückchen	gering- bis mittelgradig schmerzhaft (Laparotomie) abhängig von der Art des Tumorwachstums bis hochgradig	2-3 Tage länger entsprechend Symptomatik,	Maus Ratte	Lokalanästhesie, NSAIDs, Metamizol, Paracetamol Opioide
Akute, ödematöse Pankreatitis	Injektion i.p., (i.v.)	Cerulein	geringgradig 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.p.	Cerulein wiederholt über mehrere Wochen L-Arginin wiederholt	bis hochgradig schmerzhaft	entsprechend Symptomatik gesamte Versuchsdauer	Maus Ratte	Metamizol, Opioide
Akute nekrotisierende Pankreatitis	Injektion i.p.	L-Arginin	geringgradig schmerzhaft		Maus Ratte	Metamizol
	Laparotomie	Injektion von Na-Taurocholat retrograd in den <i>D. choledcho-pancreaticus</i> Verschluss des <i>D. choledcho-pancreaticus</i> Duodenalstenose	hochgradig schmerzhaft, schwere Verlaufsform	gesamte Versuchsdauer	Ratte	Opioide, Metamizol

Milz (Splen, Lien)

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

8.6. Urogenitaltrakt**Harntrakt**

Gewebe / Organ / Modell	Zugang	Beispiele	Ausmaß der Schmerzbelastung (Stärke und Dauer der Schmerzen)	Dauer der Therapie	Häufige Tierart(en)	Vorschläge zur Therapie
Laparotomie	ventromedian in <i>Linea alba</i> Flanke für retroperitonealen Zugang	Sham-OP	gering- bis mittelgradig schmerzhaft für einige Tage Schmerzhaftigkeit etwas geringer als beim Menschen aufgrund anderer Belastung und Spannung der Bauchdecke	1-3 Tage	alle	Lokalanästhesie, NSAIDs, Metamizol, Paracetamol Opioide
Niere (<i>Nephros</i>)	ventromedian retroperitoneal (bilateraler Eingriff) Flanke (unilateral)	Nephrektomie, (sub-) total, ein-, beidseitig Transplantation Hydronephrosemodell Implantation von Gewebe unter die Nierenkapsel Ischämie (Reperusionsmodell)	gering- bis mittelgradig schmerzhaft Schmerzen entstehen durch Kapselspannung infolge von rascher Schwellung der Niere (Schmerzrezeptoren in Organkapsel). Bei allmählicher Dehnung der Kapsel treten nur geringe Schmerzen auf, da eine Rezeptoradaptation stattfindet	mind. 3 Tage bei komplikationslosem Verlauf	Maus Ratte Schwein	Loko-regionale Anästhesie (Schnittlinien-infiltration, epidural) Opioide (Oxymorphon) Metamizol, Paracetamol NSAIDs (Cave! Nierenfunktion)

