

Empfehlung 012/2025doi <https://doi.org/10.17590/20250929-153132-0>

29. September 2025

Analgesie im Finalversuch

Empfehlung des Nationalen Ausschusses zum Schutz von für wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tieren

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) nimmt gemäß § 15a Tierschutzgesetz (TierSchG) in Verbindung mit § 45 Tierschutz-Versuchstierverordnung (TierSchVersV) nach Maßgabe des Art. 49 der Richtlinie 2010/63/EU die Aufgaben des Nationalen Ausschusses zum Schutz der für wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tiere (im Folgenden: Nationaler Ausschuss) wahr. Zu den Aufgaben des Nationalen Ausschusses gehört, die zuständigen Behörden für die Genehmigung von Tierversuchen und die Tierschutzausschüsse der Forschungseinrichtungen zu verschiedenen Themen, die mit Tierversuchen zusammenhängen, zu beraten. Diese umfassen den Erwerb, die Zucht, Unterbringung und Pflege von Versuchstieren sowie die Verwendung von Wirbeltieren und Kopffüßern in Tierversuchen. Darüber hinaus gewährleistet der Nationale Ausschuss, dass diesbezüglich ein Austausch sowohl auf nationaler als auch auf EU-Ebene stattfindet.

Die folgende Empfehlung des Nationalen Ausschusses behandelt die Frage, inwiefern bei der Durchführung von Finalversuchen bei Mäusen, z. B. zur finalen Blutentnahme durch Eröffnung der Vena cava nach Laparotomie oder Herzperfusion nach Thorakotomie, zusätzlich zur Narkose eine Analgesie beispielsweise mit Opiaten notwendig ist. Hierbei wurde insbesondere die Inhalationsnarkose mit Isofluran und die Injektionsnarkose mit Ketamin/Xylazin sowie die CO₂-Asphyxie betrachtet. Darüber hinaus geht die Empfehlung auch kurz auf die Verwendung von Pentobarbital zur Blutentnahme bei Kaninchen durch Herzpunktion ein. Des Weiteren wird die Bedeutung der Ausbildung eines Schmerzgedächtnisses erläutert und inwiefern dieses bei Finalversuchen eine Rolle spielt.

1 Rechtliche Vorgaben zur Anwendung von Analgetika im Tierversuch

Bei der Durchführung von Tierversuchen besteht gem. §§ 5 Abs. 1 TierSchG i. V. m. 17 Abs. 1 TierSchVersV der Grundsatz, dass Schmerzen und Leiden auf das geringstmögliche Maß zu verringern sind, indem schmerzlindernde Mittel oder Verfahren angewandt werden. Abs. 2 führt hierzu weiter aus, dass Tierversuche grundsätzlich nur unter Narkose oder lokaler Betäubung durchgeführt werden dürfen. Diese Vorgaben gelten auch für Versuche, deren Schweregrad „keine Wiederherstellung der Lebensfunktion“ gem. Anhang VIII der Richtlinie 2010/63/EU entspricht. Dabei handelt es sich um Verfahren, die vollständig unter Vollnarkose durchgeführt werden und aus der das Tier nicht mehr erwacht. Ausnahmen davon sind möglich, soweit der Zweck des Versuches eine Betäubung ausschließt oder die mit der Durchführung des Versuches verbundenen Schmerzen geringfügiger sind als die mit einer Betäubung verbundenen Schmerzen oder Leiden.

Bei Versuchen unter Vollnarkose stellt sich dabei aus versuchstierkundlicher Sicht die Frage, ob durch den Einsatz der gewählten Narkotika bzw. des jeweilige Narkoseregimes allein die Schmerzen und Leiden beim Versuchstier tatsächlich auf das geringstmögliche Maß reduziert werden können.

2 Grundlagen zur Narkose und Schmerzausschaltung

Narkose oder Allgemeinanästhesie ist ein medikamentös induzierter Zustand, der mit einem reversiblen Bewusstseinsverlust und einer anterograden Amnesie einhergeht und bei dem keine Reaktionen auf unangenehme Eingriffe erfolgen. Einige Narkotika können darüber hinaus eine Schmerzausschaltung, eine Dämpfung der vegetativen Funktionen und eine Muskelrelaxation herbeiführen (s. [1] Kapitel 9, [2] Kapitel 1).

Die International Association for the Study of Pain (IASP) spricht bei Schmerzen von einem unangenehmen Sinnes- oder Gefühlserlebnis und gibt damit vor, dass die bewusste Wahrnehmung eine Voraussetzung dafür ist, dass ein negativer Stimulus von einem Individuum als Schmerz empfunden wird (<https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/>). In diesem Zusammenhang ist es wichtig, zwischen Nozizeption und Schmerz zu unterscheiden. Schädigende Reize führen zu einer Aktivierung von peripheren Nozizeptoren. Die Nervenfasern leiten diese Information anschließend zum dorsalen Horn des Rückenmarks weiter, wo sie über aufsteigende Bahnen zum Gehirn, und hier insbesondere zum Thalamus, gelangen. Die Verarbeitung der Information von der Peripherie über das Rückenmark zu den subkortikalen Gehirnregionen wird als Nozizeption beschrieben [3]. Die Wahrnehmung des gesetzten Reizes als Schmerz, d. h. als eine unangenehme Erfahrung, setzt eine weitere Verarbeitung der Information in höheren Gehirnregionen, insbesondere im zerebralen Kortex voraus [4, 5].

