

Analgesie und Anästhesie bei der experimentellen
Kraniotomie an Mäusen und Ratten in den Jahren 2009 und
2019: ein systematisches Scoping-Review

von Hannah Sophie King

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-
Universität München

Analgesie und Anästhesie bei der experimentellen
Kraniotomie an Mäusen und Ratten in den Jahren 2009 und
2019: ein systematisches Scoping-Review

von Hannah Sophie King

aus Wiesbaden

München 2023

Aus dem Veterinärwissenschaftlichen Departement
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Lehrstuhl für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie

Arbeit angefertigt unter der Leitung von: Univ.-Prof. Dr. Heidrun Potschka

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Reinhard K. Straubinger, Ph.D.

Berichterstatterin: Univ.-Prof. Dr. Heidrun Potschka

Korreferentin: Univ.-Prof. Dr. Andrea Fischer

Tag der Promotion: 22. Juli 2023

Meinen Liebsten

INHALTSVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG.....	1
II. THEORETISCHER HINTERGRUND	6
1. Belastungseinschätzung in der neurowissenschaftlichen Forschung.....	6
1.1. Belastung und Stress bei Versuchstieren	6
1.2. Rechtlicher und ethischer Hintergrund von Tierversuchen.....	9
2. Kraniotomie.....	14
2.1. Definition.....	14
2.2. Indikationen in der Versuchstierkunde.....	14
2.3. Schmerzen nach der Kraniotomie.....	15
3. Nozizeption und Schmerzen	16
3.1. Nozizeption und Schmerzen: Definitionen	16
3.2. Das nozizeptive System und die Entstehung von Schmerzen.....	17
3.3. Chronische postoperative Schmerzen	18
3.4. Folgen unbehandelter Schmerzen	20
4. Analgesie	22
4.1. Lokalanästhetika	24
4.2. Antipyretische analgetische Substanzen	28
4.2.1. Nichtsteroidale Antiphlogistika	28
4.2.2. Antipyretische Analgetika.....	33
4.2.2.1. Paracetamol/ <i>Acetaminophen</i>	33
4.2.2.2. Metamizol/ <i>Dipyrone</i>	34
4.3. Opioide	35
4.4. Weitere Substanzen mit analgetischen Eigenschaften.....	38
4.4.1. Gabapentinoide	38
4.4.2. Ketamin.....	38
4.4.3. Dexmedetomidin	40
4.4.4. Tramadol.....	41
4.5. Multimodale Analgesie	41
4.6. Nicht-pharmakologisches Schmerzmanagement	44

5.	Anästhesie	45
5.1.	Inhalationsanästhetika	45
5.1.1.	Isofluran	47
5.1.2.	Halothan.....	47
5.1.3.	Sevofluran	48
5.2.	Injektionsanästhetika	48
5.2.1.	Barbiturate	48
5.2.2.	Ketamin	49
5.2.3.	α -2-Sympathomimetika.....	49
5.2.4.	Benzodiazepine	50
5.2.5.	Acepromazin	50
5.2.6.	Urethan	50
5.2.7.	Tribromethanol.....	51
5.2.8.	Chloralhydrat	52
6.	Formen der systematischen Übersichtsarbeiten	52
6.1.	Systematisches <i>Review</i>	52
6.2.	Systematisches <i>Scoping-Review</i>	54
6.3.	Weitere Formen von <i>Reviews</i>	55
6.3.1.	<i>Mapping-Review</i>	55
6.3.2.	<i>Umbrella-Review</i>	56
6.3.3.	<i>Literature-Review, Narratives-Review</i>	56
III.	ARBEITSHYPOTHESEN UND ZIELSETZUNG	57
IV.	MATERIAL UND METHODEN	59
1.	Registrierung des Protokolls	59
2.	Datenquelle und systematische Suche	59
3.	Studienauswahl	60
4.	Extraktion der Daten	63
5.	Qualitätskontrolle	67
6.	Datensynthese und -analyse	67

V. ERGEBNISSE	69
1. Identifikation relevanter Studien	69
2. Charakteristika aller inkludierten Studien	69
2.1. Generelle Studiencharakteristika.....	69
2.2. Analgesie 2009 und 2019	69
2.2.1. Applikation vor Beginn des chirurgischen Eingriffs	74
2.2.2. Applikation während des chirurgischen Eingriffs	75
2.2.3. Applikation nach dem chirurgischen Eingriff.....	75
2.2.4. Multimodale Ansätze	78
2.3. Anästhesie 2009 und 2019	80
2.4. Analgesie und Anästhesie in Kombination.....	86
3. Charakteristika der Teilmenge von 200 Studien	88
3.1. Allgemeine Studien- und Tier-Modell-Charakteristika	89
3.2. Charakteristika des chirurgischen Eingriffs	92
3.3. Charakteristika zur Studienqualitätssicherung und Ergebnismessung.....	93
3.4. Analgesie	93
3.4.1. Verwendete Lokalanästhetika	93
3.4.2. Verwendete analgetische antipyretische Wirkstoffe	95
3.4.3. Verwendete Opioide.....	96
3.5. Anästhesie	97
3.6. Beurteilung des Verzerrungspotentials.....	98
VI. DISKUSSION	100
1. Diskussion der Methoden	100
2. Diskussion der Ergebnisse	103
3. Schlussfolgerungen	118
4. Limitationen und Ausblick	119
VII. ZUSAMMENFASSUNG	122
VIII. SUMMARY	124
IX. LITERATURVERZEICHNIS	126

X. ANHANG	165
1. Suchfaden.....	165
2. Studienprotokoll und PRISMA-Checkliste	169
2.1. Studienprotokoll.....	169
2.2. PRISMA-Checkliste	180
3. Ergebnisse der statistischen Berechnungen	184
4. Software.....	191
5. Zusätzliche Tabellen.....	191
5.1. Verwendete Analgetika der Teilmenge von 200 Studien	191
5.2. Verwendete Anästhetika der Teilmenge von 200 Studien	195
XI. PUBLIKATIONSLISTE.....	207
XII.DANKSAGUNG.....	208

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

3R	<i>Replace, Reduce, Refine</i>
ACLAM	<i>American College of Laboratory Animal Medicine</i>
ACTH	Adrenokortikotropes Hormon
ADH	Antidiuretisches Hormon
ARRIVE	<i>Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments</i>
Bzgl.	Bezüglich
Ca.	Circa
cAMP	Zyklisches Adenosinmonophosphat
COX-1	Cyclooxygenase 1
COX-2	Cyclooxygenase 2
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
DOI	<i>Digital Object Identifier</i>
EKG	Elektrokardiogramm
Engl.	Englisch
EU	Europäische Union
GABA	Gamma-Amino-Buttersäure
GV-SOLAS	Gesellschaft für Versuchstierkunde (<i>Society for Laboratory Animal Science</i>)
i.m.	Intramuskulär
i.p.	Intraperitoneal
i.v.	Intravenös
IASP	<i>International Association for the Study of Pain</i>
ID	Identität
KGW	Körpergewicht
n	Stichprobenanzahl
n.a.	<i>Not applicable</i>
n.r.	<i>Not reported</i>
NSAID	<i>Non-steroid anti-inflammatory drug</i> (nichtsteroidales Antiphlogistikum)
p	Signifikanzniveau
pH	Pondus hydrogenii; Potential des Wasserstoffs
s.c.	Subkutan

Sog.	sogenannt
SYRCLE	<i>Systematic Review Center for Laboratory animal Experimentation</i>
TBI	<i>Traumatic brain injury</i> (traumatische Gehirnverletzung)
TierSchG	Tierschutzgesetz
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
Vol. %	Volumenprozent
z.B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

I. EINLEITUNG

Trotz immer umfangreicherer Erkenntnisse über das Schmerzempfinden von Tieren und der Entstehung von akuten und chronischen Schmerzen, sowie umfangreicher Forschung zu den verschiedensten Möglichkeiten der Schmerzbehandlung und den Folgen von unbehandelten Schmerzzuständen, stellt die fehlende oder unzureichende Behandlung von Schmerzen weiterhin ein großes Problem in der tierexperimentellen Forschung dar (RICHARDSON & FLECKNELL, 2005; STOKES et al., 2009; JIRKOF, 2017; FLECKNELL, 2018; FOLEY et al., 2019). Die früher vorherrschende Meinung, dass Tiere keine oder nur wenig Schmerzen empfinden, ist seit langem überholt und es wird allgemein anerkannt, dass alle Wirbeltiere den aversiven Zustand der Schmerzempfindung wahrnehmen können (NATIONAL RESEARCH COUNCIL COMMITTEE ON & ALLEVIATION OF PAIN IN LABORATORY, 2009). Eine grundlegende und überlebenswichtige Fähigkeit aller Säugetiere ist die Nozizeption oder das Wahrnehmen und Erkennen von für den Körper potenziell gefährlichen Stimuli. Die Wahrnehmung von Schmerzen, besonders bei Eingriffen die beim Menschen Schmerzen auslösen würden, muss auch bei Tieren angenommen werden, sofern keine widersprüchlichen Beweise vorliegen (DEUIS et al., 2017). Alle Säugetiere besitzen nahezu identische nozizeptive Leitungsbahnen sowie Mechanismen der Schmerzwahrnehmung (NATIONAL RESEARCH COUNCIL COMMITTEE ON & ALLEVIATION OF PAIN IN LABORATORY, 2009). Daher sollte angenommen werden, dass alle Säugetiere die Fähigkeit besitzen Schmerzen wahrzunehmen, insofern keine gegensätzlichen Beweise vorliegen (DEUIS et al., 2017). Daraus ergibt sich für den Menschen die Verantwortung, entstehende Schmerzen, die den Tieren im Zuge von Experimenten zugefügt werden, adäquat zu behandeln. Hierbei stellen sowohl ethische, wissenschaftliche, als auch rechtliche Aspekte eine Grundlage für die verpflichtende Behandlung oder Prävention von Schmerzen bei Versuchstieren durch die Forschenden dar (EUROPEAN PARLIAMENT, 2010; CARBONE, 2011; CARBONE & AUSTIN, 2016; JIRKOF, 2017). In den vergangenen Jahren wurde gezeigt, dass viele Forscherinnen und Forscher keine adäquate Behandlung von perioperativen Schmerzen bei chirurgischen Eingriffen an Versuchstieren

durchführen (RICHARDSON & FLECKNELL, 2005; STOKES et al., 2009). Häufig liegt die fehlende oder nicht ausreichende Behandlung von perioperativen Schmerzen darin begründet, dass Bedenken bestehen, ein Schmerzmanagement könnte die Ergebnisse des Experiments verfälschen. Hierbei wird häufig die Verabreichung von pharmakologisch wirksamen Substanzen als kritisch angesehen (JIRKOF, 2017; PETERSON et al., 2017; JIRKOF & POTSCHKA, 2021). Eine weitere Begründung, weshalb häufig kein Schmerzmanagement angewandt wird, ist, dass keine ausreichenden Kenntnisse über effektive Dosierungen von Analgetika für die verschiedenen Maus- und Rattenlinien bekannt sind (FOLEY et al., 2019). Es muss jedoch bedacht werden, dass heutzutage viele verschiedene Wirkstoffklassen zur Behandlung von Schmerzen zur Verfügung stehen. Hierdurch ist die Wahl eines oder mehrerer Schmerzmittel unter eingehender Betrachtung der Nebenwirkung häufig trotzdem möglich (VADIVELU et al., 2016; JIRKOF, 2017; JIRKOF & POTSCHKA, 2021). Weitere Möglichkeiten zur Optimierung des Schmerzmanagements, um Effekte der Schmerzbehandlung auf die Ergebnisse des Experiments ausschließen zu können, bestünden darin, die Planung der Studien anzupassen, indem beispielsweise eine verlängerte Erholungsphase nach der Operation oder eine Kontrollgruppe von Tieren eingeplant werden könnte (JIRKOF, 2017; MOSER, 2020; JIRKOF & POTSCHKA, 2021). Auch die Verwendung multimodaler Ansätze des Schmerzmanagements stellt eine attraktive Möglichkeit der Optimierung dar. Hierbei können durch den kombinierten Einsatz unterschiedlicher Wirkstoffe additive und synergistische Effekte genutzt werden, wodurch die benötigte Dosis und auch Nebenwirkungen der einzelnen Wirkstoffe reduziert werden können (CARLI & ASENJO, 2003). Da sowohl das Auftreten als auch die Art und Intensität von Schmerzen bei chirurgischen Eingriffen häufig im Vorhinein abgeschätzt werden können, sollte in den meisten Fällen die Durchführung eines adäquaten Schmerzmanagements unter Berücksichtigung aller Faktoren möglich sein.

Grundsätzlich ist jedoch zu beachten, dass unbehandelte akute oder chronische Schmerzen aufgrund der durch sie ausgelösten pathophysiologischen Mechanismen einen massiven Einfluss auf die Ergebnisse und Reproduzierbarkeit von Experimenten haben können. Unkontrollierte oder nicht ausreichend

behandelte Schmerzen können wissenschaftliche *Read-out*-Parameter beeinflussen. Dies kann wiederum einen negativen Einfluss auf die Reproduzierbarkeit, Studienqualität, Präzision und Validität der experimentellen Daten und damit letztendlich auch auf die Ergebnisse der Experimente haben (CARBONE, 2011; JIRKOF, 2017; PETERSON et al., 2017; FLECKNELL, 2018; JIRKOF & POTSCHKA, 2021). Eine fehlende perioperative Schmerzbehandlung oder Oligoanalgesie verletzt somit einerseits geltende rechtliche Aspekte, wie den *Refinement*-Aspekt der 3R-Prinzipien (*Replacement, Reduction, Refinement*) und nationale Rechtsprechungen. Andererseits besteht das Risiko, dass Daten geringer Qualität generiert werden können.

Im Feld der neurowissenschaftlichen Forschung repräsentieren Mäuse und Ratten die am häufigsten verwendeten Spezies (BOVENKERK & KALDEWAIJ, 2015; KEIFER & SUMMERS, 2016) und experimentelle Kraniotomien einen der am häufigsten durchgeführten chirurgischen Eingriffe. Kraniotomien werden aufgrund einer Vielzahl von Indikationen durchgeführt, bei denen ein direkter Zugang zum Gehirn erforderlich ist. In der neurowissenschaftlichen Forschung werden intrakranielle Implantate häufig als Grundlage für Aufzeichnungen, Stimulationen oder lokale Applikationen von Substanzen benötigt. Beim Menschen wurden intrakranielle Eingriffe lange als chirurgische Eingriffe eingeschätzt, die mit weniger starken Schmerzen assoziiert sind. Neuere Studien haben jedoch gezeigt, dass Menschen häufig von mäßigen bis starken Schmerzen berichten. Diese Studien deuten darauf hin, dass kraniotomie-assoziierte Schmerzen beim Menschen oft nur unzureichend therapiert werden (PAPANGELOU et al., 2013). Hier bestehen häufig geäußerte Bedenken darin, dass Wirkstoffe negativen Einfluss auf die postoperative Phase haben könnten. Es wird befürchtet, dass unerwünschte Nebenwirkungen wie beispielsweise eine Sedation aufgrund von Opioid-Gabe zu einer erschwerten Untersuchung und Einschätzung des neurologischen Status nach der Operation führen könnten oder dass ein erhöhtes Blutungsrisiko, Atemdepression oder erhöhter Hirndruck auftreten könnten (BASALI et al., 2000; VADIVELU et al., 2016; BELLO et al., 2022). Bei Nagetieren wurde die intrazerebrale Implantation von Elektroden in einem Statement der Arbeitsgruppe *American College of Laboratory Animal Medicine (ACLAM)* als ein Eingriff mit minimalen bis

milden postoperativen Schmerzen eingeschätzt (KOHN et al., 2007). In der EU-Richtlinie 2010/63/EU¹ ist die Kraniotomie als Verfahren mittleren Schweregrads eingeordnet. Gefordert wird hierfür eine Narkose in Kombination mit einer angemessenen analgetischen Versorgung. Vor dem Hintergrund der Erkenntnisse bezüglich der häufig unzureichend therapierten kraniotomie-assoziierten Schmerzen beim Menschen könnte auch hier das Risiko der postoperativen Schmerzen bei Labornagern unterschätzt und eine Fehleinschätzung vorgenommen worden sein. Dies lässt Bedenken über eine ausreichende Therapie der kraniotomie-assoziierte Schmerzen bei Labornagern entstehen (DUNN et al., 2016; LUTMAN et al., 2018; BELLO et al., 2022).

Stokes et al. führten im Jahr 2009 eine literatur-basierte Analyse zur analgetischen und anästhetischen Versorgung von Labornagern, die chirurgischen Interventionen unterzogen wurden, durch. Hierbei stellte sich heraus, dass in weniger als 25% der Studien perioperativ ein Schmerzmanagement durchgeführt wurde (STOKES et al., 2009). Seitdem wurden durch verschiedene Autoren und Arbeitsgruppen die Relevanz einer adäquaten analgetischen Versorgung von Versuchstieren und die negativen Einflüsse von Oligoanalgesie sowohl auf das Tierwohl als auch auf die Studienqualität beschrieben. Weiterhin wurden Richtlinien und Empfehlungen für die Wahl eines analgetischen Regimes für verschiedene experimentelle Eingriffe bei Mäusen und Ratten erstellt (CARBONE & AUSTIN, 2016; JIRKOF, 2017; FLECKNELL, 2018; CHO et al., 2019; FOLEY et al., 2019; JIRKOF & POTSCHKA, 2021). Es ist zu erwarten, dass diese Veröffentlichungen und Empfehlungen zu einer Verbesserung des perioperativen Schmerz-Managements bei Versuchstieren geführt haben.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde ein systematisches *Scoping-Review* durchgeführt, um einen umfangreichen, empirischen Überblick über die perioperative analgetische Behandlung von kraniotomie-assoziierten Schmerzen sowie deren Entwicklung innerhalb einer Dekade zu erhalten. Da bei der Wahl des perioperativen Analgesie-Schemas auch die anästhesiologische Versorgung

¹ Richtlinie 2010/63/EU des Europäischen Parlaments und des Rates vom 22. September 2010 zum Schutz der für wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tiere, ABl. L 170 vom 05.06.2019, S. 115

während des chirurgischen Eingriffs in Betracht gezogen werden muss, wurden auch die anästhetischen Ansätze analysiert. Somit wurde im Zuge dieser Arbeit das perioperative analgetische und anästhetische Management bei Mäusen und Ratten, die 2009 und 2019 einer Kraniotomie unterzogen wurden, analysiert.

II. THEORETISCHER HINTERGRUND

Als Vorbereitung und Grundlage zum Verständnis dieser Arbeit wird im Folgenden zunächst auf die Belastung von Versuchstieren, sowie die ethischen und rechtlichen Hintergründe von Tierversuchen eingegangen. Darauffolgend werden der chirurgische Eingriff der Kraniotomie, die Begriffe Nozizeption und Schmerzen sowie die Entstehung und Folgen von Schmerzen beschrieben. Anschließend werden verschiedene Formen und Möglichkeiten der Analgesie und Anästhesie dargestellt. Letztendlich werden die Eigenschaften systematischer *Reviews* und Unterschiede zwischen den weiteren Formen der *Reviews* dargelegt.