Gewebe / Organ / Modell	Zugang	Beispiele	Ausmaß der Schmerzbelastung (Stärke und Dauer der Schmerzen)	Dauer der Therapie	Häufige Tierart(en)	Vorschläge zur Therapie
Blase (<i>Vesica urinaria</i>)	ventromedian	Blasenresektion (vollständig/ unvollständig) Augmentation, Stents	geringgradig schmerzhaft mittel- bis hochgradig schmerzhaft bei Leckagen mit Ausbildung einer Peritonitis	mind. 3 Tage bei komplikationslosem Verlauf sonst bis zum Abklingen der Symptome insbesondere bei Blasen-entzündungen	Maus Ratte Kaninchen Schwein	Loko-regionale Anästhesie (Schnittlinien-infiltration, epidural), NSAIDs, Metamizol, Paracetamol Opioide (Oxymorphon)
		Modelle zu Blasen-entleerungsstörungen (hyperreflexiv-Senföl; areflexiv-schlaffe Blasenlähmung, Rückenmark-Nervenläsionen)	gering- bis hochgradig schmerzhaft in Abhängigkeit vom Modell und sich postoperativ entwickelnder Komplikationen			
		Entzündungsmodelle (Senföl-Instillation)	mittel- bis hochgradig schmerzhaft in Abhängigkeit von der Senföl-Konzentration (Induktion einer hgr. hämorrhagischen Zystitis bei zu hoher Konzentration)	bis zum Abklingen der Symptome		
		Infektionsmodelle	mittel- bis hochgradig schmerzhaft		Maus Ratte	NSAIDs, Metamizol, Paracetamol, Spasmolytika, Opioide (Oxymorphon)
Harnleiter (<i>Urether</i>)	ventromedian ggfs. retro-peritoneal (bilateraler Eingriff) Flanke (unilateral)	Stent Harnleiterverschluss (vollständig/ partiell) für Hydronephrose oder Reflux-nephropathiemodelle	geringgradig schmerzhaft bei langsamer Entstehung der Hydronephrose mittel- bis hochgradig schmerzhaft bei rascher Entwicklung der Stauung durch kolikartige Schmerzen infolge rascher Dehnung des Ureters	in Abhängigkeit des postoperativen Verlaufs, mind. 3 Tage	Ratte Kaninchen Schwein	Loko-regionale Anästhesie (Schnittlinien-Infiltration, epidural), NSAIDs, Metamizol, Paracetamol Opioide (Oxymorphon)
Harnröhre (<i>Urethra</i>)	perianal, ventromedian	Urethrostomie (perianal, ventromedian) Katheterisierung	mittelgradig schmerzhaft (Epithel)	bis zum Abklingen der Symptome	Ratte Schwein Hund	Loko-regionale Anästhesie (Schnittlinien-Infiltration, epidural), NSAIDs, Metamizol, Paracetamol Opioide (Oxymorphon)

Genitaltrakt

Gewebe / Organ / Modell	Zugang	Beispiele	Ausmaß der Schmerzbelastung (Stärke und Dauer der Schmerzen)	Dauer der Therapie	Häufige Tierart(en)	Vorschläge zur Therapie
Ovar (Eierstock)	ventromedian Flanke	Ovarektomie, z. B. Osteoporose-modelle Tumor-implantation	gering- bis mittelgradig schmerzhaft Schmerzen entstehen durch Zug am Peritoneum	bei komplika- tionslosem Verlauf bis 3 Tage bei Schmerzen durch Tumor- wachstum Dauer- behandlung	Maus Ratte Meer- schweinchen Schaf	Loko-regionale Anästhesie (Schnittlinien-Infiltration, epidural), NSAIDs Metamizol, Paracetamol Opioide
Uterus (Gebärmutter)	ventromedian Flanke	fetale Operationen	Abortgefahr groß, wird verstärkt durch Bauchpresse infolge postoperativer Schmerzen	1-3 Tage 3-5 Tage	Maus Ratte Kaninchen Schaf	Loko-regionale Anästhesie (Schnittlinien-Infiltration, epidural), NSAIDs, Metamizol, Paracetamol Opioide Spasmolyticum.
Prostata (Vorsteher- drüse)	ventromedian, evtl. mit Osteotomie des Beckens	Prostatektomie	mittel- bis hochgradig schmerzhaft in Abhängigkeit vom Zugang; ein Zugang mit Osteotomie des Beckens sollte nur in gut begründeten Ausnahmefällen durchgeführt werden, da dieser Zugang sehr schmerzhaft ist und postoperative Komplikationen häufig auftreten	2-3 Tage bei Osteotomie des Beckens mind. 5 Tage		Loko-regionale Anästhesie (Schnittlinien-Infiltration, epidural), NSAIDs, Metamizol, Paracetamol Opioide
		Krebsmodelle Infektionsmodelle	Schmerzen entstehen durch Zug an der Kapsel	bei Schmerzen durch Tumorstadium Dauerbehandlung		NSAIDs und/oder Opioide
Hoden (<i>Testis</i>)	skrotal	Orchektomie	geringgradig Schmerzen werden durch postoperative Schwellung verstärkt	1 Tag bei komplikationslosem Verlauf ohne starke Schwellung	alle	Lokalanästhesie NSAIDs