Für die allgemeine Anästhesie bedeutet das, dass bei einem Ausschalten des Bewusstseins, d. h. einer Dämpfung der kortikalen Gehirnregionen, Schmerzreize zentral nicht verarbeitet und damit auch nicht bewusst wahrgenommen werden.

Inwieweit das Bewusstsein durch den Einsatz von Narkotika ausgeschaltet wird, hängt von verschiedenen Faktoren wie Wirkungsmechanismus und Dosierung der jeweiligen Substanzen und von verschiedenen Charakteristika der Tiere (Spezies, Stamm, Alter, Geschlecht, Ernährungszustand etc.) ab.

2.1 Narkosestadien

Ziel der Narkose ist es, das Bewusstsein und Schmerzempfinden auszuschalten und eine Muskelrelaxation herbeizuführen, um schmerzhafte Eingriffe angst- und schmerzfrei ohne störende Abwehrreaktionen durchzuführen. Zur Feststellung der für einen chirurgischen Eingriff geeigneten Narkosetiefe wird häufig das Narkoseschema nach Guedel angewandt [2]. Dieses beschreibt vier Stadien, die bei einer Narkose der Reihe nach durchlaufen werden: I – Analgesiastadium und psychische Dämpfung, II – Exzitationsstadium mit bereits eintretender Bewusstlosigkeit, III – Toleranzstadium, IV – Asphyxiestadium, wobei Stadium III in vier Stufen eingeteilt wird, welche sich durch spezifische Parameter auszeichnen:

1 – Hypnose mit spontaner Atmung, 2 – chirurgische Toleranz mit ausreichender Muskelrelaxation, 3 – Depression mit flacher, aber noch ausreichender Atmung, 4 – ungenügende Atmung und Blutdruckabfall. Allerdings beruht diese Einteilung auf einer Narkose des Menschen mittels Diethylether. Diethylether vereint alle Wirkungen, die i. d. R. mit einer Vollnarkose erzielt werden sollen: Bewusstseinsverlust, Analgesie und Muskelrelaxation. Dies ist aber nicht für alle Narkotika und alle Spezies in gleichem Maße zutreffend.

Das Schema wurde daher modifiziert und beispielsweise für die Veterinärmedizin angepasst [6]. Das chirurgische Toleranzstadium wird hier in drei Stufen (1 – Hypnose, 2 – Toleranz, 3 – Depression) unterteilt und Parameter wie die Stellung des Augenlides und die Drüsensekretion berücksichtigt. Darüber hinaus sind bei Tieren (im Gegensatz zum Menschen bei einer Diethylethernarkose) während des ersten Stadiums noch motorische Reaktionen auf Schmerzreize zu beobachten, diese bleiben in der Regel im Stadium III Stufe 2 (III/2) aus. Dabei sollte aber beachtet werden, dass die motorischen Reaktionen auch von der Stärke der Schmerzstimuli abhängen. Im Stadium III/3 erfolgen auch auf stärkere Schmerzreize überwiegend keine Reaktionen mehr, allerdings nimmt hier auch die Atem- und Kreislaufdepression deutlich zu. Im Asphyxiestadium kommt es zum Atemstillstand, zu einem deutlichen Blutdruckabfall und zu bradykarden Herzarrhythmien sowie zu einem Ausfall sämtlicher Reflexe.

Bei den Narkosestadien gibt es tierartliche Unterschiede. So liegt bei Kaninchen bei Mononarkosen das chirurgische Toleranzstadium sehr eng mit dem Stadium der Atemdepression zusammen. Aufgrund der hohen Stressanfälligkeit einhergehend mit einer hohen Katecholaminausschüttung vor der Narkoseeinleitung, z. B. durch ungewohnte Manipulationen, kann es bei dieser Tierart in Narkose zu Tachyarrhythmien und plötzlichem Herztod kommen [6, 7].

Aber auch andere Parameter wie Alter, Stamm, Geschlecht, Krankheitsmodell, Gewicht bzw. Körperfettanteil können einen Einfluss auf das Erreichen der Narkosestadien haben [8].