1. Belastungseinschätzung in der neurowissenschaftlichen Forschung

1.1. Belastung und Stress bei Versuchstieren

Im Jahr 2020 wurden mehr als 2,5 Millionen Versuchstiere in Deutschland genutzt (BUNDESINSTITUT FÜR RISIKOBEWERTUNG, 2021). Diese Versuchstiere sind je nach Art des Experiments Belastungen unterschiedlichen Ausmaßes ausgesetzt. In der Richtlinie 2010/63/EU² werden folgende Schweregrade definiert: „Keine Wiederherstellung der Lebensfunktion“, „gering“ (Schweregrad 1), „mittel“ (Schweregrad 2) oder „schwer“ (Schweregrad 3). Hierbei werden in Anhang VIII, Abschnitt III³ Beispiele für verschiedene Verfahren und deren Zuordnung in die Kategorien der Schweregrade genannt: zu den gering belastenden Verfahren zählen beispielsweise oberflächliche Eingriffe wie z.B. Ohr- und Schwanzbiopsien, Verabreichung von Substanzen (subkutan, intramuskulär, intraperitoneal, per os, intravenös) die nur geringe Wirkungen auf das Tier zeigen, kurzfristige Trennung von Sozialpartnern und die Durchführung einer Narkose mit Ausnahme von Narkosen zum Zweck der Tötung. Zu den Verfahren mit mittlerer Belastung zählen

² Richtlinie 2010/63/EU des Europäischen Parlaments und des Rates vom 22. September 2010 zum Schutz der für wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tiere, ABl. L 170 vom 05.06.2019, S. 115

³ Anhang VIII, Abschnitt III, Richtlinie 2010/63/EU des Europäischen Parlaments und des Rates vom 22. September 2010 zum Schutz der für wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tiere, ABl. L 170 vom 05.06.2019, S. 115

beispielsweise chirurgische Eingriffe unter Vollnarkose mit angemessener Applikation von Schmerzmitteln oder häufige Blutabnahmen bei einem Tier bei vollem Bewusstsein innerhalb weniger Tage. Verfahren mit schwerer Belastung sind beispielsweise chirurgische Eingriffe unter Vollnarkose, bei denen zu erwarten ist, dass sie zu starken oder mittelstarken postoperativen Schmerzen oder Ängsten führen können. Hierzu zählen unter anderem Organtransplantationen, bei denen eine Abstoßung zu erwarten ist. Weiterhin werden Versuche, die Methoden anwenden, um eine erlernte Hilflosigkeit herbeizuführen oder bei denen Schwimmen erzwungen und die Erschöpfung als Endpunkt definiert wird, als Versuche mit schwerer Belastung definiert. Laut einer Veröffentlichung des Bundesinstituts für Risikobewertung wurden im Jahr 2020 zwei Drittel (67%) der Tiere in Versuchen eingesetzt, die als gering belastend (Schweregrad 1) eingestuft waren (BUNDESINSTITUT FÜR RISIKOBEWERTUNG, 2021). Die Belastung durch einen Versuch ist durch das Ausmaß der Schmerzen, Leiden, Stress und anhaltenden Schäden, denen jedes einzelne Versuchstier während des gesamten Experiments ausgesetzt ist, definiert (SMITH et al., 2018).

Stress kann hierbei als Effekt externer oder interner Stressoren definiert werden, welche zu einer Änderung des biologischen Gleichgewichts führen (NATIONAL RESEARCH COUNCIL COMMITTEE ON & ALLEVIATION OF PAIN IN LABORATORY, 2009). Er kann in drei Formen unterteilt werden: neutraler Stress, Eustress und Distress (PEKOW, 2005). Als neutraler Stress werden hierbei Einflüsse bezeichnet, die weder zu einer schädlichen noch zu einer vorteilhaften adaptiven Reaktion führen (PEKOW, 2005). Stress, der zu einer Verbesserung des Wohlergehens führt, wird als *Eustress* (positiver Stress) bezeichnet (PEKOW, 2005). Ein Beispiel stellt das Spielverhalten des Tieres dar. Distress (negativer Stress) hingegen wird durch Stressoren ausgelöst, welche eine schädliche adaptive Reaktion auslösen (PEKOW, 2005). Hierbei befindet sich das Tier in einem aversiven Verhaltensstatus und ist nicht in der Lage sich dem Stressor anzupassen (NATIONAL RESEARCH COUNCIL COMMITTEE ON & ALLEVIATION OF PAIN IN LABORATORY, 2009). *Distress* tritt dann auf, wenn biologische Funktionen, die kritisch für das Wohlergehen des Tieres sind, durch die Einflüsse von Stressoren negativ beeinflusst werden (CARSTENS & MOBERG, 2000). Eine angemessene Reaktion auf einen Stressor und

eine adäquate Dauer der Stressreaktion sind dabei essenziell für das Überleben eines Organismus (OYOLA & HANDA, 2017).

Stressoren stellen eine Gefahr für die Homöostase dar und können vielfältigster Natur sein. Schmerzen und Angst, sowie verschiedene Umwelteinflüsse wie Haltungsart, Gerüche, Geräusche, *Handling*, Sozialpartner, experimentelle Verfahren oder metabolische Einflüsse wie Wachstum, Trächtigkeit oder Laktation können Stressoren für das Tier darstellen (PEKOW, 2005). Hierbei können Stressoren akuter, episodischer, chronischer, erwarteter oder unerwarteter physischer oder psychischer Art sein (SAPOLSKY et al., 2000). Homöostase beschreibt hierbei die Fähigkeit von Lebewesen selbstreguliert ein stabiles und ausgeglichenes inneres Milieu aufrechtzuerhalten (HOLMES, 1986). Stress führt zu einer adaptiven Reaktion des Organismus, um den physiologischen oder mentalen Ursprungszustand wiederherzustellen. Die adaptive Reaktion kann dabei physiologischer, psychologischer oder verhaltensassoziierter Natur sein (PEKOW, 2005).

Um diese Schmerzen, Leiden und Schäden und die daraus resultierende Belastung der Tiere einzuschätzen, stellt die evidenzbasierte Belastungseinschätzung ein wichtiges Mittel dar (BLEICH & TOLBA, 2017). Die Belastungseinschätzung ist sowohl auf ethischer, rechtlicher, aber auch wissenschaftlicher Ebene außerordentlich wichtig. Abgesehen von der ethischen Rechtfertigung Experimente an Tieren durchzuführen, muss, um eine Reproduzierbarkeit, hohe Qualität und Vergleichbarkeit der erhobenen Daten garantieren zu können, die Belastung der Tiere eingeschätzt werden können, da die verschiedenen Belastungen unterschiedlichste Einflüsse auf die Studienergebnisse, Reproduzierbarkeit und Vergleichbarkeit der Daten haben können (BLEICH & TOLBA, 2017). Da sich die vorliegende Arbeit nicht mit den verschiedenen Methoden der Belastungseinschätzung beschäftigt, wird hier nicht weiter auf diese eingegangen. Es soll jedoch auf deren Wichtigkeit und relevante Literatur hingewiesen werden (BLEICH & TOLBA, 2017; BLEICH et al., 2020; JIRKOF et al., 2020; KAHNAU et al., 2020; KEUBLER et al., 2020).

Im Folgenden wird auf den rechtlichen und ethischen Hintergrund von Tierversuchen eingegangen.

1.2. Rechtlicher und ethischer Hintergrund von Tierversuchen

Wie bereits oben beschrieben, wurden in Deutschland im Jahr 2020 ca. 2,5 Millionen Versuchstiere in Deutschland verwendet (BUNDESINSTITUT FÜR RISIKOBEWERTUNG, 2021). Tierversuche stehen seit langem in der Kritik. Da Tiere als fühlende Mitgeschöpfe angesehen werden und es unumstritten ist, dass sie Schmerzen wahrnehmen und empfinden können (NATIONAL RESEARCH COUNCIL COMMITTEE ON & ALLEVIATION OF PAIN IN LABORATORY, 2009), entfammen immer wieder Diskussionen darüber, ob Tierversuche noch zeitgemäß seien und ob sie durch moderne Forschungsmethoden ersetzt werden könnten. Hierbei ergibt sich aus sowohl ethischen, wissenschaftlichen als auch rechtlichen Aspekten die Verantwortung und Verpflichtung für den Menschen, die den Tieren zugefügten Schmerzen adäquat zu behandeln oder die Entstehung von Schmerzen zu verhindern (EUROPEAN PARLIAMENT, 2010; CARBONE, 2011; CARBONE & AUSTIN, 2016; JIRKOF, 2017).

Auf europäischer Ebene ist der Schutz der Versuchstiere in der *Richtlinie 2010/63/EU des europäischen Parlaments und des Rates vom 22. September 2010 zum Schutz der für wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tiere* verankert. Diese Richtlinie gilt für alle nichtmenschlichen Wirbeltiere, selbstständig Nahrung aufnehmende Larven, Föten von Säugetieren ab dem letzten Drittel ihrer normalen Entwicklung sowie für Kopffüßler. Auf nationaler Ebene ist diese Richtlinie über die Tierschutz-Versuchstierverordnung in Verbindung mit dem Deutschen Tierschutzgesetz umgesetzt. Der Schutz aller Tiere in Deutschland ist in § 1 des Tierschutzgesetzes (TierSchG) als Grundsatz festgeschrieben. Dieser besagt: „Zweck dieses Gesetzes ist es, aus der Verantwortung des Menschen für das Tier als Mitgeschöpf dessen Leben und Wohlbefinden zu schützen. Niemand darf einem Tier ohne vernünftigen Grund Schmerzen, Leiden oder Schäden zufügen“ (§ 1, TierSchG, 2006⁴). Eine Definition des vernünftigen Grundes wird nicht gegeben. Zusätzlich sind Tiere, die zu Versuchszwecken gehalten und genutzt werden, sowohl durch die Tierschutz-Versuchstierordnung, die

⁴ Tierschutzgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 18. Mai 2006 (BGBl. I S. 1206, 1313), das zuletzt durch Artikel 105 des Gesetzes vom 10. August 2021 (BGBl. I S. 3436) geändert worden ist.

Versuchstiermeldeverordnung, als auch durch die Tierschutztransportverordnung geschützt. Die Tierschutz-Versuchstierordnung beinhaltet unter anderem Anforderungen an die Haltung von Versuchstieren, sowie die Durchführung, Genehmigung und Anzeige von Tierversuchen. Zusätzlich ist in der Richtlinie 2010/63/EU das 3R-Prinzip verankert. Dieses Prinzip wurde im Jahr 1959 von William Russel und Rex Burch geprägt (RUSSELL & BURCH, 1959). Es stellt das methodische und ethische Grundgerüst der Richtlinie 2010/63/EU dar (DE ANGELIS et al., 2019). Mit dem novellierten Tierschutzgesetz und der Tierschutz-Versuchstierverordnung wurde das 3R-Prinzip 2013 in das deutsche Recht umgesetzt. Das 3R-Prinzip besteht dabei aus drei Grundpfeilern: der Vermeidung von Tierexperimenten (engl. *Replacement*), der Reduktion von Tierzahlen (engl. *Reduction*) und der Beschränkung des Leidens der Versuchstiere (engl. *Refinement*).

Replacement beschreibt hierbei das Ziel der vollständigen Vermeidung von Tierversuchen. Darauf basierend dürfen Versuche an Tieren nur dann genehmigt und durchgeführt werden, wenn keine alternativen wissenschaftlichen Methoden existieren. Insofern andere Methoden vorliegen, müssen diese gewählt werden, da die Gesamtzahl der Tierversuche gesenkt und auf ein Minimum beschränkt werden soll. Der Einsatz neuer, tierfreier Methoden kann auch als *full Replacement* bezeichnet werden, da Versuchstiere vollständig durch andere Methoden ersetzt werden (siehe <https://www.nc3rs.org.uk/who-we-are/3rs>). Wird der vollständige Verzicht auf Versuchstiere als nicht möglich angesehen, sollen nach Möglichkeit andere Spezies verwendet werden, wobei beispielsweise Säugetiere durch Wirbellose oder Zelllinien ersetzt werden sollen. Dies kann als *partial Replacement* bezeichnet werden (siehe <https://www.nc3rs.org.uk/who-we-are/3rs>). *Reduction* beschreibt das grundlegende Ziel, die Anzahl der verwendeten Tiere auf ein unerlässliches Maß zu reduzieren. Hierbei soll das Studiendesign angepasst und nur ein Minimum an Tieren eingesetzt werden. Beachtet werden muss jedoch in jedem Fall, dass eine angemessene Planung der Studie und eine Berechnung der entsprechenden Gruppengröße durchgeführt werden muss, um eine Robustheit der Daten zu garantieren. Im Sinne der *Reduction* stellt die Wiederverwendung von in vorherigen Experimenten

erhobenen Daten eine weitere Möglichkeit dar. Auch eine Zusammenarbeit und Bereitstellung von Daten und Ressourcen zwischen Forschungsgruppen stellt eine Möglichkeit im Sinne der *Reduction* dar. Um die Bereitstellung von Daten und Informationen bezüglich durchgeführter Experimente und verwendeter In-vivo-Modelle zu verbessern, wurde 2010 die ARRIVE-Richtlinie (engl. *Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments*) veröffentlicht (KILKENNY et al., 2010). Ziel dieser Richtlinie ist es, alle Informationen bezüglich eines Experiments bereitzustellen, damit diese für die Allgemeinheit zugänglich sind. Hierdurch kann das Experiment kritisch beurteilt werden, wodurch es gegebenenfalls, im Sinne der *Reduction*, nicht ein weiteres Mal durchgeführt werden muss. Weiterhin werden die Experimente reproduzierbar gemacht (PERCIE DU SERT et al., 2020). *Refinement* beschreibt den Ansatz, die Belastung sowie Schmerzen, Leiden und Schäden der verwendeten Tiere auf ein Minimum zu reduzieren. Hierbei soll die Häufigkeit der Durchführung von Verfahren reduziert werden, die zu Schmerzen, Stress oder verringertem Wohlergehen der Tiere führen. Weiterhin soll dem Auftreten von Schmerzen vorgebeugt werden (DÍAZ et al., 2020). *Refinement* muss angewendet werden, wenn der Einsatz von Tieren unvermeidbar ist (BLAKEMORE et al., 2012) und alle Versuche unternommen wurden, die Anzahl der Tiere zu reduzieren oder ein Ersatz im Sinne des *Replacement* nicht möglich ist (DÍAZ et al., 2020). Das *Refinement* umfasst alle Aspekte der Verwendung von Tieren, und ist von der Haltung bis hin zur Durchführung der Experimente anzuwenden. So verbessert beispielsweise eine artgerechte Haltung und Unterbringung der Tiere deren Wohlbefinden und kann einen positiven Einfluss auf die Verlässlichkeit der erhobenen Daten haben (SNEDDON et al., 2017; DÍAZ et al., 2020). Zusätzlich reduziert die Haltung von Tieren in mit Beschäftigungsmaterial ausgestalteten Käfigen sowohl Stress, als auch die inter-individuelle Variabilität von physiologischen Parametern und Verhaltensparametern (SINGHAL et al., 2014). In Anhang III, Teil A, 3.3. b) der Richtlinie 2010/63/EU wird eine, der Tierart und den individuellen Bedürfnissen der Tiere angemessene Unterbringung gefordert, wodurch arttypische Verhaltensweisen ausgelebt und stressbedingte Verhaltensmuster abgebaut werden können. So kann beispielsweise eine Unterbringung an einem ruhigen, warmen und wenig beleuchteten Ort nach einem Experiment oder chirurgischen Eingriff eine Methode des *Refinement*

darstellen (DÍAZ et al., 2020). Eine weitere wichtige Möglichkeit des *Refinements* ist die Wahl weniger invasiver Verfahren (SNEDDON et al., 2017). Hierbei kann bereits die Art des *Handlings* der Tiere einen positiven Einfluss haben. Hurst und West et al. (2010) zeigten, dass bei Mäusen, die mittels Plastikröhren oder durch freiwilliges Sitzen in der hohlen Hand transportiert und *gehandelt* wurden, im Vergleich zu Tieren, die am Schwanz hochgehoben wurden, Stress reduziert werden konnte (HURST & WEST, 2010). Auch ein optimales Schmerzmanagement stellt eine wichtige Grundlage des *Refinements* bei schmerzhaften oder potenziell schmerzhaften Verfahren dar (DÍAZ et al., 2020). Wie im Kapitel II.3.4 „Folgen unbehandelter Schmerzen“ eingehend beschrieben, können unbehandelte Schmerzen aufgrund einer Vielzahl von Mechanismen zu einer verringerten Robustheit und erhöhten Variabilität der erhobenen Daten führen. Daraus ergibt sich, neben ethischen und moralischen Verpflichtungen im Sinne des *Refinements*, eine zusätzliche Verpflichtung im Sinne der *Reduction*. Es ist eine hohe Qualität der Daten zu gewährleisten, um im Folgenden die Anzahl verwendeter Versuchstiere zu reduzieren, damit Versuche nicht wiederholt durchgeführt werden und unnötig viele Tiere verwendet werden müssen.

Trotz der Implementierung dieser 3R-Prinzipien, sowie vieler weiterer gesetzlicher Grundlagen, stehen Tierversuche immer wieder in der Kritik (MATTHEWS, 2008). In einer im Juni 2020 in zwölf EU-Ländern durchgeführten, repräsentativen Umfrage (<https://comresglobal.com/polls/cruelty-free-europe-animal-testing-in-the-eu/>) gaben 72% der befragten Personen an, dass die EU verbindliche Ziele und Fristen für die Abschaffung von Tierversuchen festlegen sollte. Drei Viertel (75%) der befragten Personen gaben zudem an, dass die EU mehr in die Entwicklung alternativer, tierfreier Methoden investieren sollte. Weiterhin sprachen sich 66% der befragten Erwachsenen dafür aus, dass Tierversuche innerhalb der EU sofort abgeschafft werden sollten. Diese Ergebnisse decken sich mit einer 2017 durchgeführten, deutschlandweiten repräsentativen Umfrage des Meinungsforschungsinstitut Forsa (<https://www.aerzte-gegen-tierversuche.de/de/tierversuche/statistiken/2362-umfrage-2017-mehrheit-gegen-tierversuche>), wobei 69% der befragten Personen angaben, dass Deutschland dem niederländischen Beispiel folgen und bis 2025 weltweit führend

auf dem Gebiet der tierversuchsfreien Forschung sein sollte. Insgesamt gab jedoch nur ca. die Hälfte der befragten Personen (52%) an, dass Tierversuche als nicht erforderlich für den medizinischen Fortschritt betrachtet werden und dass diese gestoppt werden sollten. Dies ist ein Indikator dafür, wie gespalten die Gesellschaft im Hinblick auf die ethische Rechtfertigung von Tierversuchen ist. Personen, die Tierversuche befürworten, sehen Tierversuche als unersetzbar und essenziell für die Entwicklung neuer Technologien und den medizinischen Fortschritt an (SNEDDON et al., 2017). Sie argumentieren, dass die Komplexität lebender Organismen, wie die des Menschen oder anderer Säugetiere, zu groß sei, als dass tierfreie Methoden Tierversuche vollständig ersetzen könnten (DÍAZ et al., 2020). Durch Tierversuche können pathophysiologische Mechanismen von Krankheiten untersucht und physiologische, physikalische, pharmakologische und biologische Behandlungsmethoden erforscht und erprobt werden (DÍAZ et al., 2020), was mit tierfreien Methoden nicht möglich sei. Weiterhin seien Tiere, besonders Säugetiere, aufgrund ihrer genetischen Ähnlichkeit und Physiologie zum Menschen angemessene Forschungsobjekte (DÍAZ et al., 2020). Personen, die Tierversuche kritisieren, argumentieren jedoch, dass nicht-menschliche Säugetiere auf verschiedensten Ebenen Unterschiede zum Menschen aufweisen und daher nicht als Modelle geeignet seien. Versuchstiere würden Experimenten ausgesetzt, welche grausam und ethisch nicht vertretbar seien (PETETTA & CICCOCIOPPO, 2021). Auch sei die Translation von Ergebnissen aus Tierversuchen in den klinischen Bereich häufig nicht möglich (HACKAM & REDELMEIER, 2006). Dies zeigt, dass das Verhältnis zwischen Mensch und Tier sehr widersprüchlich ist, da ein großer Konflikt zwischen einerseits den Interessen der Menschen und andererseits deren Zuneigung und ethischen Verpflichtung den Tieren gegenüber besteht (MAESTRI, 2021; PETETTA & CICCOCIOPPO, 2021).