Gewebe / Organ / Modell	Zugang	Beispiele	Ausmaß der Schmerzbelastung (Stärke und Dauer der Schmerzen)	Dauer der Therapie	Häufige Tierart(en)	Vorschläge zur Therapie
Äußeres Genital (<i>Labie, Skrotum</i>)			mittel- bis hochgradige Schmerzen, da diese Region besonders dicht mit Nozizeptoren besetzt ist, Schmerzen werden durch postoperative Schwellung verstärkt	bis zum Abklingen der Symptome		NSAIDs (abschwellende Wirkung) evtl. Opioide

8.7. Haut (Dermis, Cutis)

Gewebe / Organ / Modell	Zugang	Beispiele	Ausmaß der Schmerzbelastung (Stärke und Dauer der Schmerzen)	Dauer der Therapie	Häufige Tierart(en)	Vorschläge zur Therapie
Allotransplantation von Gewebe in Haut (<i>Cutis</i>) oder Unterhaut (<i>Subcutis</i>)	Haut, Unterhaut	Implantation von Herzgewebe in Unterhaut Transplantation von Haut (human) auf immundefiziente Mäuse Allotransplantation z. B. von Trachealgewebe in die Unterhaut	geringe bis mittlere Schmerzbelastung	mindestens 1 Tag	Maus Ratte Schwein	NSAIDs, Paracetamol, Metamizol, Opioide Ketamin
		Alzet-Pumpen s.c.	geringe Schmerzbelastung	4-8 h	Maus Ratte	NSAIDs, Paracetamol, Metamizol einmalig
Tumorimplantation	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)	gering Schmerzen können durch Tumorwachstum entstehen	max. 1 Tag		

Gewebe / Organ / Modell	Zugang	Beispiele	Ausmaß der Schmerzbelastung (Stärke und Dauer der Schmerzen)	Dauer der Therapie	Häufige Tierart(en)	Vorschläge zur Therapie
Verbrennung	Haut	Flächenwunden	Schmerzbelastung ist abhängig von der Größe der Läsion, Induktion von Allodynie und Hyperalgesie bei größeren Läsionen Schmerzbelastung besonders groß bei Manipulation wie z. B. Verbandwechsel, dann evtl. kurzwirkende Allgemeinanästhesie sinnvoll	In Abhängigkeit vom Ausmaß über längeren Zeitraum		NSAIDs, Paracetamol, Opiode Ketamin
Wundheilung	Haut	einfache Schnittwunde Hautstanzen (offenes Wundmodell)	gering	einige Stunden bis 3 Tage, je nach Ausmaß des Traumas		Paracetamol Metamizol
Tätowierung	Haut	Kennzeichnung	kurzzeitig geringer Schmerz	keine	Nager Kaninchen Hund Katze Primaten	Nur Anästhesie ev. lokal EMLA® Creme (Einwirkzeit beachten!)
intradermale Applikationen	Haut / Epidermis	Immunisierung – ggfs. mit Freund's Adjuvans	mittelgradig	1 Tag	Alle	ggf. Injektion in Narkose NSAIDs, Opiode (Kolstad et al. 2012)
Transplantation	Haut	Lappentransplantation bei Defektmodellen	mittelgradige Schmerzen	3-5 Tage	alle	NSAIDs, Paracetamol, Metamizol, Opiode 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 Schmerzbelastung (Stärke und Dauer der Schmerzen)	Dauer der Therapie	Häufige Tierart(en)	Vorschläge zur Therapie
Vasektomie	Mini-laparotomie	Erzeugung von infertilen Männchen (für die Bereitstellung von pseudograviden Ammen)	geringe bis mittlere Schmerzbelastung für 1-2 Tage	1-2 Tage	Maus Ratte	Lokalanästhesie, NSAIDs, Metamizol, Paracetamol
Epidydektomie, Vasektomie	Skrotum	Erzeugung von infertilen Männchen (für die Bereitstellung von pseudograviden Ammen)	geringe bis mittlere Schmerzbelastung für 1 Tag	1 Tag	Maus Ratte	Lokalanästhesie, NSAIDs, Metamizol, Paracetamol
Embryotransfer	Flanke	hygienische Sanierungen; Übertragung von Embryonen nach Kryokonservierung, Vorkerninjektion, Blastozysten-injektion, in vitro Fertilisation (IVF), intracytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI)	mittlere Schmerzbelastung für 1-2 Tage	1-2 Tage	Maus Ratte	Lokalanästhesie, NSAIDs, Metamizol, Paracetamol (Parker et al. 2011a; Schlapp et al. 2015)
Implantation von Ovarien	Flanke	Erhaltung von Mauslinien durch Transplantation von Ovarien	mittlere Schmerzbelastung für 1-2 Tage	1-2 Tage	Maus Ratte	Lokalanästhesie, 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		Maus Ratte	Keine Analgesie erforderlich