2.2 Feststellung der Narkosetiefe

In der Tiermedizin werden in der Regel neben der Überwachung des Herz-Kreislaufsystems und der Pupillenreaktion v. a. der Ausfall von Reflexen für die Einstufung der Narkosetiefe herangezogen, dabei sind tierartliche Unterschiede zu beachten. Bei Nagetieren wird der Verlust des Stellreflexes als ein erster Indikator für den beginnenden Verlust des Bewusstseins gewertet [9]. Der Verlust des Zwischenzehenreflexes bzw. das Ausbleiben der Fußrückziehreflexion (pedal withdrawal reflex), insbesondere an den Hintergliedmaßen, werden als wichtige Parameter für das Erreichen des chirurgischen Toleranzstadiums III/2

bei der Maus herangezogen [10]. In diesem Stadium ist von einer vollständigen Ausschaltung des Bewusstseins der Tiere auszugehen. Es wurde berichtet, dass die Fußrückziehreflexion in Einzelfällen allerdings auch bei sehr tiefen Narkosen mit Ketamin/Xylazin noch erhalten sein kann, sodass sie eher als eine rein nozizeptive Reaktion auf den Schmerzreiz gewertet wird [11, 12]. Bei der Beurteilung der Narkosetiefe des Kaninchens ist neben dem Stell-, Lid- und Zwischenzehenreflex der Ohrkneifreflex besonders aussagekräftig für das Erreichen des chirurgischen Toleranzstadiums. Der Kornealreflex hingegen bleibt auch bei tiefer Anästhesie beim Kaninchen noch erhalten [6].

Das optimale Narkotikum führt zu einer Ausschaltung des Bewusstseins und hat eine analgetische und muskelrelaxierende Wirkung. Darüber hinaus sollte es gut steuerbar sein und möglichst geringe unerwünschte Wirkungen auf das Herz-Kreislaufsystem und die Atmung haben. Dies kann oft mit einem einzigen Narkotikum nicht erreicht werden, so dass insbesondere bei Injektionsnarkosen eine balancierte Anästhesie zum Einsatz kommt. Bei der balancierten Anästhesie werden verschiedene Anästhetika mit sich ergänzenden Wirkungsmechanismen kombiniert, um die Dosis der einzelnen Substanzen zu reduzieren [13]. Die verschiedenen Kombinationsnarkosen können sich unterschiedlich auf die Überwachungsparameter auswirken. So kann die Kombination mit muskelrelaxierenden Substanzen (z. B. Benzodiazepine, periphere Muskelrelaxantien) dazu führen, dass die motorischen Reaktionen auf Schmerzreize geringer ausfallen, das Bewusstsein gleichzeitig aber noch vorhanden ist. Es sollte bei der Narkoseüberwachung daher beachtet werden, dass die Feststellung der Narkosetiefe anhand von Reflexen bei Kombinationsnarkosen erschwert sein kann. Esteves et al. 2021 haben daher mit der MORPhA Scale eine neue Messskala entwickelt, um die Narkosetiefe bei Ratten und Mäusen sicherer bestimmen zu können [14]. Bei dieser wird in i) normales freiwilliges Verhalten, ii) behindertes freiwilliges Verhalten, iii) Reaktionen auf nicht-schädigende Reize, iv) Reaktionen auf schädigende Reize und v) Fehlen von Reaktionen unterteilt. Diese graduelle Veränderung spiegelte sich auch in den EEG-Ableitungen mit einer deutlichen Abnahme der niedrigen und hohen Gamma-Frequenzen und einer Zunahme an Theta- und Delta-Frequenzen bei einer Ketamin/Dexmedetomidin-Narkose wider.

Grundsätzlich ist zu empfehlen, sich nicht nur auf einen Messparameter zu verlassen, sondern verschiedene heranzuziehen und somit die Narkosetiefe kontinuierlich zu kontrollieren. EEG-Ableitungen wären aus Sicht des Nationalen Ausschusses am aussagekräftigsten, sind aber in der tierexperimentellen Praxis v. a. bei Nagetieren kaum umsetzbar [15].

2.3 Intraoperative Schmerzreaktionen und Schmerzgedächtnis

Für das Empfinden von Schmerzen ist die bewusste Wahrnehmung des schädigenden Stimulus notwendig. Bei einer ausreichenden Tiefe der Narkose, die zu einer Bewusstlosigkeit der Tiere führt, werden intraoperative Schmerzen daher nicht bewusst wahrgenommen. Subanästhetische Dosen von Anästhetika können dagegen das Schmerzempfinden nicht vollständig unterbinden [13, 16].

Auch wenn Schmerzreize von anästhesierten Tieren nicht bewusst wahrgenommen werden, so ist eine Aktivierung des nozizeptiven Systems (d. h. die Aktivierung von Nozizeptoren und die Weiterleitung der Schmerzinformation zum Gehirn) noch möglich. Diese Aktivierung kann zu Reaktionen des autonomen Nervensystems, wie z. B. eine Erhöhung des Blutdrucks und der Herzfrequenz sowie eine erhöhte Atemfrequenz und Ausschüttung von

Stresshormonen, führen [2, 5]. Die Unterbindung der Nozizeption verfolgt das Ziel, Erregung, Körperbewegungen sowie hämodynamische Veränderungen, neuroendokrine und metabolische Stressreaktionen zu verhindern [17]. Auch in Abwesenheit von klinischen Reaktionen, wie Körperbewegungen, Anstieg von Herzfrequenz und Blutdruck, auf einen Schmerzstimulus in tiefer Narkose können nozizeptive Reaktionen auf spinaler und zerebraler Ebene beobachtet werden. Dies bedeutet jedoch nicht, dass dies als Schmerz wahrgenommen wird oder autonome oder humorale Stressantworten reflektiert [17].