Abschließend lässt sich sagen, dass Tierversuche nur dann genehmigt werden dürfen, sofern keine anderen tierfreien Methoden zur Verfügung stehen und die Relevanz des Versuchs und der erwarteten Ergebnisse dargelegt werden können und einen Fortschritt der Forschung bedeuten. Werden Versuche an Tieren durchgeführt, sollten diese nur unter Einhaltung der höchsten Standards hinsichtlich der Planung, Durchführung und Reduktion der Belastung der Tiere

durchgeführt werden. Im Folgenden wird tiefgreifender auf den chirurgischen Eingriff der Kraniotomie eingegangen.

2. Kraniotomie

2.1. Definition

Die Kraniotomie ist ein Standardverfahren im Feld der neurowissenschaftlichen Forschung. Ziel der Kraniotomie ist es, Zugang zum Gehirn zu erlangen oder einen Teil des Gehirns freizulegen (KYWERIGA et al., 2017). Der Begriff Kraniotomie beschreibt hierbei die chirurgische Eröffnung des knöchernen Schädeldachs mittels Trepanation (RAO et al., 2020) und anschließendem Verschluss der Öffnung. Wird der Schädel eröffnet, das entfernte Knochenstück jedoch nicht wieder eingesetzt, spricht man von einer Kraniektomie.

2.2. Indikationen in der Versuchstierkunde

Kraniotomien werden dann durchgeführt, wenn ein direkter Zugang zum Gehirn benötigt wird. Dies kann bei Tumor-Operationen, Hirnblutungen, Aneurysmen (DE OLIVEIRA RIBEIRO et al., 2013) oder zur Gewinnung von Gewebeproben der Fall sein. In der neurowissenschaftlichen Forschung wird beispielsweise zur Implantation von Elektroden oder Führungskanülen, direkter Applikation von Substanzen in das Gehirn, Mikrodialyse oder zum Herbeiführen von experimentellen traumatischen Gehirnverletzungen ein direkter Zugang zum Gehirn benötigt (KYWERIGA et al., 2017). Weiterhin werden Kraniotomien in Bezug auf die neurowissenschaftliche Forschung durchgeführt, um extra- und intrazelluläre Aufnahmen der neuronalen Aktivität oder Ableitungen elektrischer Signale anfertigen zu können, bildgebende Verfahren nutzen zu können, mithilfe fluoreszierender Marker elektrischer Signale des Gehirns darzustellen (ABOGHAZLEH et al., 2022) oder hämodynamische Reaktionen auf einen erhöhten intrakraniellen Druck darzustellen (OBERDIER et al., 2021). Kraniotomien werden somit aufgrund der unterschiedlichsten Indikationen durchgeführt. Sie stellen eine wichtige chirurgische Methode in der Versuchstierkunde dar, da ein direkter Zugriff auf das Gehirn ermöglicht wird. Es gibt verschiedene Möglichkeiten, eine Kraniotomie durchzuführen. Bei allen Möglichkeiten kommt es zur unterschiedlich

großen Eröffnung des Schädeldachs. In diese Arbeit wurden sowohl Studien miteinbezogen, in denen größere Kraniotomien (z.B. zur Herbeiführung von experimentellen, traumatischen Gehirnverletzungen, Implantation von chronischen kranialen Fenstern), als auch kleinere Kraniotomien (z.B. für tiefe Elektrodenimplantationen) durchgeführt wurden.

2.3. Schmerzen nach der Kraniotomie

Entgegen der lange weit verbreiteten Meinung, dass intrakranielle Eingriffe beim Menschen weniger starke Schmerzen verursachen als andere chirurgische Verfahren, weisen neue Forschungsergebnisse darauf hin, dass dies nicht stimmt (CHOWDHURY et al., 2017). Studien zeigen, dass bis zu 80% der Menschen nach Hirnoperationen über mäßige bis starke Schmerzen klagen, die über mehrere Tage anhalten (DE BENEDITTIS et al., 1996; GOTTSCHALK et al., 2007). Zusätzlich deuten weitere Studien darauf hin, dass kraniotomie-assoziierte Schmerzen beim Menschen oft nur unzureichend therapiert werden (TALKE & GELB, 2005; GOTTSCHALK et al., 2007; PAPANGELOU et al., 2013). De Benedittis et al. (1996) zeigten, dass ca. 60% der Personen nach einer Kraniotomie unter Schmerzen leiden, wobei zwei Drittel der Personen von moderaten bis schweren Schmerzen berichten. Der Großteil der Personen klagte postoperativ innerhalb der ersten 48 Stunden über Schmerzen (DE BENEDITTIS et al., 1996).

Durch ein Statement der Arbeitsgruppe ACLAM wurde der chirurgische Eingriff der Kraniotomie bei Labornagern als ein Eingriff mit minimalen bis milden postoperativen Schmerzen eingeschätzt (KOHN et al., 2007). Aufgrund der Erkenntnisse beim Menschen, lässt dies den Schluss zu, dass auch bei Tieren postoperativ Schmerzen auftreten können. Eine Studie von Cho et al. untersuchte kraniotomie-assoziierte Schmerzen und verglich unterschiedliche Ansätze des perioperativen Schmerzmanagements. Es wurde, unter anderem durch Verwendung des *Mouse-Grimace-Scales*, gezeigt, dass die Tiere postoperativ über 48 Stunden unter Schmerzen litten und dass diese Schmerzen durch die Applikation eines Analgetikums reduziert werden konnten (CHO et al., 2019).

Im nächsten Kapitel wird auf die Entstehung und die Folgen von unbehandelten Schmerzen eingegangen.

3. Nozizeption und Schmerzen

3.1. Nozizeption und Schmerzen: Definitionen

Der Begriff Nozizeption wird durch die *International Association for the Study of Pain* (IASP) als der neurologische Prozess der Wahrnehmung und Verarbeitung schädlicher Stimuli beschrieben (LOESER & TREEDE, 2008). Beim Menschen hingegen, werden Schmerzen durch die IASP als eine unangenehme sensorische und emotionale Erfahrung definiert, die mit wirklichem oder potenziellem Gewebeschaden einhergeht oder im Zusammenhang mit einem solchen Gewebeschaden beschrieben wird (LOESER & TREEDE, 2008). Aufgrund dieser Definition beinhaltet die Nozizeption alle Mechanismen des peripheren Nervensystems, die schädliche Stimuli wahrnehmen und die Mechanismen des Nervensystems, welche die Transmission und unbewusste Verarbeitung der Informationen bewirken (BARROT, 2012). Schmerzen hingegen stellen eine bewusste Wahrnehmung dar, die eine kortikale Verarbeitung im Gehirn und aversive Beurteilung der nozizeptiven Information voraussetzt (BARROT, 2012). Daher sind Schmerzen eine subjektive und komplexe Erfahrung, welche aus affektiven, autonomen und kognitiven Komponenten sowie einem sensorischen Unterscheidungsvermögen besteht (BARROT, 2012). Diese Wahrnehmung potenziell schädlicher Stimuli (Nozizeption) ist eine grundlegende physiologische Funktion bei Säugetieren und vielen weiteren Spezies (DEUIS et al., 2017). Die Nozizeption und das Empfinden von Schmerzen sind daher kritisch für das Überleben eines jeden Lebewesens (LE BARS et al., 2001), da sie als Alarmsystem fungieren, um den Körper vor potenziell schädlichen Einflüssen zu schützen, indem eine sofortige Reaktion des Körpers ausgelöst wird (BARROT, 2012).

Es ist sehr wahrscheinlich anzunehmen, dass Schmerzen als eine affektive Wahrnehmung oder Erfahrung, auch in anderen Wirbeltieren außer Menschen existieren (JIRKOF, 2017; JIRKOF & POTSCSKA, 2021). Die Fähigkeit aller Säugetiere, Schmerzen wahrzunehmen, sollte angenommen werden, insofern keine gegensätzlichen Beweise vorliegen (DEUIS et al., 2017), da alle Säugetiere nahezu identische nozizeptive Leitungsbahnen sowie Mechanismen zur Schmerzwahrnehmung besitzen (NATIONAL RESEARCH COUNCIL COMMITTEE ON

& ALLEVIATION OF PAIN IN LABORATORY, 2009). Daher wird fortan der Begriff Schmerzen verwendet.

3.2. Das nozizeptive System und die Entstehung von Schmerzen

Das nozizeptive System stellt einen Teil des somatosensorischen Systems dar, welches Lebewesen die Aufnahme und Verarbeitung externer Reize und somit die Wahrnehmung der Außenwelt ermöglicht. Diese externen Reize können mechanischer, chemischer oder thermischer Natur sein (NIKOLENKO et al., 2022). Das nozizeptive System besteht aus Anteilen des peripheren und zentralen Nervensystems (NATIONAL RESEARCH COUNCIL COMMITTEE ON & ALLEVIATION OF PAIN IN LABORATORY, 2009; JIRKOF & POTSCHKA, 2021). Die Nozizeption beginnt mit der Aktivierung von Nozizeptoren. Nozizeptoren sind primäre, afferente, pseudounipolare Neurone, die darauf ausgelegt sind wirkliche oder potenzielle schädliche Stimuli wahrzunehmen (NIKOLENKO et al., 2022). Ihre Aufgabe ist es, die Umweltreize in elektrische Aktionspotenziale umzuwandeln (ARRAS et al., 2020). Dieser Vorgang wird als Transduktion bezeichnet (ARRAS et al., 2020). Nozizeptoren liegen in der Haut als freie Nervenendigungen vor und lassen sich in zwei Hauptgruppen unterteilen. Die dünn-myelinisierten A(δ)-Fasern besitzen eine schnelle Leitfähigkeit und dienen der Weiterleitung von Impulsen zur Wahrnehmung eines stechenden Schmerzes, dem Primärschmerz (ARRAS et al., 2020; JIRKOF & POTSCHKA, 2021; NIKOLENKO et al., 2022). Die nicht-myelinisierten C-Fasern vermitteln mit einer langsameren Weiterleitungsgeschwindigkeit einen dumpfen, brennenden, diffusen Schmerz, den sogenannten Sekundärschmerz (ARRAS et al., 2020; JIRKOF & POTSCHKA, 2021; NIKOLENKO et al., 2022). Der Vorgang der Weiterleitung der in den Nozizeptoren transduzierten Informationen hin zum Rückenmark wird als Transmission bezeichnet (ARRAS et al., 2020). Über das Dorsalhorn im Rückenmark werden die Informationen über aufsteigende Bahnen in das Gehirn weitergeleitet (NATIONAL RESEARCH COUNCIL COMMITTEE ON & ALLEVIATION OF PAIN IN LABORATORY, 2009; JIRKOF & POTSCHKA, 2021). Hierbei kann eine Modulation der Impulsübertragung durch stimulierende oder hemmende Einflüsse erfolgen (ARRAS et al., 2020). Somit wird die Nozizeption definiert als all jene Prozesse, welche von der Wahrnehmung und Transduktion eines schädlichen

Stimulus, über die Transmission zum Rückenmark bis hin zu subkortikalen Strukturen, einschließlich des Thalamus, durchlaufen werden (JIRKOF & POTSCHKA, 2021).

Die Wahrnehmung von Schmerzen setzt die Verarbeitung der im Gehirn eintreffenden Informationen in höheren Gehirnarealen, wie dem Kortex, voraus (JIRKOF & POTSCHKA, 2021). Hierbei entsteht aus den mittels Nozizeption weitergeleiteten und bearbeiteten Informationen über wirkliche oder potenziell schädliche Stimuli eine unangenehme sensorische und emotionale Erfahrung, wie sie durch die IASP definiert wurde (LOESER & TREEDE, 2008).

3.3. Chronische postoperative Schmerzen

Es existieren unterschiedliche Definitionen für chronische postoperative Schmerzen. Während sie einerseits als jene Schmerzen definiert werden, welche postoperativ länger als drei Monate bestehen (VANDENKERKHOF et al., 2013), wird diese Definition andererseits teilweise als zu simpel betrachtet (MACRAE, 2001). Andere Studien empfehlen eine Definition für länger als zwei Monate nach einem chirurgischen Eingriff bestehende Schmerzen, für welche andere Schmerzursachen ausgeschlossen wurden (MACRAE, 2001). Zusätzlich müssen präoperativ bestehende Schmerzen ausgeschlossen werden können, da angenommen wird, dass chirurgische Eingriffe bereits bestehende Schmerzen verstärken könnten (MACRAE, 2001). Beim Menschen beeinflussen chronische postoperative Schmerzen die Lebensqualität negativ und führen zu einer verzögerten Rehabilitation sowie zu einer verzögerten Rückkehr zum normalen Leben (BRINCK et al., 2018). Auch beim Tier sind diese negativen Einflüsse bekannt. Das Risiko postoperativer Komplikationen kann erhöht sowie die Entstehung chronischer postoperativer Schmerzen begünstigt werden (KEHLET et al., 2006; PRABHAKAR et al., 2014). Dies basiert darauf, dass akute Schmerzen bei nicht ausreichender Behandlung über eine zentrale Sensibilisierung zur Entstehung chronischer Schmerzen mit Hyperalgesie und Allodynie führen können (JIRKOF, 2017). Studien geben Anlass zur Annahme, dass die Intensität akuter postoperativer Schmerzen mit dem Risiko der Entstehung chronischer postoperativer Schmerzen korrelieren könnte (KEHLET et al., 2006). Es wurden Indikatoren identifiziert, die mit der

Entstehung von chronischen postoperativen Schmerzen im Zusammenhang stehen. Diese Indikatoren können in prä-, intra- und postoperative Faktoren unterteilt werden (PERKINS & KEHLET, 2000; JOSHI & OGUNNAIKE, 2005). Zu den präoperativen Faktoren gehören bereits im Vorfeld des chirurgischen Eingriffs bestehende Schmerzen in der betreffenden Körperregion, vorangegangene Operationen sowie psychologische und genetische Faktoren (PERKINS & KEHLET, 2000; JOSHI & OGUNNAIKE, 2005). Zu den intraoperativen Faktoren gehören die Art des chirurgischen Eingriffs und das Risiko von Nervengewebeverletzungen während der Operation, während die Intensität des postoperativen akuten Schmerzes sowie ebenso psychologische Faktoren zu den postoperativen Faktoren zählen (PERKINS & KEHLET, 2000; JOSHI & OGUNNAIKE, 2005). Zur Entstehung chronischer postoperativer Schmerzen tragen, zusätzlich zu den bereits oben genannten prä-, intra- und postoperativen Faktoren, auch bereits längerfristig bestehende Schmerzen und Neuropathien bei (DAHL & KEHLET, 2011). Akute postoperative Schmerzen entstehen durch noxische Stimulation der Haut und des subkutanen, neuronalen oder viszeralen Gewebes aufgrund des chirurgischen Eingriffs. Zusätzlich wird, vermittelt durch Ausschüttung von Entzündungsmediatoren, die Erregungsschwelle nozizeptiver Neuronen gesenkt, wodurch die Empfindung nozizeptiver Schmerzen verstärkt wird. Dieser Vorgang wird als periphere Sensibilisierung bezeichnet (KEHLET et al., 2006). Aufgrund der dadurch entstehenden Flut afferenter Impulse werden zentrale Neuronen übererregbar, wodurch es zu einer verstärkten Reaktion der Neurone auf normale sensorische Reize kommt. Dieser Vorgang wiederum wird als zentrale Sensibilisierung bezeichnet (DAHL & KEHLET, 2011). Bei der zentralen Sensibilisierung im Zusammenhang mit chronischen postoperativen Schmerzen kann es aufgrund von anhaltenden Schmerzen durch Entzündungen im Gewebe und Verletzung nervalen Gewebes zu einer Persistenz kommen (DAHL & KEHLET, 2011). Hierbei kommt es einerseits, wie auch bei der zentralen Sensibilisierung aufgrund akuter postoperativer Schmerzen, zu Veränderungen an Glutamatrezeptoren und Ionenkanälen (LATREMOLIERE & WOOLF, 2009). Zusätzlich kann es zur Entstehung spontaner peripherer Aktionspotenziale oder zu strukturellen Veränderungen mit veränderten synaptischen Funktionen kommen. Weiterhin kann es zur Apoptose von inhibierenden Neuronen und Aktivierung von

Mikroglia, welche Neurotransmitter und Zytokine ausschütten, kommen (LATREMOLIERE & WOOLF, 2009). Klinisch ist diese zentrale Sensibilisierung durch spontane Schmerzen, die nicht im Zusammenhang mit noxischen Stimuli stehen, Allodynie und Hyperalgesie charakterisiert (LATREMOLIERE & WOOLF, 2009). Studien haben gezeigt, dass eine zentrale Sensibilisierung durch die präoperative Applikation von Analgetika effektiver verhindert werden kann als durch eine postoperative Applikation von Analgetika (WOOLF, 2011). Daher stellt die präventive Analgesie einen wichtigen Aspekt zur Prävention des Auftretens von chronischen postoperativen Schmerzen dar (MØINICHE et al., 2002; BRENNAN & KEHLET, 2005). Der Vorgang der Transmission nozizeptiver Stimuli und damit die Entstehung von Schmerzen, als auch der Vorgang der zentralen und peripheren Sensibilisierung soll durch die präventive Applikation von Analgetika verhindert werden. Einen weiteren Ansatz zur Prävention von chronischen postoperativen Schmerzen stellen optimierte, minimalinvasive chirurgische Verfahren mit limitierter Verletzung von Nervengewebe dar (JOSHI & OGUNNAIKE, 2005; KEHLET et al., 2006). Eine weitere Möglichkeit der Prävention stellt die Applikation von Ketamin dar, da diesem Wirkstoff die Eigenschaft zugeschrieben wird, eine zentrale Sensibilisierung rückgängig machen zu können und die Wirkmechanismen absteigender modulatorischer Leitungsbahnen zu verbessern (NIESTERS et al., 2014).