Gewebe / Organ / Modell	Zugang	Beispiele	Ausmaß der Schmerzbelastung (Stärke und Dauer 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	12 h	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	4-8 h		NSAIDs, Metamizol, Paracetamol

8.9. Schmerz bei Tumormodellen und Krebserkrankungen

Aufgrund der Vielfalt muss jedes Modell individuell begutachtet werden und die Dauer und Art der Therapie angepasst werden. Die Abbruchkriterien sind hier maßgebend für den Tierschutz.

8.10. Gesetzliche Grundlagen für den Umgang mit Arzneimitteln

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

Der Umgang mit, also die Verordnung und Anwendung von, und die zulässigen Verkehrswege für Arzneimittel (AM) sind im deutschen Arzneimittelgesetz (AMG) und den darauf fußenden Verordnungen geregelt (hier Arzneimittelverschreibungsverordnung (AMVV) und Verordnung über tierärztliche Hausapotheken (TÄHAV).

Das deutsche Arzneimittelgesetz sorgt "im Interesse einer ordnungsgemäßen Arzneimittelversorgung von Mensch und Tier für die Sicherheit im Verkehr mit Arzneimitteln, insbesondere für die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Arzneimittel" (§1 AMG). Es besteht aus 18 Abschnitten, in denen unter anderem die Begriffsbestimmung, Herstellung, Zulassung und Abgabe, die Verschreibungspflicht, Vertriebswege, Arzneimittelüberwachung, die Beobachtung, Sammlung und Auswertung von Arzneimittelrisiken sowie die Haftung für Arzneimittelschäden geregelt sind.

Der Verkehr mit Betäubungsmitteln ist im Betäubungsmittelgesetz (BtMG) und dazu erlassenen Verordnungen geregelt.

Die Vorschriften der Verordnung über tierärztliche Hausapotheken (TÄHAV) gelten für den Erwerb, die Herstellung, die Prüfung, die Lagerung und die Abgabe von Arzneimitteln durch Tierärzte und durch Apotheken der tierärztlichen Bildungsstätten. Außerdem regelt die TÄHAV die Verschreibung und Anwendung von Arzneimitteln durch Tierärzte.

Die rechtlichen Bestimmungen der jeweiligen Bundesländer / Länder im Umgang mit Arznei- und Betäubungsmitteln sind zu beachten und einzuhalten.

Für nähere Informationen sowie Zugriff auf Gesetzestexte und Verordnungen:

- BfArM = Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte; Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (AMG) und Betäubungsmitteln (BtMG), Verordnungen, Bundesopiumstelle u.v.m.
- BMEL = Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft; Verordnung über tierärztliche Hausapotheken (TÄHAV)

Der Begriff „Arzneispezialität“ oder „Fertigarzneimittel“ ist definiert als ein im Voraus hergestelltes, zulassungspflichtiges und in einer zur Abgabe an den Verbraucher bestimmten Packung in den Verkehr gebrachtes Arzneimittel oder Medizinprodukt.

Es sollten nur Fertigarzneimittel, die zur Anwendung bei Mensch und/oder Tier zugelassen sind, unter Berücksichtigung der Umwidnungskaskade eingesetzt werden. Zudem ist auf einen sorgfältigen Umgang mit Tierarzneimitteln, insbesondere mit Betäubungsmitteln, zu achten.