Eine länger andauernde intraoperative Aktivierung des nozizeptiven Systems kann darüber hinaus zu einer peripheren und zentralen Sensitivierung der Schmerzbahnen führen. Durch diese Sensitivierung können bereits normale Schmerzreize zu einer verstärkten Reaktion (Hyperalgesie) oder normale Stimuli zu einer Schmerzreaktion (Allodynie) führen [18]. Da die zentralen Mechanismen der Schmerzamplifizierung und die der für Lernen und Gedächtnis große Ähnlichkeiten aufweisen, hat sich der Begriff des „Schmerzgedächtnis“ etabliert. Es gibt Berichte, dass die Intensität der frühen postoperativen Schmerzen mit dem Risiko für chronische persistierende Schmerzen korreliert [19]. Der vorbeugende Einsatz von Analgetika prä- bzw. intraoperativ hat daher zum Ziel, die Tiere vor allem in der postoperativen Aufwach- und Erholungsphase vor unnötigen Schmerzen zu bewahren und eine Hypersensibilisierung des nozizeptiven Systems zu verhindern [13]. Für Tiere im Finalversuch spielt die intraoperative Sensitivierung des nozizeptiven Systems allerdings eine untergeordnete Rolle, da diese aus der Narkose nicht wieder erwachen.

2.4 Narkotika bei der Maus

Zur Auswahl geeigneter Narkotika bei der Maus sei auf die gängige Fachliteratur (z. B. Lehrbücher zur Anästhesie und Analgesie [2, 14], Empfehlungen der Fachgesellschaften wie der GV-SOLAS) verwiesen. Zwei Übersichtsarbeiten werden ebenfalls genannt, die einen guten Überblick über die Narkosemöglichkeiten bei der Maus geben [8, 13]. Im Folgenden soll dennoch kurz auf häufig genutzte Narkosemöglichkeiten eingegangen werden:

Kombination von Ketamin und Xylazin

Xylazin ist ein Alpha2-Rezeptor-Agonist, dessen Aktivierung eine verminderte Ausschüttung von Noradrenalin im Gehirn zur Folge hat. Xylazin hat eine sedativ/hypnotische, muskelrelaxierende sowie analgetische Wirkung. Durch den herabgesetzten zentralen Sympathikotonus treten als unerwünschte Wirkungen Blutdruckabfall, Bradykardie, Hypothermie sowie eine Atemdepression auf [8]. Ketamin ist v. a. ein Antagonist am NMDA-Rezeptor und induziert eine dissoziative Anästhesie mit Katalepsie und Amnesie. Die analgetische Wirkung von Ketamin bezieht sich insbesondere auf somatische, weniger auf viszerale Schmerzen. Ketamin führt eher zu einer Erhöhung des Blutdrucks [8]. Mit einer Dosis von 80 mg/kg Ketamin und 8 mg/kg Xylazin konnte bei ICR-Mäusen das chirurgische Toleranzstadium sicher erreicht werden [20]. Neben der Kombination mit Xylazin kann Ketamin auch mit Benzodiazepinen verabreicht werden, die ihrerseits eine hypnotische, muskelrelaxierende, anterograd amnestierte, antiepileptische und anxiolytische Wirkung haben. Bei Injektionsnarkosen, wie z. B. mit Ketamin/Xylazin, bei der Maus sei darauf hingewiesen, dass es oft aufgrund der kleinen Körpergröße, des hohen Metabolismus und Ausscheidungsrate schwierig ist, die geeignete Initialdosis zu finden bzw. die Dauer der Narkose aufrechtzuerhalten [8]. Darüber hinaus gibt es Berichte, dass mit dieser Kombination nicht immer bei allen Tieren zuverlässig das Stadium der Toleranz erreicht werden kann [12, 21]. Eine Erhöhung der Dosis (150 mg/kg Ketamin und 30 mg/kg Xylazin)

geht allerdings mit einer erhöhten Sterblichkeitsrate einher [21]. Um die Narkose von Ketamin/Xylazin zu vertiefen und zu verlängern, kann zusätzlich noch das Phenothiazin Acepromazin appliziert werden [12, 21, 22]. Die zusätzliche Gabe von Buprenorphin führt dagegen nicht zu einer Vertiefung der Narkose, allerdings aber zu einer erhöhten kardiovaskulären Depression [12].