3.4. Folgen unbehandelter Schmerzen

Abgesehen von der Tatsache, dass unbehandelte Schmerzen ethisch, wissenschaftlich und legal nicht vertretbar sind (EUROPEAN PARLIAMENT, 2010; CARBONE, 2011; CARBONE & AUSTIN, 2016; JIRKOF, 2017), können unbehandelte oder nicht ausreichend behandelte Schmerzen eine Vielzahl von Effekten auslösen. Diese Effekte können Einfluss auf Forschungsergebnisse und Variabilität von Daten haben, wodurch eine Reproduzierbarkeit der Experimente verhindert werden kann (JIRKOF, 2017). Nicht adäquat behandelte Schmerzen, insbesondere akute Schmerzen, können eine Vielzahl von pathophysiologischen Veränderungen auslösen (JOSHI & OGUNNAIKE, 2005). Hierbei kommt es zu endokrinen, metabolischen und entzündlichen Reaktionen, die sich allesamt auf den Körper auswirken (JOSHI & OGUNNAIKE, 2005). Aufsteigende schmerzhaft stimuli

führen zu einer Aktivierung des Hypothalamus und damit zu einer gesteigerten Aktivität des sympathisch-adrenergen Systems, wodurch unter anderem kardiovaskuläre Effekte ausgelöst werden (JIRKOF, 2017). Dazu zählen eine erhöhte Herzfrequenz, ein erhöhter peripherer Gefäßwiderstand, ein erhöhter arterieller Blutdruck und eine erhöhte myokardiale Kontraktilität, welche allesamt dazu führen, dass der myokardiale Sauerstoffverbrauch, aufgrund der gesteigerten Aktivität, erhöht wird (LIU et al., 2004). Zusätzlich kann es durch die gesteigerte sympathische Aktivierung zu einer koronaren Gefäßkonstriktion kommen, wodurch die myokardiale Sauerstoffzufuhr gesenkt wird (JOSHI & OGUNNAIKE, 2005). Kardiovaskuläre Effekte wie eine erhöhte Herzfrequenz und Variabilität der Herzfrequenz wurden in Studien an Mäusen bestätigt (ARRAS et al., 2007). Die gesteigerte Aktivität des sympathisch-adrenergen Systems aufgrund einer fehlenden Schmerzbehandlung kann ebenso Einflüsse auf die Atemtätigkeit haben. Beim Menschen ist bekannt, dass unbehandelte Schmerzen zu einer pulmonalen Dysfunktion und einem erhöhtem Auftreten postoperativer pulmonaler Komplikationen führen können (BALLANTYNE et al., 1998). Bei Labormäusen und -ratten stellt die Atmung (Atemfrequenz, -rhythmus, -tiefe) einen wichtigen Parameter zur Überwachung des Tieres dar, um das Wohlbefinden und den Gesundheitsstatus einschätzen zu können. Eine abnorme Atmung kann ein frühes Anzeichen für Komplikationen darstellen und zusätzlich mit Schmerzen, Angst und Stress in Verbindung stehen (PEREIRA et al., 2018). Auch bekannt sind negative Einflüsse unbehandelter Schmerzen auf das Immunsystem. Hierbei kann es zu einer Abnahme der natürlichen Killerzellen und verschiedener Reaktionen von Lymphozyten kommen (PAGE, 2003; DEMARCO & NUNAMAKER, 2019), was zu einer Insuffizienz des Immunsystems führen kann (JOSHI & OGUNNAIKE, 2005). Des Weiteren üben Schmerzen einen Einfluss auf die Sekretion verschiedener Hormone, Neurotransmitter und Enzyme aus (JIRKOF, 2017; JIRKOF & POTSCSKA, 2021). Hierbei kann beispielsweise die Sekretion von Katecholaminen wie Noradrenalin, Kortikoiden, Glukagon, des adrenokortikotropen Hormons (ACTH) und des antidiuretischen Hormons (ADH) gesteigert werden, während die Sekretion von Insulin, Thyroxin und Testosteron gehemmt wird (ALOISI et al., 1995; CARSTENS & MOBERG, 2000; HUSS et al., 2019). Insbesondere bei neurowissenschaftlichen Forschungsansätzen ist

zusätzlich zu beachten, dass unbehandelte postoperative Schmerzen zu Depression und angstassoziiertem Verhalten führen können (CARR et al., 2005; POGATZKI-ZAHN et al., 2017). Hierdurch können Untersuchungen des Verhaltens der Tiere beeinflusst wodurch wiederum verfälschte Ergebnisse gewonnen werden können (CHO et al., 2019). Als lokaler Effekt einer nicht ausreichenden Schmerzbehandlung zählt beispielsweise eine gestörte Knochenheilung (JIRKOF, 2017). Eine mechanische Stimulation des Knochens ist ein wichtiger Einflussfaktor auf die Knochenheilung. Studien an Ratten haben gezeigt, dass eine ausreichende Schmerzbehandlung und eine damit verbundene Nutzung des betroffenen Körperteils wichtig für die Heilung ist (SCHWARZ et al., 2013). Beim Menschen können unbehandelte Schmerzen zu psychischer Belastung und Schlaflosigkeit führen (JIRKOF, 2017). Zu den bei Nagetieren bekannten Effekten zählen eine Abnahme von Futter- und Wasseraufnahme, Abnahme von Schlaf, Veränderungen in der körperlichen Aktivität und des zirkadianen Rhythmus sowie Abnahme der Diversität von Verhaltensmustern und Veränderungen im Fellpflege-, Nestbau- und Buddelverhalten (CARSTENS & MOBERG, 2000; JIRKOF et al., 2010; JIRKOF et al., 2012; JIRKOF et al., 2013). Allgemein lässt sich sagen, dass unbehandelte Schmerzen zu einer Vielzahl von Effekten führen und dadurch komplexe Verhaltensweisen und diverse physiologische und endokrine Körpersysteme beeinflusst werden können (JIRKOF, 2017).

Im folgenden Kapitel wird zunächst der Begriff der Analgesie definiert. Darauf folgend werden unterschiedliche Ansätze der Schmerzmanagements beschrieben und auf die verschiedenen pharmakologischen und nicht-pharmakologischen Möglichkeiten der Behandlung und Prävention von Schmerzen eingegangen.

4. Analgesie

Als Analgesie wird die Abwesenheit von Schmerzen durch Stimuli definiert, die normalerweise als schmerzhaft empfunden würden (KOHN et al., 2007). Eine Analgesie wird herbeigeführt, indem die Schmerzempfindung unterdrückt wird. Hierbei kann die Transmission schmerzhafter Stimuli ins Gehirn verhindert oder die Entstehung des Schmerzempfindens im Gehirn unterdrückt oder moduliert

werden. Hierzu stehen unterschiedliche Ansätze zur Verfügung. Der Einsatz eines einzelnen Analgetikums oder Lokalanästhetikums (monotherapeutischer Ansatz) führt in den seltensten Fällen zu einer vollständigen oder ausreichenden Analgesie (CARLI & ASENJO, 2003). Jeder Wirkstoff besitzt Nebenwirkungen und kein Wirkstoff kann zu einer vollständigen und sofortigen Analgesie führen, da diese Nebenwirkungen wirkstoff- oder dosisabhängig auftreten (BAN et al., 2019). In der multimodalen Analgesie werden unterschiedliche Wirkstoffe miteinander kombiniert, wodurch additive und synergistische Effekte genutzt, die benötigte Dosis der einzelnen Wirkstoffe reduziert sowie Nebenwirkungen vermindert werden können (CARLI & ASENJO, 2003). Hierbei werden die unterschiedlichen Wirkmechanismen der verschiedenen Wirkstoffe genutzt, um die Schmerzempfindung, -transmission und -modulation zu beeinflussen (CORLETTO, 2007). Die präemptive Analgesie verfolgt den Ansatz, die Aktivierung des nozizeptiven Systems und somit letzten Endes eine zentrale Sensibilisierung zu verhindern (DAHL & KEHLET, 2011). Es wird bereits vor Beginn des schmerzhaften Eingriffs, und somit vor Einsatz des Schmerzreizes, eine analgetische Versorgung vorgenommen, um die nozizeptive Transmission zu verhindern (DAHL & KEHLET, 2011; VADIVELU et al., 2014). Eine präoperative Applikation des Analgetikums wird hierbei als effektiver angesehen als eine postoperative Applikation (KATZ & MCCARTNEY, 2002; MØINICHE et al., 2002). Im Gegensatz hierzu beschäftigt sich die präventive Analgesie weniger mit dem zeitlichen Zusammenhang der Analgesie in Bezug auf den Eingriff, als mit der Effektivität und den verschiedenen Wirkmechanismen der Analgetika (CLARKE et al., 2015). Hierzu zählen alle perioperativen Maßnahmen die angewendet werden, um postoperative Schmerzen zu reduzieren und den postoperativen Bedarf an Analgetika zu senken (VADIVELU et al., 2014). Nicht allein der Zeitpunkt der Applikation eines Analgetikums oder Lokalanästhetikums bestimmt dessen Effektivität. Zusätzlich müssen auch Parameter wie die Wirkdauer sowie alle Mechanismen, die die Effektivität der Analgetika beeinflussen, beachtet werden. Daher wird empfohlen, den Ansatz der präventiven Analgesie zu verfolgen (LAVAND'HOMME, 2011). Allgemein ist bekannt, dass eine präoperative Behandlung von Schmerzen dazu führen kann, dass die Entstehung von chronischen postoperativen Schmerzen abgeschwächt oder verhindert werden kann (THAPA & EUASOBHON, 2018). Eine

ausschließliche präoperative Applikation eines Analgetikums ist jedoch, wie bereits weiter oben beschrieben, nicht ausreichend.

In dieser Arbeit werden als perioperatives Schmerzmanagement alle pharmakologischen und nicht-pharmakologischen Maßnahmen definiert, welche prä-, intra- und postoperativ angewandt werden, um das Auftreten von Schmerzen zu reduzieren, den postoperativen Bedarf an Analgetika oder Lokalanästhetika zu reduzieren, eine Chronifizierung von Schmerzen zu verhindern und das *Outcome* des Eingriffs zu verbessern.

Im Folgenden werden die pharmakologischen und nicht-pharmakologischen Möglichkeiten des perioperativen Schmerzmanagements erläutert. Zu den pharmakologischen Ansätzen zählen hier Lokalanästhetika, antipyretische analgetische Substanzen mit und ohne antientzündliche Effekte, Opioide und weitere Wirkstoffe des Schmerzmanagements. Daraufgehend wird auf den Ansatz der multimodalen Analgesie eingegangen.

4.1. Lokalanästhetika

Lokalanästhetika stellen aufgrund ihrer Fähigkeit, die Aktivierung des nozizeptiven Systems und somit die Entstehung eines Schmerzempfindens zu verhindern, eine attraktive Möglichkeit zur perioperativen und präventiven Schmerzbehandlung dar (DURST et al., 2021). Da das Aktionspotenzial im Nerv als Reaktion auf einen nozizeptiven Reiz aufgrund des Wirkmechanismus der Lokalanästhetika nicht generiert werden kann, wird die Transduktion des Reizes unterbunden (LIRK et al., 2014; LASCELLES & KIRKBY SHAW, 2016). Hierdurch wird die Transmission des Reizes in das zentrale Nervensystem, die Verarbeitung des Reizes und damit letztendlich die Empfindung von Schmerzen verhindert (LASCELLES & KIRKBY SHAW, 2016; DURST et al., 2021). Durch ihren Wirkmechanismus können Lokalanästhetika die Entstehung von chronischen postoperativen Schmerzen verhindern, da eine Aktivierung des nozizeptiven Systems unterdrückt wird (DERE et al., 2009). Des weiteren können Lokalanästhetika zu einer herabgesetzten perioperativen Hyperalgesie beitragen (LIRK et al., 2014).

Je nach Struktur der Intermediärkette lassen sich die Lokalanästhetika in einen Ester- und Amid-Typ unterteilen. Lokalanästhetika vom Ester-Typ (z.B. Procain)

werden im Gewebe durch Esterasen und im Plasma durch Cholinesterasen metabolisiert, während Lokalanästhetika vom Amid-Typ (z.B. Lidocain, Bupivacain) hauptsächlich in der Leber metabolisiert werden (BECKER & REED, 2012; TAYLOR & MCLEOD, 2020). Die Wirkung der Lokalanästhetika wird über die Blockade von spannungsabhängigen Natriumkanälen vermittelt. Hierbei wird die Entstehung eines Aktionspotenzials (Depolarisation) in den Nervenzellen verhindert, da das hierfür benötigte Natrium nicht in die Zelle einströmen kann (HOLLMANN & DURIEUX, 2000; SLINGSBY, 2008; BUTTERWORTH, 2010; BECKER & REED, 2012; LIRK et al., 2014; TAYLOR & MCLEOD, 2020; DURST et al., 2021). Diese spannungsabhängigen Natriumkanäle befinden sich in der Zellmembran der Axone. Sie bestehen aus verschiedenen Untereinheiten und besitzen eine intrazellulär liegende Bindungsstelle, an welche die Lokalanästhetika binden (LIRK et al., 2014; TAYLOR & MCLEOD, 2020). Um diese zu erreichen, muss der Wirkstoff in das Zellinnere gelangen. Der sogenannte hydrophile Mechanismus stellt hierbei einen von drei möglichen Mechanismen dar (LIRK et al., 2014). Der Wirkstoff muss in einer ungeladenen, nicht-ionisierten Form vorliegen, um durch die Zellmembran in das Innere des Neurons dissoziieren zu können (LIRK et al., 2014). Nach der Dissoziation in die Zelle findet eine Protonierung statt, wodurch die aktive, ionisierte Form des Lokalanästhetikums entsteht (TAYLOR & MCLEOD, 2020). Diese kann nun vom Cytoplasma aus an den Rezeptor der spannungsabhängigen Natriumkanäle binden. Dies führt über eine strukturelle Änderung des Kanals zu einer Blockade des Natrium-Einstroms, wodurch keine Depolarisation erfolgen kann (LIRK et al., 2014). Auch die beiden weiteren Mechanismen, der sogenannte hydrophobe Mechanismus (NUSSTEIN & BECK, 2003; PAYANDEH et al., 2011) und der alternative hydrophile Mechanismus (BINSHTOK et al., 2007), führen letztendlich zu einer Bindung des Lokalanästhetikums an den Rezeptor und somit zu einer Konformationsänderung des Natriumkanals, wodurch dieser inaktiviert wird.

Die molekulare Struktur eines Lokalanästhetikums setzt sich aus einer hydrophoben, lipophilen aromatischen Ringstruktur, einer hydrophilen Aminogruppe und einer Intermediärkette zusammen (BECKER & REED, 2012; LIRK et al., 2014; TAYLOR & MCLEOD, 2020). Somit sind Lokalanästhetika sowohl

lipophil als auch hydrophil, wodurch die Dissoziation durch Zellmembranen erleichtert, und ihre Wirksamkeit beeinflusst wird. Die Potenz eines Lokalanästhetikums hängt unter anderem von seiner Lipidlöslichkeit ab (BECKER & REED, 2012; TAYLOR & MCLEOD, 2020). Die Wirkung von Lokalanästhetika ist konzentrationsabhängig (TAYLOR & MCLEOD, 2020). Mit steigender Konzentration wird die Hemmschwelle zur Aktivierung des Aktionspotenzials (Depolarisation) in den Neuronen erhöht, die Impulsweiterleitung gehemmt und es kommt zu einer Verlängerung der Repolarisationsperiode. In dieser Repolarisationsperiode wird das Ruhepotenzial der Zellmembran des Neurons wiederhergestellt, um für eine erneute Depolarisation bereit zu sein (TAYLOR & MCLEOD, 2020). Letztendlich werden alle Mechanismen der Reizentstehung und -weiterleitung gehemmt (TAYLOR & MCLEOD, 2020). Zusätzlich binden Lokalanästhetika bevorzugt an geöffnete oder inaktivierte, sich in der Repolarisationsperiode befindliche Natriumkanäle, da der Rezeptor nur bei geöffnetem Kanal für das Lokalanästhetikum erreichbar ist (TAYLOR & MCLEOD, 2020). Hierdurch kommt es umso häufiger zur Bindung des Lokalanästhetikums an einen Rezeptor, je öfter eine Depolarisation und damit eine Öffnung der spannungsabhängigen Natriumkanäle stattfindet. Dies führt zum so genannten „*use-dependent block*“ (CATTERALL, 2012; TAYLOR & MCLEOD, 2020), da die Reizentstehung und -weiterleitung in aktivierten Neuronen umso mehr blockiert wird, je mehr spannungsabhängige Natriumkanäle aktiviert werden.

Systemisch appliziert können Lokalanästhetika zusätzlich einen anti-entzündlichen Effekt ausüben, da sie verschiedene Schritte der Entzündungskaskade modulieren und beeinflussen (HOLLMANN & DURIEUX, 2000). Vermittelt wird dieser Effekt unter anderem durch die Freisetzung von Entzündungsmediatoren, die Adhäsion von Leukozyten an das Endothel und Beeinflussung der Phagozytose (HOLLMANN & DURIEUX, 2000). Lokalanästhetika können unterschiedlich angewendet und appliziert werden. Hierbei zu nennen sind die topische, subkutane, intravenöse, perineurale, epidurale und intrathekale Applikation (SLINGSBY, 2008; MATHEWS et al., 2014; TAYLOR & MCLEOD, 2020). Diese Applikationen können zu einer Oberflächenanästhesie, Infiltrationsanästhesie, systemischen, peripheren Nervenblockade oder Epiduralanästhesie führen (SLINGSBY, 2008; LASCELLES &

KIRKBY SHAW, 2016; JIRKOF & POTSCHKA, 2021).

Lokalanästhetika können sowohl lokale als auch systemische toxische Nebenwirkungen auslösen (TAYLOR & MCLEOD, 2020). Lokale toxische Nebenwirkungen von Lokalanästhetika sind wirkstoff- und konzentrationsabhängig (TAYLOR & MCLEOD, 2020). Eine gestörte Wundheilung ist eine häufige befürchtete lokale Nebenwirkung (HANCI et al., 2012). Diese Nebenwirkung wurde jedoch in einigen Studien widerlegt (ABRÃO et al., 2014). Weitere lokale toxische Nebenwirkungen stellen allergische Reaktionen, Neurotoxizität und Myotoxizität dar (DIPPENAAR, 2007).