Eigenschaften und Indikationen der in der vorliegenden Schrift genannten Analgetika lassen diese zweifelsohne unter die Begriffsbestimmung für Arzneimittel fallen, wie sie in §2 des AMG niedergelegt sind. Dadurch ist der Umgang mit ihnen und ihre Anwendung den Regelungen des AMG unterworfen. Dies schließt z. B. mehr oder weniger aus, entsprechende

Substanzen als Feinchemikalie zu beziehen und diese am Tier anzuwenden. Dazu sei noch angemerkt, dass, neben den formalen Einschränkungen, von einem solchen Vorgehen auch aus Sicht der Qualitätssicherung und des Tierschutzes dringend abzuraten ist. Die Mehrzahl der genannten Analgetika ist darüber hinaus in Anlage 1 der AMVV gelistet, wodurch sich eine Verschreibungspflicht ergibt. Sofern sie zusätzlich in Anlage III des Betäubungsmittelgesetzes (BtMG) gelistet sind, ergeben sich daraus andere Einschränkungen in Umgang und Verkehr mit ihnen.

Aus den vorgenannten Regelungen ergeben sich u. U. Schwierigkeiten für tierexperimentell tätige Personen, rechtssicher entsprechende AM für den Einsatz im Tierversuch zu beziehen und anzuwenden, denn unglücklicherweise wurde im AMG keine Anwendung von AM im Tierversuch berücksichtigt. Entsprechend fehlen dazu eindeutige Regelungen. Sofern es sich bei den Personen um approbierte VeterinärmedizinerInnen handelt, besteht die Möglichkeit, AM über die persönliche Tierärztliche Hausapotheke oder eine öffentliche Apotheke zu beziehen. Ggfs. muss eine Umwidmung der erworbenen Präparate für ihren Einsatz am Versuchstier erfolgen (§ 56a AMG). Aber bereits die Abgabe an andere Personen sieht das AMG nur für Tiere vor, die sich in der Behandlung des Tierarztes/der Tierärztin befinden, wobei eine ordnungsgemäße Behandlung entsprechend §12 TÄHAV bestimmte Maßnahmen einschließt, die sich im Genehmigungsprozess von Tierversuchen kaum abbilden lassen. Abhängig von Bundesland und der dort zuständigen Behörde werden hierzu verschiedene Auffassungen vertreten und es empfiehlt sich, sich mit der jeweils zuständigen Überwachungsbehörde über die zulässigen über den rechtskonformen Bezug von Wirkstoffen zur Anwendung im Tierversuch im Vorfeld zu verständigen.

Für all jene Substanzen, die zusätzlich unter das 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).

Chemische Produkte, die das Herstellen einer gebrauchsfertigen Formulierung im Labor erfordern, stellen ein erhöhtes Risiko im Einsatz dar. Neben einem möglichen Gefährdungspotenzial für Personal können durch Fehler oder Unachtsamkeit bei der Herstellung (z. B. betreffend Konzentration, Lösungsmittel, Löslichkeit insbesondere Ausfällung oder zu hohe Temperatur, Kontaminationen, etc.) erhebliche Unsicherheiten in der sicheren Anwendung bis hin zur Gefährdung des Tieres entstehen.

Das Erstellen von Zubereitungen (Drops, Gelees, Pasten (Abelson et al. 2012) etc.) sowie die Verdünnung von Fertigarzneimitteln (§13 AMG) ist als arzneimittelrechtlicher Tatbestand aufzufassen; AMG und TÄHAV beachten! Über die arzneimittelrechtlichen Anforderungen zur Herstellung eines Arzneimittels durch Anmischen empfiehlt sich die Abstimmung mit der zuständigen Behörde.

Abkürzungen

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADH	Antidiuretisches Hormon
AM	Arzneimittel
AMG	Arzneimittelgesetz
AMVV	Arzneimittelverschreibungsverordnung
ASS	Acetylsalicylsäure
CFA	complete Freund's Adjuvant
DTI	Dauertropfinfusion
EKG	Elektrokardiogramm
hgr.	hochgradig
HWS	Halswirbel
ICSI	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IVF	<i>in-vitro</i> -Fertilisation
LPS	Lipopolysaccharid
MCAO	middle cerebral artery occlusion
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
p.o.	per os (über das Maul; auch gavage)
p.o. TW	per os in Trinkwasser
PCR	polymerase chain reaction
PNS	Peripheres Nervensystem
RL	Richtlinie
SAB	Subarachnoidale Blutung
TÄHAV	Verordnung über tierärztliche Hausapotheken
TierSchG	Tierschutzgesetz
VAA:	vollständig antagonistisierbare Anästhesie
ZNS	Zentrales Nervensystem

Danksagung

Besonderer Dank geht an dieser Stelle an **Med. vet. Kevin Weber-Wilk (EAC, Uni Bern)** für seine tatkräftige Mitarbeit bei der Finalisierung der vorliegenden Empfehlung. Sowohl seine Unterstützung in organisatorischen Fragen, als auch sein Beitrag zur inhaltlichen Gestaltung werden von den beteiligten Autoren hoch geschätzt.