Pentobarbital

Das Barbiturat Pentobarbital wirkt als Agonist am GABA-A-Rezeptor und hat einen sedativen Effekt. Pentobarbital hat keine analgetische Wirkung [16]. Als unerwünschte Wirkung ist vor allem die starke Atemdepression zu nennen. Darüber hinaus kann es bei schneller Gabe zu einem starken Abfall des Blutdrucks kommen. Mit Pentobarbital kann eine tiefe Narkose (Stadium III/3-4) erreicht werden. Allerdings ist hierbei auf die richtige Dosierung zu achten [16]. Es gibt Berichte, dass bei einer Dosis von 50 mg/kg i. p. bei ICR-Mäusen das chirurgische Toleranzstadium nicht sicher erreicht wird [20]. In einer weiteren Arbeit wurde beschrieben, dass eine Dosis von 90 mg/kg Pentobarbital nicht ausreichend war, um eine tiefe Narkose für eine finale Blutentnahme am Ende des Experimentes zu gewährleisten, so dass noch zusätzlich Isofluran verabreicht wurde. Allerdings wurde in dieser Studie das Experiment erst 2 h nach der Applikation von Pentobarbital beendet [23]. In der Studie von Banks et al. [16] wurde durch die Gabe von 97,5 mg/kg bei CD-1-Mäusen zuverlässig ein tiefes Narkosestadium (III/3-4) erreicht.

Isofluran

Das Inhalationsnarkotikum Isofluran ist ein halogener Ether mit einer guten hypnotischen und muskelrelaxierenden Wirkung, während die analgetische Wirkung nur sehr schwach ist [8]. Vorteile von Isofluran sind, dass es leicht steuerbar ist, wenig metabolisiert wird und eine chirurgische Toleranz sicher und zuverlässig erreicht wird [13]. Allerdings hat Isofluran eine starke atemdepressive Wirkung [24]. Isofluran wird oft im Rahmen einer balancierten Anästhesie eingesetzt, d. h. die Narkoseeinleitung erfolgt mit einer kurzen Injektionsnarkose mit einem Hypnotikum/Sedativum, während die Aufrechterhaltung über die Isoflurannarkose erfolgt. Isofluran wird bei schmerzhaften Eingriffen i. d. R. mit Analgetika verabreicht, um zum einen eine perioperative Schmerzbehandlung zu gewährleisten und um die Bildung eines Schmerzgedächtnisses zu verhindern. Zum anderen kann durch die zusätzliche Gabe von Analgetika die Dosis von Isofluran reduziert werden.

Bei Nagetieren wird Isofluran meist über eine Maske verabreicht [25]. Infolge der Eröffnung des Thoraxes kann es jedoch zu einer Dyste- oder Atelektase der Lunge kommen, wobei die Alveolaroberfläche verkleinert und der Blut/Gas-Koeffizient beeinflusst wird. Dies kann zu einer verminderten Aufnahme von Isofluran bei eröffnetem Thorax führen. Da Isofluran nahezu vollständig über die Lunge eliminiert wird, besteht andererseits die Möglichkeit, dass die Thorakotomie zu einer verringerten Abatmung von Isofluran und damit auch zu einem verlangsamten Wirkungsabfall von Isofluran führt. Ob diese Verzögerung ausreichend ist, um auch nach der Thorakotomie eine genügende Narkostiefe bis zum Einsetzen der Bewusstlosigkeit durch den Blutaustausch der Perfusion zu gewährleisten, ist nach Kenntnis des Nationalen Ausschusses wissenschaftlich nicht belegt. Aus Sicht des Nationalen Ausschusses sollten daher bei Thorakotomien oder bei der zusätzlichen Gabe von peripheren Muskelrelaxantien die bereits zuvor narkotisierten Tiere intubiert werden, da

sonst eine stabile Atmung nicht gewährleistet ist (dies sollte dann allerdings nur durch besonders geschultes Personal erfolgen [26]).

CO₂

Die Verwendung von CO₂ ist zur Euthanasie von Labornagern zulässig, ist aber aufgrund der aversiven und reizenden Wirkung für die Durchführung einer Anästhesie abzulehnen [27, 28]. CO₂ wird von Menschen in höheren Konzentrationen als unangenehm und stechend empfunden, was mit einem Gefühl der Atemnot einhergeht. Gleichzeitig gibt es Hinweise auf histopathologische Befunde im Atmungstrakt [27, 28].