Zu den befürchteten systemischen Nebenwirkungen von Lokalanästhetika gehören ZNS-Nebenwirkungen und kardiovaskuläre toxische Effekte (LIRK et al., 2014; CHRISTIE et al., 2015). Auch diese Nebenwirkungen sind von Wirkstoff- und Plasmakonzentration abhängig (BECKER & REED, 2012). Sie können in drei Formen unterteilt werden (LIRK et al., 2014). Hierbei ist zum einen die direkte systemische Toxizität, herbeigeführt durch eine ungewollte intravenöse Injektion, zu nennen. Weiterhin sind die ungewollte intraarterielle Injektion, welche auch zu einer direkten systemischen Toxizität führt, als auch die sogenannte späte systemische Toxizität zu nennen (LIRK et al., 2014). Letztere entsteht durch eine zu hohe Plasmakonzentration des Wirkstoffs aufgrund einer Überdosierung (LIRK et al., 2014). Beim Menschen stellen sich ZNS-Nebenwirkungen als ein zweistufiger Prozess dar (CHRISTIE et al., 2015). Einer ersten exzitatorischen Phase folgt eine depressive Phase (CHRISTIE et al., 2015). Hierbei können Tinnitus, undeutliche Sprache und Tremor erste Symptome darstellen, die allerdings nicht zwingend auftreten müssen (CHRISTIE et al., 2015). Generalisierte Krampfanfälle stellen die finalen Symptome der exzitatorischen Phase dar (CHRISTIE et al., 2015). Darauf folgt die depressive Phase, charakterisiert durch Koma und Atemdepression (CHRISTIE et al., 2015). Die Mechanismen, welche zu dieser Toxizität führen, sind trotz intensiver Forschung nicht eindeutig geklärt (BUTTERWORTH, 2010). Als erwiesen gilt eine durch Lokalanästhetika im Gehirn ausgelöstes gestörtes Gleichgewicht zwischen inhibitorischen und exzitatorischen Mechanismen (CHRISTIE et al., 2015). Beim Menschen kann die kardiovaskuläre systemische Toxizität in drei Phasen eingeteilt werden (CHRISTIE et al., 2015). In der ersten

Phase kommt es zu einer Hypertension und Tachykardie, gefolgt von der zweiten Phase mit Hypotension und Depression der myokardialen Aktivität (CHRISTIE et al., 2015). Die terminale dritte Phase ist durch eine periphere Vasodilatation, schwere Hypotension und verschiedenen Arrhythmien charakterisiert (CHRISTIE et al., 2015). Die Kardiotoxizität wird unter anderem durch eine Interaktion des Wirkstoffs mit Natrium-, Kalium- und Kalziumkanälen im Herzen vermittelt, wodurch die Reizweiterleitung gestört wird (CHRISTIE et al., 2015).

Allgemein werden Nebenwirkungen von Lokalanästhetika bei Labornagern jedoch nur sehr selten beobachtet (SLINGSBY, 2008; FLECKNELL, 2018).

4.2. Antipyretische analgetische Substanzen

In dieser Arbeit werden die antipyretischen analgetischen Substanzen (auch: nichtsteroidale Analgetika) in jene mit antientzündlichen Eigenschaften, hier bezeichnet als nichtsteroidale Antiphlogistika (Englisch: *non-steroidal anti-inflammatory drugs*; NSAIDs) und jene ohne antientzündliche Eigenschaften, antipyretische Analgetika, unterteilt.

4.2.1. Nichtsteroidale Antiphlogistika

Nichtsteroidale Antiphlogistika stellen die am häufigsten verwendeten Analgetika in der Veterinärmedizin dar (LASCELLES et al., 2005). Sie werden häufig bei Labornagern verwendet (CHEN et al., 2016). Sie besitzen antientzündliche, antipyretische und analgetische Eigenschaften (LASCELLES et al., 2005; BARAF et al., 2007; KOHN et al., 2007; SLINGSBY, 2008; WYATT et al., 2012; MATHEWS et al., 2014) und sind unerlässlich für die Behandlung von akuten Schmerzen (MONTEIRO-STEAGALL et al., 2013). Sie werden in der Veterinärmedizin häufig eingesetzt, um entzündungsassoziierte Schmerzen zu behandeln (MOSES & BERTONE, 2002). Sie vermitteln ihren analgetischen Effekt mittels einer peripheren Blockade der Prostaglandinsynthese (CHANDRAKANTAN & GLASS, 2011). Aufgrund dieser peripheren Blockade der Cyclooxygenasen (COX) wird die Synthese von Metaboliten verhindert, die letztendlich zum Schmerzempfinden führen (KOHN et al., 2007).

NSAIDs können aufgrund verschiedener Kriterien unterteilt werden (CONAGHAN,

2012). Zum einen können sie nach ihrer Selektivität für COX-Rezeptoren in nicht-selektive NSAIDs und COX-2-selektive NSAIDs, Coxibe, unterteilt werden (MOSES & BERTONE, 2002; HARIRFOROOSH & JAMALI, 2009; WYATT et al., 2012). Hierbei hemmen die nicht-selektiven NSAIDs sowohl die COX-1 als auch die COX-2. Die COX-2-selektiven NSAIDs (Coxibe) hemmen hauptsächlich die COX-2 (MOSES & BERTONE, 2002). NSAIDs können auch nach ihrer chemischen Struktur in Carbonsäuren und Enolsäuren unterteilt werden. Hierbei lassen sich die Carbonsäuren weiter in Salicylsäure- (z.B. Acetylsalicylsäure), Indolessigsäure- (z.B. Diclofenac, Indometacin) und Arylpropionsäure- (z.B. Carprofen, Ketoprofen, Ibuprofen) und Fenaminsäurederivate (z.B. Flunixin) unterteilen (MOSES & BERTONE, 2002). Zu den Enolsäuren zählen die Pryazolonderivate (z.B. Metamizol, Phenylbutazon) und die Oxicame (z.B. Meloxicam) (MOSES & BERTONE, 2002). Des Weiteren können die NSAIDs nach dem Mechanismus der Enzym-Inhibition unterteilt werden. Hierbei können drei Klassen differenziert werden (MOSES & BERTONE, 2002). Die Wirkstoffe der Klasse 1 sind durch eine einfache, kompetitive und reversible Inhibition des Enzyms gekennzeichnet (MOSES & BERTONE, 2002). Zu ihr gehören der Großteil der NSAIDs. Die Klasse 2 ist durch eine zeitabhängige, kompetitive und reversible Enzym-Inhibition gekennzeichnet, wobei der Wirkstoff schnell an das Enzym bindet und einen Enzym-Inhibitor-Komplex bildet, welcher nur langsam dissoziiert (MOSES & BERTONE, 2002). Zu dieser Klasse zählt beispielsweise das NSAID Mefenaminsäure. Die dritte Klasse ist durch eine zeitabhängige, kompetitive und irreversible Inhibition des Enzyms gekennzeichnet, wobei es zu einer kovalenten Modifikation des Enzyms kommt (MOSES & BERTONE, 2002). Zu dieser Klasse gehören beispielsweise die Acetylsalicylsäure und weitere Derivate der Salicylsäure.

NSAIDs besitzen einen komplexen Wirkmechanismus. Eikosanoide stellen Entzündungsmediatoren dar und werden aus mehrfach-ungesättigten Fettsäuren synthetisiert (MOSES & BERTONE, 2002). Zu diesen Eikosanoiden gehören Prostaglandine, Leukotriene und Thromboxane (MOSES & BERTONE, 2002). Hierbei stellt die Arachidonsäure den Vorläufer der Eikosanoide dar. Arachidonsäure wird durch die Aktivierung des Enzyms Phospholipase A2 aufgrund verschiedener Stimuli (physikalische, chemische, entzündungs-

medierte und mitogene Stimuli) aus Phospholipiden der Zellmembran synthetisiert (MOSES & BERTONE, 2002). Aus der Arachidonsäure werden in einigen Schritten die Entzündungsmediatoren synthetisiert. Hierzu wird das Enzym Prostaglandin G/H-Synthetase benötigt (MOSES & BERTONE, 2002). Diese Synthetase besitzt sowohl eine COX-, als auch eine Peroxidase (POX)-Aktivität (SMITH, 2009). Die COX liegt gewebe- und speziesabhängig in ihrer Isoform COX-1 oder COX-2 vor (MOSES & BERTONE, 2002). Diese Cyclooxygenasen katalysieren die Transformation von Arachidonsäure in verschiedene Prostaglandine, Thromboxane und Prostacycline (FITZGERALD & PATRONO, 2001; MOSES & BERTONE, 2002; HARIRFOROOSH & JAMALI, 2009; CONAGHAN, 2012). In weiteren Schritten werden die Eikosanoide Prostaglandin E₂, Prostaglandin I₂ und Thromboxan A₂ synthetisiert. Obwohl viele verschiedene Vorgänge und Mediatoren zur Entstehung einer Entzündungsreaktion beitragen, stellen die Prostaglandine die primären Entzündungsmediatoren dar (VAN RENSBURG & REUTER, 2019a), weshalb die NSAIDs mittels ihres Wirkmechanismus eine wichtige Möglichkeit zur Regulierung der Prostaglandin-Synthese darstellen. Prostaglandine vermitteln unter anderem eine Vasodilatation im entzündeten Gewebe, was dazu führt, dass die vaskuläre Permeabilität erhöht wird und es zu einer Extravasation von Leukozyten kommt (MURATA & MAEHARA, 2016). Zusätzlich sensibilisieren Prostaglandine die peripheren nozizeptiven Schmerzrezeptoren (VAN RENSBURG & REUTER, 2019a) und führen mittels einer Sollwertverstellung im Hypothalamus zu einer erhöhten Körpertemperatur (SAPER & BREDER, 1994). Der Wirkmechanismus der NSAIDs beruht somit auf der Unterdrückung einer Entzündungsreaktion durch eine verhinderte Ausschüttung von Entzündungsmediatoren wie Prostaglandinen (KOHN et al., 2007; VAN RENSBURG & REUTER, 2019a). Hierdurch wird die Nozizeption verhindert (VAN RENSBURG & REUTER, 2019a). Dies geschieht mittels einer reversiblen Hemmung der Isoenzyme COX-1 und -2. (FITZGERALD & PATRONO, 2001; MOSES & BERTONE, 2002). Prostaglandine wirken unter anderem als Mediatoren von Entzündungsreaktionen im Gewebe (MOSES & BERTONE, 2002). Die Hemmung der Cyclooxygenasen führt letztendlich dazu, dass keine Entzündungsmediatoren synthetisiert werden können, wodurch die Symptome einer Entzündung (Rötung, Schwellung, Erwärmung und Schmerz) unterdrückt werden (MOSES & BERTONE,

2002).

Die COX-1-Isoform des Enzyms wird in fast allen Zellen konstitutiv exprimiert und synthetisiert Prostaglandine, die die physiologische Homöostase, Plättchenagglutination und die Integrität der gastrointestinalen Mukosa regulieren (MOSES & BERTONE, 2002; LASCELLES et al., 2005). Sie ist für die Regulierung normaler zellulärer Prozesse verantwortlich (DUBOIS et al., 1998). Die COX-1 wird nicht-entzündungs-assoziiert exprimiert, ist bei einer Entzündungsreaktion jedoch auch beteiligt (MOSES & BERTONE, 2002). Die COX-2-Isoform stellt die induzierbare Form des COX-Enzyms dar und wird entzündungs-assoziiert exprimiert (DUBOIS et al., 1998; CATELLA-LAWSON et al., 1999; MOSES & BERTONE, 2002). Diese Expression wird unter anderem durch bakterielle Lipopolysaccharide und Cytokine induziert (MOSES & BERTONE, 2002). Die COX-2 spielt eine wichtige Rolle bei Entzündungsreaktionen, der Mitogenese und in der Signal-Transduktion (MOSES & BERTONE, 2002). Einzig im Gehirn, Nieren und Knochen wird sie konstitutiv exprimiert (DUBOIS et al., 1998). Beide Isoformen dieses Enzyms sind für die Prostaglandinsynthese zuständig. COX-2-selektiven NSAIDs wird eine gute gastrointestinale Toleranz und nur ein geringer Einfluss auf die Agglutination von Blutplättchen zugeschrieben (GRAHAM et al., 2013).

Die Applikation von NSAIDs kann mit einer Reihe von Nebenwirkungen in Verbindung stehen. Die am häufigsten beschriebene Nebenwirkung ist die gastrointestinale Toxizität (LASCELLES et al., 2005). Hierbei kann es durch einen Mangel von Prostaglandinen in der gastrointestinalen Schleimhaut zu Läsionen, Blutungen und Perforationen kommen. Betroffen sein können sowohl die Magenschleimhaut als auch die Schleimhaut von Dün- und Dickdarm (WALLACE et al., 2011). Beim Menschen zeigen ca. 70% der behandelten Personen bei chronischer Einnahme von NSAIDs Entzündungssymptome im Darm (BJARNASON et al., 1993). Im physiologischen Zustand stimulieren Prostaglandine die Sekretion von Schleim und Bicarbonat im Magen (CHU et al., 1999). Besonders Prostaglandine, die durch die COX-1 produziert werden, tragen maßgeblich zur Aufrechterhaltung des pH-Gradienten der Magenschleimhaut bei (BAUMGARTNER et al., 2004). NSAIDs können über verschiedene Mechanismen die Magen-Darm-Schleimhaut angreifen. Zu unterscheiden sind hierbei lokale und

systemische Effekte (WALLACE, 2008). Zu den lokalen Effekten zählen Mechanismen wie beispielsweise eine direkte Zytotoxizität von NSAIDs auf Epithelzellen der gastrointestinalen Schleimhaut (TARNAWSKI et al., 1988). Weiterhin führt eine reduzierte Schleim- und Bikarbonat-Sekretion zu einer herabgesetzten Effektivität des schleimhautschützenden pH-Gradienten (BAUMGARTNER et al., 2004; JAWORSKI et al., 2005). Zusätzlich kann es zu einer Zerstörung der Schutzschicht aus oberflächenaktiven Phospholipiden, welche die Schleimhaut schützt, kommen (GIRAUD et al., 1999; DARLING et al., 2004). Obwohl diese lokalen Mechanismen zur Toxizität von NSAIDs auf den Magen-Darm-Trakt beitragen, ist es unwahrscheinlich, dass sie die alleinigen Ursachen der Entstehung von Ulzera darstellen (WALLACE, 2008). Der wichtigste systemische Effekt, der die gastrointestinale Toxizität von NSAIDs vermittelt, ist die Unterdrückung der Prostaglandinsynthese, da Prostaglandine viele Schutzmechanismen der Schleimhaut modulieren (WALLACE, 2008). Hierbei kommt es durch die Hemmung der Cyclooxygenasen, und somit der Prostaglandinsynthese, unter anderem zu einer verminderten Durchblutung der Schleimhaut. Dies führt wiederum dazu, dass die Schleimhaut anfälliger für Verletzungen ist und der epitheliale Heilungsprozess beeinträchtigt wird (WALLACE & MCKNIGHT, 1990; WALLACE, 2008). Die renale Toxizität von NSAIDs stellt eine weitere wichtige Nebenwirkung dar. Da renale Prostaglandine gemeinsam mit anderen Substanzen wichtige Modulatoren des renalen Blutflusses und der Nierenfunktion darstellen, kann die Inhibition der Prostaglandinsynthese durch NSAIDs einen Einfluss auf die Nierenfunktion haben (HARIRFOROOSH & JAMALI, 2009). Hierbei können verschiedene Symptom-Komplexe auftreten: Flüssigkeits- und Elektrolytimbalancen, akute Verschlechterung der Nierenfunktion, nephrotisches Syndrom mit interstitieller Nephritis und Papillennekrose (WHELTON & HAMILTON, 1991). Besonders bei Individuen oder Modellen mit eingeschränkter Nierenfunktion oder verminderter Nierendurchblutung kann es infolge einer NSAID-Verabreichung zu einem akuten Nierenversagen kommen (WHELTON & HAMILTON, 1991; HARIRFOROOSH & JAMALI, 2009). Eine weitere Nebenwirkung stellt die erhöhte Blutungsneigung dar. NSAIDs vermitteln über die COX-1-Hemmung eine Hemmung der Thromboxan-Synthese, welches einen potenten Aktivator der Agglutination von

Blutplättchen darstellt und zu einer arteriellen Konstriktion führt (LASCELLES et al., 2005). Dadurch vermitteln NSAIDs, die die COX-1 hemmen, einen antikoagulativen Effekt (LASCELLES et al., 2005). Weitere Nebenwirkungen stellen mögliche negative Einflüsse auf Metabolismus, Heilungs- und Remodellierungsprozesse von Knochen und Knorpel (O'CONNOR & LYSZ, 2008; WICKERTS et al., 2011; POUNTOS et al., 2012) als auch Einflüsse auf den weiblichen Reproduktionsprozess dar (KOHN et al., 2007; JIRKOF, 2017). Auch wird NSAIDs eine Hepatotoxizität zugeschrieben. Da alle NSAIDs in der Leber metabolisiert werden, kann bei Verabreichung jeglichen Wirkstoffs eine Toxizität resultieren, falls beispielsweise eine zu hohe Dosierung verwendet wurde oder eine Leberstörung vorliegt (LASCELLES et al., 2005).

Bei allen Nebenwirkungen ist es wichtig zu beachten, dass sie meist in Bezug auf eine chronische Verabreichung auftreten und nur selten bei einer kurzzeitigen Anwendung zu sehen sind (HARDER & AN, 2003). Daher muss besonderer Wert darauf gelegt werden, Empfehlungen und Leitlinien zu beachten in denen Angaben zur maximalen Dosierung, Applikationsintervall und Dauer der Anwendung gemacht werden (JIRKOF & POTSCSKA, 2021).

4.2.2. Antipyretische Analgetika

4.2.2.1. Paracetamol/ Acetaminophen

Der Wirkstoff Paracetamol ist in den USA und anderen Ländern als *Acetaminophen* bekannt. Im Folgenden wird die Bezeichnung Paracetamol verwendet.

Paracetamol gehört zu den p-Aminophenolderivaten (MOSSANEN & TACKE, 2015). Es stellt ein sicheres und effektives Schmerzmittel und fiebersenkenden Wirkstoff dar (RUMACK, 2004) und wird zur Behandlung von milden bis moderaten Schmerzen eingesetzt (VAN RENSBURG & REUTER, 2019a). In therapeutischer Dosis besitzt Paracetamol einen potenten analgetischen und antipyretischen, jedoch nur schwach anti-inflammatorischen Effekt (GRAHAM et al., 2013; AYOUB, 2021). Obwohl es zu den weltweit am häufigsten genutzten Schmerzmitteln gehört, ist sein Wirkmechanismus noch nicht eindeutig geklärt (VAN RENSBURG & REUTER, 2019a). Pharmakologisch besitzt es einige Ähnlichkeiten mit nicht-selektiven NSAIDs (GRAHAM et al., 2013). Bekannt ist, dass der Wirkstoff an der

POX-Domäne des Enzyms Cyclooxygenase bindet und dadurch zu einer Hemmung des gesamten Enzyms, somit auch der COX-1 und COX-2, führt (SMITH, 2009; GRAHAM et al., 2013). Der Wirkstoff scheint eine COX-2-Selektivität zu besitzen, da er eine gute gastrointestinale Toleranz und nur einen geringen Einfluss auf die Agglutination der Blutplättchen besitzt (GRAHAM et al., 2013). Der analgetische Effekt des Paracetamol wird sowohl durch periphere als auch durch zentrale Mechanismen vermittelt (VAN RENSBURG & REUTER, 2019a). Peripher kommt es zu einer Reduktion der Prostaglandinsynthese, wodurch die Weiterleitung nozizeptiver Reize herabgesetzt wird (VAN RENSBURG & REUTER, 2019a). Zentral hingegen hemmt Paracetamol den Anstieg von Prostaglandinen im ZNS, welcher durch die Transmission peripherer Reize ausgelöst wird (GRAHAM et al., 2013). Des Weiteren wird vermutet, dass Paracetamol Opioid-Rezeptoren stimuliert (SMITH, 2009; GRAHAM et al., 2013) sowie serotonin-assoziierte absteigende hemmende Nervenbahnen im Rückenmark und das endogene Cannabinoid-System aktiviert (SMITH, 2009; GHANEM et al., 2016). Paracetamol verursacht im Gegensatz zu NSAIDs keine gastrointestinale Toxizität (GRAHAM et al., 2013). Das wichtigste Risiko bei Anwendung von Paracetamol stellt die Hepatotoxizität bei Überdosierung dar. Paracetamol wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert und abgebaut (MOSSANEN & TACKE, 2015). Kommt es zu einer Überdosierung kann dies aufgrund einer massiven Nekrose von Hepatozyten zu einem schweren Leberschaden mit darauffolgendem akuten Leberversagen führen (MOSSANEN & TACKE, 2015).