9. Literatur

- Abelson KS, Jacobsen KR, Sundbom R, Kalliokoski O, Hau J. 2012. Voluntary ingestion of nut paste for administration of buprenorphine in rats and mice. *Lab Anim* 46:349-351.
- Al-Hashimi M, Scott SW, Thompson JP, Lambert DG. 2013. Opioids and immune modulation: more questions than answers. *Br J Anaesth* 111:80-88.
- 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.
- Benato L, Rooney NJ, Murrell JC. 2019. 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.
- Bodera P, Antkowiak B, Paluch M, Sirav B, Siwicki AK, Stankiewicz W. 2019. The effects of radio-frequency radiation (RFR) exposure on the analgesic efficacy of morphine in healthy rats and rats with inflammation. *Int J Occup Med Environ Health* 32:465-474.
- Bomzon A. 2006. Are repeated doses of buprenorphine detrimental to postoperative recovery after laparotomy in rats? *Comp Med* 56:114-118.
- 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 PH, Boyd KL, Fickle EK, Locuson CW. 2016. Subcutaneous meloxicam suspension pharmacokinetics in mice and dose considerations for postoperative analgesia. *J Vet Pharmacol Ther* 39:356-362.
- Cho C, Michailidis V, Lecker I, Collymore C, Hanwell D, Loka M, Danesh M, Pham C, Urban P, Bonin RP, Martin LJ. 2019. Evaluating analgesic efficacy and administration route following craniotomy in mice using the grimace scale. *Sci Rep* 9:359.
- Clark JA Jr, Myers PH, Goelz 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.
- COUNCIL TEPAOT. 2010. DIRECTIVE 2010/63/EU, ANNEX III REQUIREMENTS FOR ESTABLISHMENTS AND FOR THE CARE AND ACCOMMODATION OF ANIMALS, Union OJotE (ed).
- Emmerich IE, Hein J. 2018. Dosierungsvorschläge für Arzneimittel bei Kleinnagern, Kaninchen, Frettchen und Igeln. (2 edn), Dosivet, Thieme.
- Erhardt W. 1992. Postoperative Versorgung. In: Kronberger L (Hrsg) *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.
- Fehr M, Sassenburg L, Zwart P. 2014. *Krankheiten der Heimtiere*. (8 edn), Schülersche Verlagsgesellschaft.
- Flecknell PA. 1996. Post-operative care. In: Flecknell PA. (Hrsg) *Laboratory animal anaesthesia*. Academic Press, London. pp. 127-158.
- Fleischmann T, Arras M, Sauer M, Saleh L, Rülcke 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.
- Gärtner K. 2002. Zur Beurteilung des basalen und guten Wohlbefindens von Versuchstieren und von "enrichments". Ethologische, neurobiologische, physiologische Zugänge. 35. GV-SOLAS-Tagung.
- 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.
- Golledge H, Jirkof P. 2016. Score sheets and analgesia. *Lab Anim* 50:411-413.
- Hackbarth H, Lückert A. 2000. *Tierschutzrecht - Praxisorientierter Leitfaden*. Jehle, München.
- 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, Korbel R, Erhardt W. 1999. *Modernes Schmerzmanagement beim Versuchstier*. Der Tierschutzbeauftragte 8:14-20.
- Henke J, Erhardt W. 2001. *Schmerzmanagement beim Klein- und Heimtier*. ENKE, Stuttgart.
- 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.
- 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.
- IASP. 1994. *Classification of Chronic Pain, Second Edition*, IASP Task Force on Taxonomy. Merskey H, Bogduk N (Hrsg).
- 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.
- Jage J. 1997. Schmerz nach Operationen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.
- Jasiecka A, Maslanka T, Jaroszewski JJ. 2014. Pharmacological characteristics of metamizole. *Pol J Vet Sci* 17:207-214.
- Jensen TS, Gebhart GF. 2008. New pain terminology: a work in progress. *Pain* 140:399-400.
- 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. *Appl Anim Behav Sci* 198:95-100.
- Jirkof P, Durst M, Klopffleisch R, Palme R, Thöne-Reineke C, Buttgerit F, Schmidt-Bleek K, Lang A. 2019. Administration of Tramadol or Buprenorphine via the drinking water for post-operative analgesia in a mouse-osteotomy model. *Sci Rep* 9:10749.
- Jirkof P, Cesarovic N, Rettich A, Fleischmann T, 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, Tourvieille A, Cinelli P, Arras M. 2015. Buprenorphine for pain relief in mice: repeated injections vs sustained-release depot formulation. *Lab Anim* 49:177-187.
- 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.
- 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.
- Kumstel S, Vasudevan P, Palme R, Zhang X, Wendt EHU, David R, Vollmar B, Zechner D. 2020. Benefits of non-invasive methods compared to telemetry for distress analysis in a murine model of pancreatic cancer. *J Adv Res* 21:35-47.
- 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. Urban & Schwarzenberg, München
- Lascelles BD, Waterman AE, Cripps PJ, Livingston A, Henderson G. 1995. Central sensitization as a result of surgical pain: investigation of the pre-emptive value of pethidine for ovariohysterectomy in the rat. *Pain* 62:201-212.
- Leach MC, Bailey HE, Dickinson AL, Roughan JV, Flecknell PA. 2010. A preliminary investigation into the practicality of use and duration of action of slow-release preparations of morphine and hydromorphone in laboratory rats. *Lab Anim* 44:59-65.
- Lu J, Kurejova M, Wirotanseng LN, Linker RA, Kuner R, Tappe-Theodor A. 2012. Pain in experimental autoimmune encephalitis: a comparative study between different mouse models. *J Neuroinflammation* 9:233.