2.5 Narkosemanagement bei Finalversuchen

Die Thorakotomie kann zu den schmerzhaftesten Eingriffen gezählt werden, da neben dem Hautschnitt, die stark innervierte Muskulatur der Interkostalräume, die Rippenbögen bzw. das Sternum sowie die Pleura durchtrennt und die Brustorgane stark manipuliert werden [29]. Bei der Laparotomie werden die verschiedenen Schichten der Bauchdecke durchtrennt und die inneren Organe manipuliert, was vor allem zu viszerale Schmerzen führt [29]. Insbesondere bei der Thorakotomie zur intrakardialen Perfusion, aber auch bei der Laparotomie zur finalen Blutentnahme muss daher eine ausreichende Narkosetiefe für den gesamten Versuchszeitraum gewährleistet werden. Für die Thorakotomie empfiehlt sich daher das Narkosestadium III/3 nach Erhardt et al. [6]. Im Narkosestadium III/3 kann es aufgrund des abfallenden Blutdrucks zu einem kompensatorischen Anstieg der Herzfrequenz kommen. Für Finalversuche, z. B. die intrakardiale Perfusion oder die finale Blutentnahme über die Aorta spielen prinzipiell die unerwünschten Wirkungen der verschiedenen Narkotika wie Atemdepression, Blutdruckabfall, Bradykardie eine untergeordnete Rolle, so dass eine höhere Dosierung der Narkotika möglich erscheint. Auch eine Perfusion im Asphyxiestadium (IV) ist grundsätzlich denkbar. Allerdings hängt dies von der wissenschaftlichen Fragestellung und dem Zielorgan ab. Für einen guten Perfusionserfolg, z. B. des Gehirns, ist ein gut schlagendes Herz notwendig, um verfrühte Blutkoagulation und damit eine Ischämie des Gewebes zu vermeiden [30, 31]. Dies ist im Asphyxiestadium nicht mehr gewährleistet. Muss nur das Blut ausgewaschen werden, so kann die Perfusion z. B. mithilfe von Pumpen auch in einem sehr tiefen Narkosestadium erfolgen.

Wie oben dargelegt, ist aus Sicht des Nationalen Ausschusses die Durchführung einer Thorakotomie mit Inhalationsnarkotika aus tierethischen Aspekten nur möglich, wenn die Tiere intubiert sind. Der geöffnete Thorax verhindert eine ausreichende Atmung und damit die kontinuierliche Versorgung mit dem Inhalationsnarkotikum. Da Isofluran im Gehirn sehr schnell an- und abflutet, wäre in diesem Fall die Aufrechterhaltung der Narkose nicht gewährleistet.

3 Fazit

Bei ausreichender Narkosetiefe ist das Bewusstsein ausgeschaltet und damit die Schmerzwahrnehmung unterbunden. Die Aktivierung des nozizeptiven Systems und die Ausbildung eines Schmerzgedächtnis spielen für Versuche mit keiner Wiederherstellung der Lebensfunktionen eine untergeordnete Rolle. Grundsätzlich könnte damit auf die zusätzliche Gabe von Analgetika bei einer Narkose, die zuverlässig zu einer Ausschaltung des Bewusstseins führt und aus der die Tiere nicht mehr erwachen, verzichtet werden. Es muss

dabei allerdings eine angemessene Überwachung und Anpassung der Anästhesie erfolgen, damit sichergestellt wird, dass die angestrebte Narkosetiefe über die gesamte Dauer des Eingriffes aufrechterhalten wird und das Tier keine Schmerzen empfindet.

Dabei muss beachtet werden, dass individuelle Unterschiede in der Narkosetiefe und der Schmerzempfindlichkeit bestehen können und verschiedene Faktoren, wie Tierart, Stamm, Ernährungszustand oder Krankheitsmodell zu berücksichtigen sind. Zudem muss die Art des Eingriffes bedacht werden, wobei die Thorakotomie einen schmerzhafteren Eingriff darstellt als die Laparotomie.

CO₂ ist für eine Anästhesie bei Finalversuchen aus tierschutzethischen Gründen generell abzulehnen. Die Gabe von Pentobarbital scheint hingegen geeignet zu sein, eine tiefe Narkose über einen längeren Zeitraum aufrecht zu erhalten. Hier muss aber auf eine ausreichend hohe Dosierung geachtet werden. Die Kombination von Ketamin und Xylazin in einer für kleinere Eingriffe üblichen Dosierung könnte für stark schmerzhaft Eingriffe wie eine Thorakotomie nicht ausreichend sein, da möglicherweise das chirurgische Toleranzstadium nicht immer zuverlässig bei allen Tieren erreicht wird. Eine reine Erhöhung der Dosis könnte das Perfusionsergebnis beeinträchtigen, da diese mit einer deutlichen Zunahme der unerwünschten Wirkungen auf das Herz-Kreislaufsystem einhergehen und es zu Todesfällen kommen kann. Sollte dementsprechend eine reine Erhöhung der Dosierung in einer Studie nicht möglich sein, erscheint es sinnvoll die Narkose mit Ketamin/Xylazin zusätzlich noch mit einem Neuroleptikum wie Acepromazin zu kombinieren, um die angestrebte Narkosetiefe zu erreichen. Der Einsatz von Isofluran für eine thorakale Perfusion würde aus Sicht des Nationalen Ausschusses eine Intubation der Tiere bei gleichzeitiger Beatmung erforderlich machen, was bei kleinen Labornagern wenig praktikabel erscheint.