4.2.2.2. Metamizol/ Dipyron

Der Wirkstoff Metamizol ist in Teilen der Welt als *Dipyron* bekannt. Im Folgenden wird die Bezeichnung Metamizol verwendet.

Metamizol stellt einen Wirkstoff mit analgetischen, antipyretischen und spasmolytischen Eigenschaften dar (LAMPL & LIKAR, 2014; MATHEWS et al., 2014). Es ist ein Pryazolonderivat (MOSES & BERTONE, 2002) und besitzt in therapeutischen Dosierungen keinen anti-inflammatorischen Effekt (LAMPL & LIKAR, 2014). Metamizol stellt ein sogenanntes Pro-Drug dar, das im Körper schnell in seine aktiven Metaboliten (4-N-Methylaminoantipyrin und 4-Aminoantipyrin) abgebaut wird (VLAHOV et al., 1990; LAMPL & LIKAR, 2014). Ähnlich wie beim

Wirkstoff Paracetamol ist der Wirkmechanismus von Metamizol nicht vollständig bekannt, schließt aber auch die Hemmung von peripheren und zentralen Cyclooxygenasen ein, was zu einer Hemmung der Prostaglandinsynthese führt (MATHEWS et al., 2014). Bei Tieren stellt Metamizol im Vergleich zu NSAIDs ein relativ sicheres Schmerzmittel dar, da es mit nur wenigen Nebenwirkungen in Verbindung steht (IMAGAWA et al., 2011). Zu diesen zählen hauptsächlich gastrointestinale Effekte wie Übelkeit, abdominale Schmerzen und Durchfall (EDWARDS et al., 2001). Diese gastrointestinalen Effekte sind jedoch weitaus weniger stark als durch NSAIDs ausgelöste Nebenwirkungen (JASIECKA et al., 2014). Beim Menschen steht Metamizol im Verdacht, myelotoxische Effekte zu besitzen und eine Agranulozytose auslösen zu können (JASIECKA et al., 2014).

4.3. Opioide

Opioide stellen die am häufigsten zur postoperativen Analgesie verwendeten Wirkstoffe dar (STOKES et al., 2009) und werden zur Behandlung von moderaten bis starken nozizeptiven Schmerzen eingesetzt (SLINGSBY, 2008; OWUSU OBENG et al., 2017). Opioide üben ihren pharmakologischen Effekt aus, indem sie an spezifische Opioidrezeptoren binden und diese aktivieren (JIRKOF, 2017). Diese Rezeptoren sind vor allem im ZNS, aber auch im peripheren Nervensystem und im Gastrointestinaltrakt vorhanden (SLINGSBY, 2008; JIRKOF, 2017). Die analgetische Wirkung von Opioiden wird durch zwei Mechanismen vermittelt. Zum einen durch hemmende Effekte auf die Transmission von Schmerzen, zum anderen durch eine Modulation der Schmerzwahrnehmung im ZNS (SEHGAL et al., 2011; WILLIAMS et al., 2013; VAN RENSBURG & REUTER, 2019b).

Opioide können, je nachdem, wie sie mit den verschiedenen Opioidrezeptoren interagieren, in vier Gruppen unterteilt werden. Zu unterscheiden sind reine Agonisten (z.B. Morphin, Methadon, Codein, Fentanyl und seine Derivate), gemischte Agonisten-Antagonisten (z.B. Butorphanol), partielle Agonisten (Buprenorphin) und reine Antagonisten (Naloxon, Naltrexon) (PATHAN & WILLIAMS, 2012; MATHEWS et al., 2014). Hierbei interagieren Agonisten insofern mit dem Rezeptor, dass sie eine maximale funktionelle Reaktion des Rezeptors auslösen, wohingegen Antagonisten an den Rezeptor binden jedoch keine

funktionelle Reaktion auslösen und den Rezeptor blockieren, sodass kein Agonist an ihn binden kann (PATHAN & WILLIAMS, 2012). Partielle Agonisten binden an den Rezeptor, lösen aber nur eine unvollständige funktionelle Reaktion aus (PATHAN & WILLIAMS, 2012). Zusätzlich können Opioide auch danach unterteilt werden, an welchen Opioidrezeptor sie binden. Für den analgetischen Effekt der Opioide als auch für die Nebenwirkungen sind drei Rezeptoren hauptverantwortlich: μ -, κ - und δ -Rezeptoren (TRESCOT et al., 2008). Es ist zu beachten, dass weitere (Sub-)Typen der Opioidrezeptoren bekannt sind. μ -Rezeptoren sind hauptsächlich im Hirnstamm und medialen Thalamus zu finden, wohingegen κ -Rezeptoren hauptsächlich im Hirnstamm, Rückenmark und in limbischen und anderen Bereichen des Zwischenhirns und δ -Rezeptoren im gesamten Gehirn verteilt zu finden sind (TRESCOT et al., 2008).

Die Effekte und Nebenwirkungen der Opioide werden durch Aktivierung oder Blockade der verschiedenen Opioidrezeptoren vermittelt. Hierbei bewirkt eine Aktivierung der μ -Rezeptoren durch Agonisten den analgetischen Effekt der Opioide. Es können jedoch aber, je nach Wirkstoff und Rezeptorsubtyp, auch Sedation, Atemdepression, Bradykardie, Übelkeit, Erbrechen und eine verringerte gastrointestinale Motilität ausgelöst werden (TRESCOT et al., 2008; PATHAN & WILLIAMS, 2012; OWUSU OBENG et al., 2017). Eine Aktivierung der κ -Rezeptoren bewirkt eine spinale Analgesie und ähnliche Nebenwirkungen, wie sie auch durch eine Aktivierung der μ -Rezeptoren ausgelöst werden, wobei zusätzlich die Dysphorie zu den Effekten einer Aktivierung von κ -Rezeptoren zählt (TRESCOT et al., 2008; PATHAN & WILLIAMS, 2012; OWUSU OBENG et al., 2017). Eine Aktivierung der δ -Rezeptoren hingegen führt zu Analgesie, aber auch zu einer reduzierten gastrointestinalen Motilität, Dysphorie und Atemdepression (TRESCOT et al., 2008; PATHAN & WILLIAMS, 2012; OWUSU OBENG et al., 2017). Trotz der unterschiedlichen Effekte nach der Aktivierung der Opioidrezeptoren, ist auf zellulärer Ebene bei Aktivierung der Rezeptoren eine ähnliche Reaktion zu erkennen. Durch die Bindung des Opioid-Agonisten an den G-Protein-gekoppelten Opioidrezeptor kommt es über verschiedene Vorgänge zu einer Hemmung der Adenylatcyclase, einer erhöhten Durchlässigkeit der Ionenkanäle für Kalium und einer verringerten Kalzium-Durchlässigkeit der Ionenkanäle (PATHAN &

WILLIAMS, 2012). Diese Mechanismen führen letztendlich zu einem reduzierten intrazellulärem cAMP-Spiegel, einer Hyperpolarisation der Zelle und - im Falle einer Nervenzelle – zu einer reduzierten Ausschüttung von Neurotransmittern (PATHAN & WILLIAMS, 2012). Der Wirkmechanismus, der dem analgetischen Effekt der Opioide zugrunde liegt, ist eine Unterdrückung der Ausschüttung von exzitatorischen Neurotransmittern von afferenten Fasern im Rückenmark, welcher zu einer Hemmung der Transmission von schmerzhaften Stimuli führt (MATHEWS et al., 2014). Eine Aktivierung von im Atemzentrum des ZNS exprimierten Opioidrezeptoren führt zu Atemdepression (VAN DER SCHIER et al., 2014).

Wie bereits beschrieben stehen Opioide mit einigen Nebenwirkungen in Verbindung. Diese werden durch die Aktivierung der verschiedenen Opioidrezeptoren ausgelöst. Einige Opioide können zu einer Atemdepression führen. Hierbei kommt es zu einer gehemmten Anpassung der Atemaktivität auf eine Hyperkapnie und Hypoxie sowie zu unregelmäßiger Atmung und einer Störung des Atemreflexes (VAN DER SCHIER et al., 2014). Eine reduzierte Futteraufnahme und damit verbunden eine Reduktion des Körpergewichts bei Mäusen und Ratten sind bekannte Nebenwirkungen der Applikation von Opioiden (BOMZON, 2006; JIRKOF et al., 2015). Als Ursache hierfür stehen Übelkeit und eine reduzierte gastrointestinale Motilität, welche zu Konstipation führen kann, im Verdacht (JIRKOF, 2017). Konstipation stellt eine weitere Nebenwirkung der Applikation von Opioiden dar. Aufgrund von reduzierter Motilität des Dünn- und Dickdarms kommt es zu einer verringerten intestinalen Flüssigkeitssekretion und erhöhter Flüssigkeitsresorption im Darm, wodurch die Dauer der Darmpassage erhöht wird (WEBSTER et al., 2016). Es ist bekannt, dass Opioide beim Menschen Übelkeit auslösen können (BAN et al., 2019). Bei Nagetieren zeigt sich Übelkeit in Form des sogenannten *Pica*-Verhaltens (Allotriophagie) (JIRKOF, 2017). Hierbei werden nährstofflose Substrate wie beispielsweise Einstreu oder Nestmaterial gefressen (TAKEDA et al., 1993). Eine weitere Nebenwirkung stellen immunmodulierende Effekte verschiedener Opioide dar. Hierbei stehen Einflüsse auf Differenzierung, Funktion und Reifung von Immunzellen im Vordergrund (JIRKOF, 2017). Einigen Opioiden werden immunsupprimierende Eigenschaften

zugeschrieben (AL-HASHIMI et al., 2013; KOSCIUCZUK et al., 2020). Des Weiteren können einige Opioide Einfluss auf das Verhalten der Tiere haben. Bei Mäusen ist beispielsweise bekannt, dass Buprenorphin zu Verhaltensänderungen wie Zehenspitzenang, kreisförmigen Bewegungen und einer gesteigerten Aktivität führen kann, was wiederum dazu führt, dass die circadiane Rhythmik gestört wird (JIRKOF et al., 2015).

4.4. Weitere Substanzen mit analgetischen Eigenschaften

4.4.1. Gabapentinoide

Zu den Gabapentinen gehören die Wirkstoffe Gabapentin und Pregabalin. Sie stellen Antiepileptika dar, die zusätzlich antinozizeptive Effekte vermitteln (DUNN et al., 2016). Sie sind Abkömmlinge des GABA-Neurotransmitters, entfalten ihre Wirkung jedoch nicht primär an GABA-Rezeptoren (CHOU et al., 2016; WAMPOLE & SMITH, 2019). Es wird vermutet, dass spannungsabhängige Calciumkanäle durch die Bindung des Wirkstoffs an die $\alpha 2$ -Untereinheit gehemmt werden (MATHIESEN et al., 2014; BONNET et al., 2018; BAN et al., 2019). Hierdurch wird die Freisetzung von Neurotransmittern unterdrückt und die exzitatorische Neurotransmission reduziert (BOCKBRADER et al., 2010). Gabapentinoide werden klassischerweise zur Behandlung von neuropathischen Schmerzen und Epilepsie eingesetzt, zeigen aber auch eine antinozizeptive Wirkung (HU et al., 2018; WAMPOLE & SMITH, 2019). Studien deuten darauf hin, dass eine präoperative Applikation von Gabapentin oder Pregabalin postoperativ Schmerzen und den Bedarf an Opioiden senken kann (HU et al., 2018). Weiterhin kann eine bestehende Hyperalgesie vermindert und bei prophylaktischer Applikation die Entstehung einer Hyperalgesie verhindert werden (SLINGSBY, 2008). Beim Menschen werden als Nebenwirkungen Sedation, Schwindel, periphere Ödeme und Ataxie beschrieben (MOORE et al., 2011).

4.4.2. Ketamin

Der Wirkstoff Ketamin wird sowohl hier als auch weiter unten im Abschnitt Anästhesie 5.2.4. erwähnt, da er ein dissoziatives Anästhetikum mit analgetischen Eigenschaften darstellt und somit sowohl unter dem Aspekt der Analgesie als auch der Anästhesie zu nennen ist.

Ketamin stellt einen reversiblen N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)- Antagonisten dar, welcher lange hauptsächlich als dissoziatives Anästhetikum genutzt wurde, nun aber auch hinsichtlich seiner antinozizeptiven und antihyperalgetischen Eigenschaften in subanästhetischer Dosierung eingesetzt wird (SCHWENK et al., 2018). Zu seinen pharmakologischen Effekten zählen Sedation, Katalepsie, Analgesie und Amnesie (HAAS & HARPER, 1992). Als dissoziatives Anästhetikum wird es in Kombination mit α -2-Sympathomimetika oder Benzodiazepinen verwendet, da eine alleinige Applikation von Ketamin als Anästhetikum keine ausreichende tiefe Anästhesie und Muskelrelaxation herbeiführt und die Reflextätigkeit erhalten bleibt (SLINGSBY, 2008). Die kombinierte Applikation von mit Xylazin stellt die bei der Anästhesie von Mäusen am häufigsten verwendete Kombination von Ketamin dar (GARGIULO et al., 2012). Die Wirkung des Ketamin wird durch eine Hemmung von NMDA-Rezeptoren vermittelt (KURDI et al., 2014). Des Weiteren interagiert es mit Opioid-Rezeptoren und hemmt die Wiederaufnahme von Katecholaminen (KURDI et al., 2014). Der durch Ketamin ausgelöste dissoziative Effekt ist durch einen gesteigerten Muskeltonus und den Erhalt einiger Reflexe der kranialen Nerven charakterisiert (GARGIULO et al., 2012). Die dissoziative Anästhesie löst eine sympathische Stimulation aus, wodurch es zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Norepinephrin kommt (GARGIULO et al., 2012). Aufgrund dieser Interaktion mit dem sympathischen Nervensystem kann Ketamin zu einer Stimulation des kardiovaskulären Systems mit erhöhtem Puls, Blutdruck und Herzminutenvolumen führen (KOLAWOLE, 2001). Durch den erhöhten Blutdruck kann es zu einer erhöhten Blutungsneigung kommen (JIRKOF & POTSCHKA, 2021). Des weiteren kann Ketamin zu einer erhöhten zerebralen Durchblutung führen und den Metabolismus des Gehirns indirekt über sympathomimetische Effekte beeinflussen (SCHWEDLER et al., 1982). Beim Menschen sind dosisabhängige halluzinogene Effekte bekannt (SELLERS et al., 2018), wodurch die Narkose als sehr unangenehm empfunden werden kann (JIRKOF & POTSCHKA, 2021). Studien haben gezeigt, dass Ketamin in subanästhetischen Dosierungen intra- und postoperativ ein effektives analgetisches Adjuvans darstellt (CHOU et al., 2016; BRINCK et al., 2018). Der analgetische Effekt wird hierbei wahrscheinlich mittels der Inhibition von NMDA-Rezeptoren nozizeptiver Neurone und Aktivierung hemmender absteigender

Leitungsbahnen vermittelt (HIROTA & LAMBERT, 2011). Nichtsdestotrotz wird Ketamin selten als ausschließliches Analgetikum verwendet, da es psychedelische Nebenwirkungen auslösen kann. Daher wird Ketamin bei Humanpatientinnen und -patienten häufig als Adjuvans bei der opioid-assoziierten Analgesie verwendet (HIROTA & LAMBERT, 2011). Bei Ratten wurde eine dosisabhängige Zunahme von Intensität und Dauer des antinozizeptiven Effekts von Morphin bei gleichzeitiger Applikation von niedrigen Dosen Ketamin beobachtet (CAMPOS et al., 2006). Wie bereits weiter oben beschrieben, stellen ein erhöhter Blutdruck und erhöhter Puls Nebenwirkungen der Verwendung von Ketamin dar (TWEED et al., 1972). Ketamin vermittelt zusätzlich einen antidepressiven Effekt (ZANOS & GOULD, 2018). Dieser Effekt kann nicht unbedingt als Nebenwirkung bezeichnet werden, muss aber bei der Studienplanung betrachtet werden, falls psychiatrische oder neurologische Krankheitsbilder erforscht werden sollen (JIRKOF & POTSCHKA, 2021). Des Weiteren kann es zu einer erhöhten zerebralen Durchblutung führen und den Metabolismus des Gehirns indirekt über sympathomimetische Effekte beeinflussen (SCHWEDLER et al., 1982).

4.4.3. Dexmedetomidin

Dexmedetomidin stellt ein α -2-Sympathomimetikum dar (DUNN et al., 2016). Ursprünglich als Wirkstoff zur Sedierung von mechanisch beatmeten humanen Intensivpatientinnen und -patienten zugelassen, wird es heutzutage auch zur Analgesie und Anxiolyse eingesetzt (BAN et al., 2019). Es vermittelt seine antinozizeptiven Effekte über zentrale und periphere Bindung an α -2-Rezeptoren (DUNN et al., 2016). Hierbei kommt es zu einer Hyperpolarisierung von noradrenergen Neuronen, was über eine reduzierte Norepinephrin-Freisetzung zu einem sympatholytischen Effekt führt (GIOVANNITTI et al., 2015). Der Wirkstoff wird als analgetisches, sedatives und anästhetisches Adjuvans eingesetzt (HAN et al., 2014; MOON et al., 2018). Zusätzlich besitzt Dexmedetomidin neuroprotektive Eigenschaften, da es neuronale Apoptose, Entzündungsreaktionen und Zellschäden verhindern kann (HWANG et al., 2013; MOON et al., 2018).