- Ma LL, Liu W, Huang YG, Yang N, Zuo PP. 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 N 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.
- Mogil JS. 2019. The Measurement of Pain in the Laboratory Rodent. *The Oxford Handbook of the Neurobiology of Pain*.
- Mueller K. 2018. Schmerztherapie bei Kaninchen, Meerschweinchen, Chinchillas und Frettchen – ein Update. *Der Praktische Tierarzt* 99.
- NC3RS. <https://www.nc3rs.org.uk/analgesia>.
- Neiger-Aeschbacher G. 2002. Anaesthesia and analgesia of small mammals. Part 2: Intra- and postoperative care. *Schweiz Arch Tierheilkd* 144:597-604.
- Obernier JA, Baldwin RL. 2006. Establishing an appropriate period of acclimatization following transportation of laboratory animals. *ILAR Journal* 47:364-369.
- 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.
- Parker JM, Austin J, Wilkerson J, Carbone L. 2011. Effects of multimodal analgesia on the success of mouse embryo transfer surgery. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 50:466-470.
- Pascoe PJ. 1992. The case of routine use of analgesics. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 22:357-359.
- 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.
- Pountos I, Georgouli T, Calori GM, Giannoudis PV. 2012 Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect bone healing? A critical analysis. *ScientificWorldJournal* 2012:606404.
- 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 Hohenberg 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.
- 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.
- Rick Lee D, Doane CJ. APV Primate Formulary. APV, Alamogordo Primate Facility.
- 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.
- Rudeck J, Vogl S, Heini C, Steinfath M, Fritzwanker S, Kliewer A, Schulz S, Schönfelder G, Bert B. 2020. 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.
- Schiwy P. 2000. Deutsche Tierschutzgesetze. R. S. Schulz, Starnberg.