Oberstes Ziel bei Finalversuchen wie z. B. der Thorakotomie zur Herzperfusion oder finaler Blutentnahme sollte sein, dass das gewählte Narkoseregime zuverlässig bei allen Tieren eine ausreichende Narkosetiefe über den gesamten Versuchszeitraum gewährleistet. Auch wenn damit die bewusste Wahrnehmung von Schmerzen ausgeschlossen sein sollte, ist dennoch, wenn es dem Versuchszweck nicht widerspricht, die zusätzliche Gabe von Analgetika oder eine multimodale Anästhesie mit einer analgetischen Komponente in Betracht zu ziehen, um ggf. individuelle Schwankungen in der Narkosetiefe zu überbrücken. Analgetika sollten dabei jedoch nicht dazu verwendet werden, um eine fehlende Narkosetiefe auszugleichen.

4 Schlussbemerkung

Bitte beachten Sie, dass es sich bei Stellungnahmen und Empfehlungen des Nationalen Ausschusses gemäß Art. 49 der Richtlinie 2010/63/EU um Hilfestellungen handelt, um die Auslegung und Anwendung des Tierschutzrechts in Deutschland zu vereinheitlichen. Die rechtsverbindliche Auslegung des Tierschutzrechts obliegt ausschließlich den deutschen Gerichten bzw. dem Gerichtshof der Europäischen Union.

Zur Beantwortung dieser Frage wurde die fachliche Expertise von drei Mitgliedern aus dem Expertenpool des Nationalen Ausschusses herangezogen.

Weitere Informationen auf der Bf3R-Website

Empfehlungen des Nationalen Ausschusses TierSchG

<https://www.bf3r.de/angebote/fuer-behoerden/nationaler-ausschuss-zum-schutz-von-fuer-wissenschaftliche-zwecke-verwendeten-tieren/empfehlung/>

Webseite des Deutschen Zentrums zum Schutz von Versuchstieren (Bf3R)

<https://www.bf3r.de/>

5 Referenzen

1. Aktories, K., et al., Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Vol. 11. Auflage. 2013, München, Germany: Elsevier GmbH.
2. Grimm, K.A., et al., Veterinary Anesthesia and Analgesia: The Fifth Edition of Lumb and Jones. 2015: John Wiley & Sons, Inc.
3. Kuner, R. and T. Kuner, Cellular Circuits in the Brain and Their Modulation in Acute and Chronic Pain. *Physiological Reviews*, 2021. **101**(1): p. 213-258.
4. Schweinhardt, P. and M.C. Bushnell, Pain imaging in health and disease--how far have we come? *J Clin Invest*, 2010. **120**(11): p. 3788-97.
5. Jirkof, P. and H. Potschka, Effects of untreated pain, anesthesia and analgesia in animal experimentation, in *Experimental Design and Reproducibility in Preclinical Animal Studies.*, J.M. Sánchez Morgado and A. Brønstad, Editors. 2021, Springer, Cham. p. 105126.
6. Erhardt, W., et al., Anästhesie und Analgesie beim Klein- und Heimtier mit Exoten, Labortieren, Vögeln, Reptilien, Amphibien und Fischen. Vol. 2. Auflage. 2012, Stuttgart, Germany: Schattauer, GmbH.
7. Borkowski, R. and A.Z. Karas, Sedation and anesthesia of pet rabbits. *Clin Tech Small Anim Pract*, 1999. **14**(1): p. 44-9.
8. Gargiulo, S., et al., Mice anesthesia, analgesia, and care, Part I: anesthetic considerations in preclinical research. *ILAR J*, 2012. **53**(1): p. E55-69.
9. Franks, N.P., General anaesthesia: from molecular targets to neuronal pathways of sleep and arousal. *Nat Rev Neurosci*, 2008. **9**(5): p. 370-86.
10. Moody, C.M. and D.M. Weary, Mouse aversion to isoflurane versus carbon dioxide gas. *Applied Animal Behaviour Science*, 2014. **158**: p. 95-101.
11. Smith, W., Responses of laboratory animals to some injectable anaesthetics. *Lab Anim*, 1993. **27**(1): p. 30-9.
12. Buitrago, S., et al., Safety and efficacy of various combinations of injectable anesthetics in BALB/c mice. *J Am Assoc Lab Anim Sci*, 2008. **47**(1): p. 11-7.
13. Navarro, K.L., et al., Mouse Anesthesia: The Art and Science. *ILAR J*, 2021. **62**(1-2): p. 238-273.