Im Kontext von Kraniotomien beim Menschen hat der intraoperative Einsatz von Dexmedetomidin gezeigt, dass Dexmedetomidin zu einem reduzierten Bedarf an Opioiden, einer gesenkten Schmerzintensität und verringerten postoperativen

Übelkeit führt (BLAUDSZUN et al., 2012; HWANG et al., 2018; WANG et al., 2019). Der Einsatz jeglicher Art von Sedativa nach neurologischen Operationen beinhaltet die Gefahr, eine Somnolenz auszulösen, die die neurophysiologische Überwachung erschweren kann. Dexmedetomidin scheint jedoch keinen negativen Einfluss auf diese Überwachung zu zeigen (WANG et al., 2019).

4.4.4. Tramadol

Der Wirkstoff Tramadol stellt ein atypisches Opioid dar, welches keiner der Standard-Opioid-Klassen zuordenbar ist (TRESCOT et al., 2008). Es ist ein zentral wirkendes Analgetikum, welches als schwacher μ -Opioidrezeptor-Agonist agiert und ebenso als alpha-2-Agonist fungiert, da es die Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin hemmt (SLINGSBY, 2008; DUNN et al., 2016). Dies verhindert die Transmission nozizeptiver Stimuli in das ZNS (RAFFA et al., 1992; GROND & SABLITZKI, 2004). Beim Menschen als auch bei Tieren wird es sowohl zur Behandlung akuter, als auch chronischer moderater bis starker Schmerzen angewendet (RASOR & HARRIS, 2005). Die Applikation von Tramadol steht in Zusammenhang mit einigen Nebenwirkungen. Studien haben gezeigt, dass Tramadol einen toxischen Effekt auf Herz und Aorta von Mäusen haben kann und zu oxidativem Stress, Entzündungen und endothelialen Dysfunktionen führen kann (BAKR et al., 2021). Zu weiteren Nebenwirkungen beim Menschen zählen Übelkeit, Schwindel, Erbrechen und Müdigkeit (SCOTT & PERRY, 2000).

4.5. Multimodale Analgesie

Die multimodale Analgesie wurde vor vielen Jahren eingeführt, um postoperativen Schmerzen effektiver vorbeugen zu können, diese besser therapieren zu können und den Einsatz von Opioiden sowie die damit assoziierten Nebenwirkungen zu reduzieren (KEHLET & DAHL, 1993). Sie umfasst, wie bereits am Anfang dieses Kapitels erwähnt, den kombinierten Einsatz unterschiedlicher Wirkstoffe, wodurch additive und synergistische Effekte genutzt und die benötigte Dosis sowie Nebenwirkungen der einzelnen Wirkstoffe reduziert werden können (CARLI & ASENJO, 2003). Hierbei werden die Schmerzempfindung, -transmission und -modulation durch die unterschiedlichen Wirkmechanismen der verschiedenen Wirkstoffe beeinflusst (CORLETTO, 2007). Laut einer Empfehlung des *National*

Research Council sollte eine multimodale Analgesie auf jeden Fall in Betracht gezogen werden, wenn der chirurgische Eingriff als moderat bis schwer eingeschätzt wird (NATIONAL RESEARCH COUNCIL COMMITTEE ON & ALLEVIATION OF PAIN IN LABORATORY, 2009).

Die multimodale Analgesie kann aus unterschiedlichen Komponenten bestehen. Hierzu zählen bei Humanpatientinnen und -patienten die systemische Analgesie, die kontinuierliche epidurale Analgesie, eine kontinuierliche Blockade peripherer Nerven oder die Infiltration von Geweben mittels Lokalanästhetika (CARLI & ASENJO, 2003). Das verwendete Regime muss hierbei jeweils an den durchzuführenden Eingriff angepasst werden, da verschiedene Eingriffe eine unterschiedliche analgetische Abdeckung erfordern (WHITE & KEHLET, 2010). Zur systemischen Analgesie zählt die systemische Applikation von Opioiden, antipyretischen analgetischen Substanzen und weiteren Wirkstoffen mit analgetischen Eigenschaften wie Ketamin, Gabapentinoiden oder Dexmedetomidin. Um eine kontinuierliche Epiduralanalgesie herbeizuführen, können Lokalanästhetika allein oder in Kombination mit Opioiden in den Epiduralraum appliziert werden, wodurch der Bedarf an systemisch verabreichten Opioiden oder antipyretischen analgetischen Substanzen minimiert werden kann (CARLI & ASENJO, 2003). Für die kontinuierliche Blockade peripherer Nerven können Infusionskatheter implantiert werden, über welche die kontinuierliche Applikation von Lokalanästhetika ermöglicht wird (CARLI & ASENJO, 2003). Die Implantation von Infusionskathetern sowie die Nutzung einer kontinuierlichen Epiduralanalgesie stellen bei Versuchstieren, vor allem bei Tieren mit einem geringen Körpergewicht wie Labornagern, keine praktikable Möglichkeit der multimodalen Analgesie dar. Nichtsdestotrotz sollten diese Möglichkeiten der Vollständigkeit halber an dieser Stelle erwähnt werden. Die Infiltration mit Lokalanästhetika stellt eine einfache und effektive Komponente der multimodalen Analgesie dar (MORROW et al., 1995; HAHNENKAMP et al., 2002). Beim Menschen konnte gezeigt werden, dass eine Lokalanästhesie mittels Infiltration der Kopfhaut vor Beginn der Kraniotomie postoperativ wirkstoffabhängig bis zu einige Stunden anhalten kann (BAN et al., 2019). Wird eine Infiltration kurz vor dem Erwachen aus der Anästhesie erneut durchgeführt, kann der analgetische Effekt postoperativ

wirkstoffabhängig bis zu zwölf Stunden anhalten (BAN et al., 2019).

Grundlegend beruht der Effekt der multimodalen Analgesie auf der Nutzung additiver und synergistischer Effekte zwischen den verwendeten Wirkstoffen (KEHLET & DAHL, 1993; GIRARD et al., 2016). Die verschiedenen Wirkstoffe, wie beispielsweise Opiode oder NSAIDs, vermitteln ihre analgetische Wirkung mittels unterschiedlicher Mechanismen und setzen an unterschiedlichen Stellen der nozizeptiven Leitungsbahnen an, wodurch letzten Endes die Entstehung von Schmerzen verhindert wird (KEHLET & DAHL, 1993). Das Ziel ist es, an allen vier Ebenen der Mechanismen der Verarbeitung schmerzhafter Stimuli (Transduktion, Transmission, Modulation und Schmerzempfindung) einen analgetischen Effekt zu erzielen (SAVITHA et al., 2017). Hierbei kann sowohl mittels zentraler als auch peripherer antinozizeptiver Mechanismen ein effektives Schmerzmanagement erreicht werden (KEHLET et al., 2006; CHANDRAKANTAN & GLASS, 2011; RAWLINSON et al., 2012). Zusätzlich kann die Dosis der einzelnen Wirkstoffe verringert werden, wodurch weniger Nebenwirkungen auftreten (KEHLET & DAHL, 1993). Dies beruht darauf, dass Analgetika mit verschiedenen Wirkmechanismen gemeinsam verabreicht werden, um eine optimale Analgesie zu erreichen und die Stärke der Nebenwirkungen zu reduzieren (KEHLET & DAHL, 1993; WHITE, 2008; GRITSENKO et al., 2014; RAFIQ et al., 2014). Die multimodale Applikation verschiedener Analgetika birgt hierbei zusätzlich den Vorteil, dass der perioperative Opioid-Bedarf gesenkt werden kann (BRODNER et al., 2001; EGGERSTEDT et al., 2019). Da Nicht-Opioid-Analgetika andere Wirkmechanismen als Opioid-Analgetika besitzen, können additive Effekte genutzt werden, welche dazu führen, dass die Dosis an verabreichten Opioiden reduziert werden kann. Dies führt wiederum zu einem vermindertem Auftreten von opioid-assoziierten Nebenwirkungen (WHITE, 2008). Ein Ziel der multimodalen Analgesie ist es somit, synergistische und additive Effekte zwischen den Opioid- und Nicht-Opioid-Analgetika zu nutzen (GIRARD et al., 2016).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die multimodale Analgesie viele Vorteile besitzt. Zu nennen sind hier Vorteile wie ein verbessertes perioperatives Schmerzmanagement, verringerte benötigte Dosen von Analgetika, ein reduziertes Auftreten von Nebenwirkungen sowie ein gesenkter Opioid-Bedarf.

4.6. Nicht-pharmakologisches Schmerzmanagement

Zusätzlich zu den pharmakologischen Ansätzen der Schmerzbehandlung stehen eine Vielzahl von nicht-pharmakologischen Ansätzen zur Verfügung, um das postoperative Wohlbefinden der Tiere zu steigern. Hierbei sind Anpassungen in der Haltung, Unterbringung und *Handling* der Tiere zu nennen. Tiere, die bereits vor dem chirurgischen Eingriff an ein sanftes *Handling* gewöhnt wurden, sind bei postoperativem *Handling* weniger stressanfällig (FOLEY et al., 2019). Um weiteren Stress zu verhindern, sollten die Tiere in einem ruhigen, nicht zu hoch frequentiertem Bereich untergebracht werden (KOHN et al., 2007; FOLEY et al., 2019), da eine Haltung in einer für die Tiere stressigen Umgebung zur Entstehung von Schmerzen beitragen kann (KOHN et al., 2007). Futter und Wasser sollten leicht erreichbar sein, wobei das Futter auf dem Käfigboden verteilt oder im Vorhinein eingeweicht werden kann, um die Aufnahme zu erleichtern (KOHN et al., 2007; FOLEY et al., 2019). Des Weiteren können hochkalorische Futtermittel angeboten werden, um die postoperative Energiezufuhr zu erhöhen. Zusätzlich zur subkutanen oder intraperitonealen Applikation von Flüssigkeit, stellen Gele eine weitere Möglichkeit der zusätzlichen, nicht invasiven Versorgung mit Flüssigkeit dar (FOLEY et al., 2019). Eine feuchte Käfigeinstreu kann zu Hypothermie und Infektionen beitragen (KOHN et al., 2007). Daher sollte sichergestellt werden, dass trockene Einstreu angeboten wird. Auch ein optimierter chirurgischer Eingriff stellt einen wichtigen Ansatz der nicht-pharmakologischen Schmerzbehandlung dar. Eine erfahrene Person wird weniger Gewebeschaden herbeiführen und die Operation zügiger durchführen, was wiederum zu verringerten postoperativen Komplikationen beitragen kann (KOHN et al., 2007). Weiterhin können zusätzliche negative Folgen des chirurgischen Eingriffs, wie sekundäre Infektionen, Gewebeschwellung oder übermäßigem Gewebetrauma reduziert werden. Dies hilft der Entstehung von Schmerzen vorzubeugen (FOLEY et al., 2019). Nach dem chirurgischen Eingriff stellt die Zufuhr von Wärme bis zum vollständigen Erwachen aus der Anästhesie eine weitere Möglichkeit des nicht-pharmakologischen Schmerzmanagements dar, da so eine Hypothermie und eine ungünstige Stoffwechselsituation verhindert werden kann (FOLEY et al., 2019). Zusätzlich zur anästhetischen und analgetischen Behandlung,

kann das Kühlen des Gewebes eine weitere Möglichkeit des nicht-pharmakologischen Schmerzmanagements darstellen (MCKEMY, 2013; CHUGHTAI et al., 2016; RAGGIO et al., 2018). Hierbei muss jedoch beachtet werden, dass noxische Stimuli trotz Kühlen des Gewebes nachweisbar bleiben und eine Hyperalgesie ausgelöst werden kann (FOULKES & WOOD, 2007).

5. Anästhesie

Die Allgemeinanästhesie stellt einen medikamenten-induzierten reversiblen Status, gekennzeichnet durch Bewusstlosigkeit, Amnesie, Antinozizeption und Immobilität, dar (BROWN et al., 2010). Anästhetika, Hypnotika und Sedativa vermitteln ihre Wirkung im ZNS aufgrund einer Interaktion mit Neurotransmittern, indem sie die neuronale Integration verschiedener Gehirnareale hemmen und aufheben (LIU et al., 2020). Die am weitesten verbreiteten und am häufigsten verwendeten Substanzen bedienen sich hierbei zwei unterschiedlicher Mechanismen (LIU et al., 2020). Einerseits der Hemmung von GABA-Rezeptoren (z.B. Benzodiazepine, Barbiturate, Propofol, Isofluran, Halothan) (VUTSKITS et al., 2005), andererseits der Herabsetzung der Erregbarkeit von NMDA-Rezeptoren (z.B. Ketamin) (SCHWENK et al., 2018).

Die Wirkstoffe zur Induktion einer Allgemeinanästhesie können in Inhalations- und Injektionsanästhetika unterteilt werden und werden im Folgenden eingehend beschrieben.

5.1. Inhalationsanästhetika

Inhalationsanästhetika werden pulmonal zur Einleitung oder Erhaltung der Allgemeinanästhesie über Masken oder Trachealtubus in Dampf- oder Gasform verabreicht. Sie können bei Raumtemperatur gasförmig (z.B. Lachgas) oder flüssig (z.B. Isofluran, Sevofluran) vorliegen, wobei die flüssigen Inhalationsanästhetika erst in Narkosemittelverdampfern verdampft werden müssen, um verwendet werden zu können (LARSEN, 2016). Zur Entfaltung ihrer Wirkung müssen Inhalationsanästhetika nach der Einatmung über die Lunge ins Blut diffundieren und sich darin lösen, wodurch sie ihren Wirkort, das Gehirn, erreichen können (LARSEN, 2016). Die Partialdrücke des Inhalationsanästhetikums in der

Alveolarluft, im Blut und im Gehirn spielen eine wichtige Rolle für die Verteilung des Wirkstoffs im Körper, da aufgrund physikalischer Gesetze nur so lange Wirkstoff im Gehirn aufgenommen werden kann, bis die Partialdrücke im Gehirn, Blut und Alveolarluft gleich sind (LARSEN, 2016). Die Konzentration des Wirkstoffs in der Alveolarluft bestimmt dabei den alveolären Partialdruck. Die Löslichkeit des Anästhetikums im Blut, die Partialdruckdifferenz zwischen Alveolarluft und Blut, sowie das Herzzeitvolumen stellen hierbei die drei wesentlichen Faktoren für die Aufnahme des Wirkstoffs in den Körper dar (LARSEN, 2016). Die Wirkstärke von Inhalationsanästhetika wird durch die minimale alveoläre Konzentration (MAC) des jeweiligen Wirkstoffs bestimmt, die benötigt wird, damit 50% der Individuen keine Abwehrbewegungen auf einen Hautschnitt zeigen (LARSEN, 2016). Hierbei ist die anästhetische Wirkung umso stärker, je niedriger der MAC-Wert ist. Der Wirkmechanismus am Zielort der Inhalationsanästhetika hingegen ist noch nicht vollständig geklärt (MILLER et al., 2022). Bekannt sind Interaktionen der verschiedenen Wirkstoffe mit unterschiedlichen Rezeptoren. Zu den unterschiedlichen Rezeptoren gehören GABA_A-, Glutamat-, Glycin und nikotinische Acetylcholin-Rezeptoren. Über die Modulation von Ionenkanälen kommt es zu gesteigerten oder gesenkten Rezeptorantworten, gesteigerten inhibitorischen postsynaptischen Potenzialen oder gesenkten exzitatorischen postsynaptischen Potenzialen (JEDLICKA et al., 2021a). Aufgrund der guten Steuerbarkeit der Anästhesietiefe und -dauer durch Inhalationsanästhetika werden diese häufig in der Medizin und Forschung eingesetzt (HILDEBRANDT et al., 2008). Bis auf den Wirkstoff Lachgas besitzen Inhalationsanästhetika keine analgetischen Eigenschaften (MILLER et al., 2022).

Vorteile der Inhalationsanästhesie stellen eine gute Steuerbarkeit der Tiefe und Dauer der Anästhesie, eine geringe Belastung des Stoffwechsels des Tieres aufgrund einer meist niedrigen Metabolisierung, Biotransformation und Elimination der Wirkstoffe sowie eine kurze Erholungszeit, um aus der Anästhesie aufzuwachen, dar (BUIRAGO et al., 2008). Zu den Nachteilen zählen eine mögliche Belastung des operierenden Personals, da es austretendem Gas ausgesetzt wird. Weiterhin ist ein höherer Kostenaufwand im Vergleich zur Verwendung von Injektionsanästhetika nötig, da unter anderem spezielle

Gerätschaften benötigt werden, um eine Inhalationsanästhesie zu ermöglichen (HE et al., 2010).

Im Folgenden werden Eigenschaften und Nebenwirkungen der bei Labornagern gebräuchlichsten Inhalationsanästhetika beschrieben.

5.1.1. Isofluran

Isofluran liegt bei Raumtemperatur als klare, farblose Flüssigkeit vor und besitzt einen leicht stechenden Geruch (LARSEN, 2016). Der Wirkstoff besitzt eine hohe Lipidlöslichkeit und wird schnell über die Alveolen und das Blut im Gehirn aufgenommen (HILDEBRANDT et al., 2008). Die am häufigsten erwähnte Nebenwirkung stellt die Atemdepression dar. Kardiovaskuläre Nebenwirkungen treten seltener als bei der Verwendung von Injektionsanästhetika auf (HILDEBRANDT et al., 2008). Sie können jedoch einen Anstieg der Herzfrequenz, Blutdruckabfall und eine Abnahme der Myokardkontraktilität beinhalten (LARSEN, 2016). Weitere Wirkungen von Isofluran können Bronchodilatation, eine geringe Relaxation der Skelettmuskulatur (LARSEN, 2016) und eine erhöhte zerebrale Durchblutung darstellen (LI et al., 2014). Isofluran führt zu keiner Sensibilisierung des Myokards gegenüber Katecholaminen (GARGIULO et al., 2012).

5.1.2. Halothan

Auch das Inhalationsanästhetikum Halothan liegt bei Raumtemperatur als Flüssigkeit vor (MILLER et al., 2022) und besitzt einen süßlichen Geruch (REDHU et al., 2010). Bei steigender Dosierung erhöht Halothan das Herzzeitvolumen (MILLER et al., 2022). Weiterhin kann es zu einem Blutdruckabfall und einer Sensibilisierung des Myokards für Katecholamine kommen (GYORFI & KIM, 2022). Beim Menschen ist eine Hepatotoxizität bekannt. Hier wurden teilweise schwere Leberdysfunktionen nach wiederholten Halothan-Narkosen festgestellt, da es aufgrund der beim hepatischen Abbau entstehenden Trifluoressigsäure zu einer Zerstörung der Hepatozyten kommen kann (JEDLICKA et al., 2021a). Die Verwendung von Halothan als Inhalationsanästhetikum wird nicht mehr empfohlen (GYORFI & KIM, 2022).

5.1.3. Sevofluran

Wie die bereits genannten Inhalationsanästhetika liegt auch Sevofluran bei Raumtemperatur als farblose, jedoch mild riechende, Flüssigkeit vor (LARSEN, 2016). Es besitzt eine niedrigere Löslichkeit in Fett und Blut als Isofluran, wodurch sich eine bessere Steuerbarkeit der Anästhesie ergibt (LARSEN, 2016). Sevofluran kann kardiovaskuläre Effekte auslösen, zu denen eine Vasodilatation, ein dosisabhängiger Blutdruckabfall und eine negativ inotrope Wirkung zählen (LARSEN, 2016). Wie Isofluran wirkt auch Sevofluran atemdepressiv und bronchodilatatorisch und führt dosisabhängig zu einer verminderten Steigerung der Atemfrequenz auf steigende Co^2 -Konzentrationen (LARSEN, 2016).