- Schlapp G, Goyeneche L, Fernández G, Menchaca A, Crispo M. 2015. Administration of the nonsteroidal anti-inflammatory drug tolfenamic acid at embryo transfer improves maintenance of pregnancy and embryo survival in recipient mice. *J Assist Reprod Genet* 32:271-275.
- 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.
- Sehgal N, Smith HS, Manchikanti L. 2011. Peripherally acting opioids and clinical implications for pain control. *Pain Physician* 14:249-258.
- 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.
- Strub KM, Aeppli L, Muller RK. 1982. Pharmacological properties of carprofen. *Eur J Rheumatol Inflamm* 5:478-487.
- 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.
- Tappe-Theodor A, King T, Morgan MM. 2019. Pros and cons of clinically relevant methods to assess pain in rodents. *Neurosci Biobehav R* 100:335-343.
- 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.
- 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.
- Turner PV, Pang DS, Lofgren JL. 2019. A Review of Pain Assessment Methods in Laboratory Rodents. *Comp Med* 69:451-467.
- Umar A, Steele VE, Menter DG, Hawk ET. 2016. Mechanisms of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cancer prevention. *Semin Oncol* 43:65-77.
- University NC. 2019 Procedures with care. Institute of Animal Technology and the NC3Rs (National Centre for the Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research).
- 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 Hooff J, Baumans V, Brain PR. 1995. Erkennen von Schmerzen und Leiden. In: van Zutphen LFM, Baumans V, Beynen A (Hrsg). *Grundlagen der Versuchstierkunde*. Gustav Fischer, Stuttgart. pp. 229-237.
- Vollmer KO, von Hodenberg A, Kolle EU. 1986. Pharmacokinetics and metabolism of gabapentin in rat, dog and man. *Arzneimittelforschung* 36:830-839.
- Waite ME, Tomkovich A, Quinn TL, Schumann AP, Dewberry LS, Totsch SK, Sorge RE. 2015. Efficacy of Common Analgesics for Postsurgical Pain in Rats. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 54:420-425.

- Wang J, Casals-Diaz L, Zurawski T, Meng J, Moriarty O, Nealon J, Edupuganti OP, Dolly O. 2017. A novel therapeutic with two SNAP-25 inactivating proteases shows long-lasting anti-hyperalgesic activity in a rat model of neuropathic pain. *Neuropharmacology* 118:223-232.
- Wenger S. 2012. Anesthesia and analgesia in rabbits and rodents. *J Exot 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.
- Williams JT, Ingram SL, Henderson G, Chavkin C, von Zastrow M, Schulz S, Koch T, Evans CJ, Christie MJ. 2013. Regulation of μ -opioid receptors: desensitization, phosphorylation, internalization, and tolerance. *Pharmacol Rev* 65:223-254.
- Woolf CJ. 2011. Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain* 152:S2-S15.
- Xia M, Tong JH, Zhou ZQ, Duan ML, Xu JG, Zeng HJ, Wang SH. 2016.) Tramadol inhibits proliferation, migration and invasion via α 2-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.
- Yalcin I, Megat S, Barthas F, Waltisperger E, Kremer M, Salvat E, Barrot M. 2014. The sciatic nerve cuffing model of neuropathic pain in mice. *J Vis Exp*. 51608.
- 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 Benutzung der Veröffentlichungen (Fachinformationen, Stellungnahmen, Hefte, Empfehlungen, u. ä.) der GV-SOLAS und die Umsetzung der darin enthaltenen Informationen erfolgt ausdrücklich auf eigenes Risiko. Die GV-SOLAS und auch die Autoren können für etwaige Unfälle und Schäden jeder Art, die sich durch die Nutzung der Veröffentlichung ergeben (z.B. aufgrund fehlender Sicherheitshinweise), aus keinem Rechtsgrund eine Haftung übernehmen. Haftungsansprüche gegen die GV-SOLAS und die Autoren 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. Rechts- und Schadenersatzansprüche sind daher ausgeschlossen. Das Werk inklusive aller Inhalte wurde unter größter Sorgfalt erarbeitet. Die GV-SOLAS und die Autoren übernehmen jedoch keine 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 Autoren übernommen werden. Für die Inhalte von den in diesen Veröffentlichungen abgedruckten Internetseiten sind ausschließlich die Betreiber der jeweiligen Internetseiten verantwortlich. Die GV-SOLAS und die Autoren haben keinen Einfluss auf Gestaltung und Inhalte fremder Internetseiten und distanzieren sich daher von allen fremden Inhalten. V.i.S.d.P. der Vorstand der GV-SOLAS.