14. Esteves, M., et al., MORPhA Scale: Behavioral and electroencephalographic validation of a rodent anesthesia scale. *J Neurosci Methods*, 2019. **324**: p. 108304.
15. Antognini, J.F., L. Barter, and E. Carstens, Overview movement as an index of anesthetic depth in humans and experimental animals. *Comp Med*, 2005. **55**(5): p. 413-8.
16. Banks, W.A., et al., The general anesthesia induced by various drugs differentially affects analgesia and its variability. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 1987. **31**(2): p. 397-403.
17. Lichtner, G., et al., Nociceptive activation in spinal cord and brain persists during deep general anaesthesia. *Br J Anaesth*, 2018. **121**(1): p. 291-302.
18. Price, T.J. and K.E. Inyang, Commonalities between pain and memory mechanisms and their meaning for understanding chronic pain. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2015. **131**: p. 409-34.
19. Chu, Z., B. Zheng, and L. Yan, Incidence and predictors of chronic pain after inguinal hernia surgery: a systematic review and meta-analysis. *Hernia*, 2024.
20. Kawai, S., et al., Effect of three types of mixed anesthetic agents alternate to ketamine in mice. *Exp Anim*, 2011. **60**(5): p. 481-7.
21. Arras, M., et al., Optimization of intraperitoneal injection anesthesia in mice: drugs, dosages, adverse effects, and anesthesia depth. *Comp Med*, 2001. **51**(5): p. 443-56.
22. He, S., et al., Ketamine-xylazine-acepromazine compared with isoflurane for anesthesia during liver transplantation in rodents. *J Am Assoc Lab Anim Sci*, 2010. **49**(1): p. 45-51.
23. Kazerani, H.R. and B.L. Furman, Comparison of urethane/chloralose and pentobarbitone anaesthesia for examining effects of bacterial lipopolysaccharide in mice. *Fundam Clin Pharmacol*, 2006. **20**(4): p. 379-84.
24. Tsukamoto, A., et al., Vital signs monitoring during injectable and inhalant anesthesia in mice. *Exp Anim*, 2015. **64**(1): p. 57-64.
25. Oh, S.S. and H.L. Narver, Mouse and Rat Anesthesia and Analgesia. *Curr Protoc*, 2024. **4**(2): p. e995.
26. Liao, W.I., et al., A Mouse Model of Orotracheal Intubation and Ventilated Lung Ischemia Reperfusion Surgery. *Jove-Journal of Visualized Experiments*, 2022(187).
27. Marquardt, N., et al., Euthanasia of laboratory mice: Are isoflurane and sevoflurane real alternatives to carbon dioxide? *PLoS One*, 2018. **13**(9): p. e0203793.
28. Clarkson, J.M., J.E. Martin, and D.E.F. McKeegan, A review of methods used to kill laboratory rodents: issues and opportunities. *Lab Anim*, 2022. **56**(5): p. 419-436.
29. Ahmadi-Noorbakhsh, S., et al., Anesthesia and analgesia for common research models of adult mice. *Lab Anim Res*, 2022. **38**(1): p. 40.
30. Tremblay, M.E., M. Riad, and A. Majewska, Preparation of mouse brain tissue for immunoelectron microscopy. *J Vis Exp*, 2010(41).
31. Wu, J., et al., Transcardiac Perfusion of the Mouse for Brain Tissue Dissection and Fixation. *Bio Protoc*, 2021. **11**(5): p. e3988.

Über das BfR

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) ist ein wissenschaftlich unabhängiges Public-Health-Institut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Landwirtschaft, Ernährung und Heimat (BMLEH). Es berät die Bundesregierung und die Bundesländer zu Fragen der Lebens- und Futtermittel-, Chemikalien- und Produktsicherheit. Das BfR betreibt eigene Forschung zu Themen, die in engem Zusammenhang mit seinen Bewertungsaufgaben stehen.

Über das Bf3R

Das Deutsche Zentrum zum Schutz von Versuchstieren (Bf3R) wurde im Jahr 2015 gegründet und ist integraler Bestandteil des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR). Es koordiniert bundesweite Aktivitäten mit den Zielen, Tierversuche auf das unerlässliche Maß zu beschränken und Versuchstieren den bestmöglichen Schutz zu gewähren. Darüber hinaus sollen weltweit Forschungsaktivitäten angeregt und der wissenschaftliche Dialog gefördert werden.

Impressum

Herausgeber:

Bundesinstitut für Risikobewertung

Max-Dohrn-Straße 8-10

10589 Berlin

T +49 30 18412-0

F +49 30 18412-99099

bfr@bfr.bund.de

bfr.bund.de

Anstalt des öffentlichen Rechts

Vertreten durch den Präsidenten Professor Dr. Dr. Dr. h. c. Andreas Hensel

Aufsichtsbehörde: Bundesministerium für Landwirtschaft, Ernährung und Heimat

USt-IdNr: DE 165 893 448

V.i.S.d.P: Dr. Suzan Fiack



gültig für Texte, die vom BfR erstellt wurden

Bilder/Fotos/Grafiken sind ausgenommen, wenn nicht anders gekennzeichnet

BfR | Risiken erkennen –
Gesundheit schützen