5.2. Injektionsanästhetika

Eine Injektionsanästhesie bei Labornagern kann mittels intramuskulärer, intraperitonealer oder intravenöser Injektion von Wirkstoffen durchgeführt werden (GARGIULO et al., 2012). Hierbei können die Wirkstoffe einzeln oder in Kombination verabreicht werden. Zu den Vorteilen der Injektionsanästhesie zählen eine einfachere Anwendung und niedrigere Kosten der Wirkstoffe, eine reduzierte Anzahl an benötigten Gerätschaften und eine erhöhte Sicherheit für das Personal, da im Vergleich zur Inhalationsanästhesie keine Gase austreten können (HE et al., 2010). Nachteile stellen beispielsweise eine schlechtere Steuerbarkeit und längere Aufwachphasen aus der Anästhesie dar. Im Folgenden werden Eigenschaften und Nebenwirkungen der bei Labornagern gebräuchlichsten Injektionsanästhetika und weiterer Wirkstoffe, die in Kombination mit Injektionsanästhetika verwendet werden, beschrieben.

In den folgenden Abschnitten werden sowohl Injektionsanästhetika als auch weitere Wirkstoffe, die in Kombination mit Injektionsanästhetika verwendet werden und so zu einer Allgemeinanästhesie beitragen, beschrieben.

5.2.1. Barbiturate

Die Wirkstoffe Pentobarbital und Thiopental gehören zu der Gruppe der kurzwirksamen Barbiturate. Barbiturate besitzen eine hohe Lipidlöslichkeit, wodurch das Gehirn schnell erreicht wird (HILDEBRANDT et al., 2008). Sie vermitteln ihre Wirkung unter anderem über die Interaktion mit GABA-

Rezeptoren, wodurch die Ausschüttung von Glutamat und Norepinephrin gehemmt werden kann (GARGIULO et al., 2012). Thiopental vermittelt hierbei eine weitaus kürzere Anästhesiedauer als Pentobarbital (HILDEBRANDT et al., 2008). Beide Wirkstoffe besitzen einen nur geringen analgetischen Effekt (ARRAS et al., 2001). Nebenwirkungen stellen vor allem respiratorische und kardiovaskuläre Depression dar (GARGIULO et al., 2012). Pentobarbital wird häufig zur Euthanasie benutzt und gilt als Gold-Standard zur injizierbaren Euthanasie für viele Spezies, darunter auch für Labornager (LEARY et al., 2013).

5.2.2. Ketamin

Der Wirkstoff Ketamin wird bereits weiter oben im Abschnitt 4.5.2 der „Analgesie“ beschrieben, da er ein dissoziatives Anästhetikum mit analgetischen Eigenschaften darstellt und somit sowohl unter dem Aspekt der Analgesie als auch der Anästhesie zu nennen ist.

5.2.3. α -2-Sympathomimetika

Zu den bei Labornagern am häufigsten verwendeten α -2-Sympathomimetika gehören die Wirkstoffe Xylazin, Medetomidin und Dexmedetomidin (GARGIULO et al., 2012). Die α -2-Sympathomimetika stellen keine Injektionsanästhetika, sondern eine Gruppe von starken Sedativa, Hypnotika und Analgetika dar. Sie werden jedoch an dieser Stelle erwähnt, da sie häufig in Kombination mit Injektionsanästhetika verwendet werden, um eine Anästhesie herbeizuführen. α -2-Sympathomimetika können spezies- und dosisabhängig zu einer ZNS-Depression führen (GARGIULO et al., 2012). Ihre Wirkung wird über zentrale und periphere Bindung an α -2-Rezeptoren vermittelt (DUNN et al., 2016). Hierbei kommt es zu einer Hyperpolarisierung von noradrenergen Neuronen, was über eine reduzierte Norepinephrin-Freisetzung zu einem sympatholytischen Effekt führt (GIOVANNITTI et al., 2015). Ein Vorteil dieser Wirkstoffgruppe besteht darin, dass spezifische Rezeptor-Antagonisten zur Verfügung stehen, womit die Wirkung antagonisiert werden kann (GARGIULO et al., 2012). Nebenwirkungen der Applikation von α -2-Sympathomimetika stellen unter anderem Hypotension, ein erhöhter peripherer Gefäßwiderstand, verringerte Herzauswurfleistung, Atemdepression, Hyperglykämie und eine verstärkte Diurese dar (GARGIULO et

al., 2012).

5.2.4. Benzodiazepine

Benzodiazepine werden als Hypnotika, zentrale Muskelrelaxantien und „*minor tranquilizers*“ klassifiziert (GARGIULO et al., 2012). Auch sie zählen nicht zu der Klasse der Injektionsanästhetika, werden aber ebenso wie die α -2-Sympathomimetika an dieser Stelle genannt, da sie häufig in Kombination mit Injektionsanästhetika verwendet werden. „*Minor tranquilizer*“ üben nur eine geringe sedative Effektivität aus (GARGIULO et al., 2012), besitzen jedoch anxiolytische Effekte (NISHINO et al., 2008). Zur Gruppe der Benzodiazepine gehören die Wirkstoffe Diazepam, Midazolam und Zolazepam. Benzodiazepine stellen GABA_A-Rezeptor-Agonisten dar, welche zu einer milden Depression des ZNS führen (GARGIULO et al., 2012). Sie werden häufig in Kombination mit Ketamin verwendet, da eine alleinige Applikation von Ketamin als Anästhetikum keine ausreichende tiefe Anästhesie und keine Muskelrelaxation herbeiführt und die Reflextätigkeit teilweise erhalten bleibt (SLINGSBY, 2008). Benzodiazepine besitzen Nebenwirkungen wie kardiovaskuläre oder respiratorische Effekte (GARGIULO et al., 2012)

5.2.5. Acepromazin

Der Wirkstoff Acepromazin gehört zu der Gruppe der Phenothiazine und ist ein hochwirksames Sedativum (GARGIULO et al., 2012). Auch Acepromazin gehört nicht zu der Klasse der Injektionsanästhetika, wird jedoch an dieser Stelle genannt, da es häufig in Kombination mit Injektionsanästhetika verwendet wird. Bei Mäusen wird es häufig in Verbindung mit Ketamin und Xylazin verwendet, da es die Anästhesie verlängert und verstärkt (ARRAS et al., 2001). Acepromazin besitzt keinen analgetischen Effekt, weshalb es nicht allein bei schmerzhaften Eingriffen verwendet werden darf (GARGIULO et al., 2012). Es besitzt nur minimale Nebenwirkungen (GARGIULO et al., 2012).

5.2.6. Urethan

Der Wirkstoff Urethan gehört zu der Stoffgruppe der Carbamate und stellt ein, aufgrund seiner Karzinogenität nur in tierexperimentellen Versuchen verwendetes, langwirksames Anästhetikum dar (HARA & HARRIS, 2002). Es kann

über verschiedene parenterale Applikationswege verabreicht werden, bewirkt ein langanhaltendes, gleichbleibendes Anästhesielevel und hat nur minimale Effekte auf das autonome und kardiovaskuläre System (SOMA, 1983; MAGGI & MELI, 1986). Ihm wird eine für chirurgische und andere schmerzhaft Eingriffe ausreichende analgetische Potenz zugeschrieben (FIELD et al., 1993). Zu den Nebenwirkungen, die in Verbindung mit der Applikation von Urethan stehen, zählen toxische Effekte auf unterschiedliche Organsysteme (FIELD et al., 1993). Da Urethan jedoch sowohl mutagene als auch kanzerogene Eigenschaften besitzt, wird durch die GV-SOLAS stark von der Verwendung Urethans abgeraten (BECKER et al., 2016). Urethan wird bei der Verwendung an Mäusen und Ratten stark kanzerogene Eigenschaften zugeschrieben. Für den Menschen wird Urethan als potenziell karzinogen kategorisiert (BECKER et al., 2016). Daher wird die Anwendung dieses Wirkstoffes nicht mehr empfohlen und darf nur, nach eingehender Prüfung und insofern keine Alternativen vorliegen, für *non-recovery* Experimente mit langer Anästhesiedauer angewendet werden (BECKER et al., 2016). *Non-recovery* Experimente stellen Versuche dar, bei denen keine Wiederherstellung der Lebensfunktion erfolgt oder die Tiere nach der Operation nicht das Bewusstsein wiedererlangen (BECKER et al., 2016).

5.2.7. Tribromethanol

Der Wirkstoff Tribromethanol ist eine chemische Verbindung aus der Gruppe der Alkohole. Es stellt ein häufig bei Mäusen verwendetes Injektionsanästhetikum dar und führt zu einer kurzanhaltenden Anästhesie (GARGIULO et al., 2012). Es ist einfach und kostengünstig herzustellen und wird intraperitoneal verabreicht, weshalb keine speziellen Gerätschaften für die Anästhesie benötigt werden (MEYER & FISH, 2005). Zu den Nebenwirkungen zählen eine kardiopulmonale Depression und Hyperglykämie (GARGIULO et al., 2012). Des Weiteren kann es zu peritonealen Entzündungen und Adhäsionen, Nekrosen der Bauchmuskulatur und plötzlichem Tod nach einfacher oder wiederholter Injektion des Wirkstoffs kommen (NORRIS & TURNER, 1983; ZELLER et al., 1998; BUETOW et al., 1999; REID et al., 1999; LIEGGI et al., 2005). Laut einer Stellungnahme der GV-SOLAS aus dem Jahr 2007 wird der Einsatz von Tribromethanol bei Labormäusen und -ratten nicht mehr empfohlen, da modernere und vorteilhaftere Anästhesiemethoden zur

Verfügung stehen (ARRAS, 2007).

5.2.8. Chloralhydrat

Chloralhydrat ist ein in Tierexperimenten weit verbreitetes Anästhetikum (UEMATSU et al., 2009). Es führt über eine Depression des Großhirns zu einem Verlust der Erregbarkeit und induziert eine Hypnose, welche einige Stunden anhält (ZAHNER & ARRAS, 2016). Ihm werden keine ausreichenden analgetische Eigenschaften für schmerzhaft oder chirurgische Eingriffe zugeschrieben, weshalb von der GV-SOLAS (Gesellschaft für Versuchstierkunde / *Society of Laboratory Animal Science*) empfohlen wird, dass bei chirurgischen oder schmerzhaften Eingriffen ein Analgetikum verabreicht werden soll (ZAHNER & ARRAS, 2016). Chloralhydrat kann intravenös oder intraperitoneal verabreicht werden, wobei eine intraperitoneale Applikation zu lokalen Gewebereaktionen wie Serositis führen kann (ZAHNER & ARRAS, 2016). Das Ausmaß der Reaktion ist hierbei abhängig von der Konzentration der Lösung (ZAHNER & ARRAS, 2016). Des Weiteren kann es in anästhetischer Dosierung zu kardiovaskulärer Depression mit dosisabhängiger Verminderung des Blutdrucks und Herzzeitvolumens kommen (ZAHNER & ARRAS, 2016). Auch eine Depression des Atemzentrums mit verminderten Minutenvolumen kann bei anästhetischer Dosierung hervorgerufen werden (ZAHNER & ARRAS, 2016).

6. Formen der systematischen Übersichtsarbeiten

6.1. Systematisches Review

Das Ziel eines systematischen *Reviews* ist es, einen umfassenden und möglichst objektiven Überblick über alle publizierten Daten hinsichtlich einer präzisen Forschungsfrage zu gewährleisten (EGGER & DAVEY SMITH, 2001; KHAN et al., 2003; TRICCO et al., 2011; RITSKES-HOITINGA & VAN LUIJK, 2019). Damit stellen systematische *Reviews* seit vielen Jahren ein wichtiges Mittel dar, um evidenzbasierte Entscheidungen im Gesundheitswesen und der Politik zu unterstützen (DE VRIES, 2015). Sie sind als Goldstandard angesehen, um alle publizierten Daten hinsichtlich einer definierten Forschungsfrage aufzufinden, zusammenzufassen und quantitativ darzustellen (LIBERATI et al., 2009;

AROMATARIS & PEARSON, 2014). Damit fassen sie zum Beispiel Ergebnisse aus präklinischen Studien zusammen, bevor klinische Experimente begonnen werden (RITSKES-HOITINGA & VAN LUIJK, 2019). Der Ablauf und die Durchführung eines systematischen *Reviews* müssen im Voraus präzise und detailliert geplant werden, replizierbar sein und das *Review* dann nach den im Vorhinein definierten Kriterien und Strategien durchgeführt werden (MUNN et al., 2018a). Sie folgen einem strukturierten Prozess, um sicherzustellen, dass die Ergebnisse frei von Fehlern sind. Daher können systematische *Reviews* als Grundsteine der evidenzbasierten Gesundheitsvorsorge gesehen werden (PEARSON, 2004; INSTITUTE OF MEDICINE COMMITTEE ON STANDARDS FOR DEVELOPING TRUSTWORTHY CLINICAL PRACTICE, 2011; PEARSON et al., 2012; MUNN et al., 2014). Systematische *Reviews* sind seit den 1970er und 1980er Jahren wichtiger Bestandteil der Forschung (CHALMERS et al., 2002; BASTIAN et al., 2010). Sie haben seitdem, besonders in den letzten Jahren, stark an Popularität zugenommen (BASTIAN et al., 2010). Als Standard sind systematische *Reviews* bereits seit langem etabliert, um Daten über die Effektivität von Interventionen aus der klinischen Forschung zusammenzufassen und zu validieren und um eine valide Grundlage zum Treffen von Entscheidungen hinsichtlich Behandlungen und Therapien zu bieten (DE VRIES, 2015). Aber auch für tierexperimentelle Studien können systematische *Reviews* eine sehr gute und nützliche Möglichkeit darstellen, um Informationen und Wissen zu bündeln und bereitzustellen (DE VRIES, 2015). Hierbei könnten systematische *Reviews* für eine verbesserte Translation von Daten aus Tierversuchen auf den Menschen von Nutzen sein (HOOIJMANS & RITSKES-HOITINGA, 2013). Weiterhin könnte durch die Beurteilung des *Risk of Bias* (deutsch: Verzerrungspotenzial) der einzelnen Studien Rückschlüsse auf deren Qualität gezogen (KILKENNY et al., 2009; HOOIJMANS et al., 2014; VAN LUIJK et al., 2014). Grundlegende Unterschiede bezüglich des Studiendesigns und den darauf folgenden klinischen Studien (*Trials*) können identifiziert werden (HOOIJMANS et al., 2012). Systematische *Reviews* werden aufgrund der unterschiedlichsten Fragestellungen durchgeführt (MUNN et al., 2018b). Sie sind durch mehrere Charakteristika klar definiert. Hierbei sind vor allem die eindeutige Formulierung der Forschungsfrage und Ziele des *Reviews*, eine umfassende und systematische Suche aller relevanten Studien anhand von prädefinierten

Inklusions- und Exklusionskriterien, die detaillierte Beschreibung exkludierter Studien aufgrund von Qualitätsmängeln und die Analyse der Daten aller inkludierten Studien besonders wichtig. Des Weiteren ist eine transparente Präsentation der erhobenen Ergebnisse und die Beschreibung aller verwendeten Methoden unabdingbar (AROMATARIS & PEARSON, 2014). Da systematische *Reviews* Daten über alle vorliegenden Forschungsergebnisse einer spezifischen Forschungsfrage liefern, wird der Umfang der Erkenntnisse eines Feldes sowie bereits durchgeführte Studien dargestellt. Dadurch kann eine doppelte Durchführung eines Versuchs verhindert werden, womit systematische *Reviews* auch einen Beitrag leisten können, die Zahl von Tierversuchen im Sinne des 3R-Prinzips zu reduzieren (RITSKES-HOITINGA & VAN LUIJK, 2019). Auch aus finanziellen Aspekten stellen systematische *Reviews* eine nicht zu unterschätzende Möglichkeit dar, da keine finanziellen Mittel für Tierversuche investiert werden müssen, wenn bereits Daten zur jeweiligen Forschungsfrage vorliegen (SENA et al., 2010).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass systematische *Reviews* ein wichtiges Mittel darstellen, um evidenzbasierte Entscheidungen im Gesundheitswesen zu unterstützen, indem Daten systematisch und transparent gesucht, identifiziert, analysiert und dargestellt werden (DE VRIES, 2015).

6.2. Systematisches *Scoping-Review*

Das systematische *Scoping-Review* stellt eine abgewandelte Version des systematischen *Reviews* dar. Es wird aufgrund einer unterschiedlichen Fragestellung durchgeführt und ähnelt dem systematischen Review, da es auch nach einem strukturierten, replizierbaren und im Vorhinein definierten Prozess durchgeführt wird. Unterschiede bestehen jedoch darin, dass ihm andere Fragestellungen und Ansätze sowie einige methodische Unterschiede zugrunde liegen (ARKSEY & O'MALLEY, 2005; LEVAC et al., 2010; COLQUHOUN et al., 2014; PETERS et al., 2015). Im Gegensatz zum systematischen *Review*, welches darauf abzielt, eine oder mehrere spezifische Fragen anhand von im Vorhinein im Studienprotokoll definierten Abgrenzungskriterien zu beantworten sowie jede Veröffentlichung im Kontext der Forschungsfrage zu finden, verfolgt das

systematische *Scoping-Review* einen leicht abgewandelten Ansatz. Trotz einer ebenso strukturierten Methodik liegt der Fokus darauf, eine weniger spezifische Forschungsfrage zu beantworten, wobei auch ein Überblick über die vorhandene Literatur bereitgestellt werden soll. Hierbei wird jedoch nicht der Anspruch erhoben, jede Veröffentlichung miteinzubeziehen (LEENAARS et al., 2021a). Ziel ist es, einen Überblick zu verschaffen. Das systematische *Scoping-Review* kann dazu genutzt werden, Literatur aus verschiedenen Disziplinen zu vereinen, da nicht ausschließlich (wie auf das systematische *Review* zutreffend) Fragen bezüglich der Effektivität von oder der Erfahrungen mit spezifischen Interventionen beantwortet werden müssen (PETERS et al., 2015). Ansätze, um systematische *Scoping-Reviews* durchzuführen, können hierbei das Erstellen eines Überblicks über die aktuell verfügbare Literatur, die Identifikation von Lücken im Wissen bezüglich eines Forschungsfeldes (FERLIE, 2010) oder das Darstellen von Schlüsselkonzepten sein (CRONIN DE CHAVEZ et al., 2005). Zusätzlich sollen systematische *Scoping-Reviews* erfassen, welche quantitativen oder qualitativen Daten bezüglich eines spezifischen Themas verfügbar sind und diese systematisch darstellen. Im Gegensatz zum systematischen *Review* muss hier nicht zwingend eine ausschließlich hohe Qualität von Daten und Nachweisen vorliegen (PETERS et al., 2015).

Vor diesem Hintergrund, sowie aufgrund der hohen Anzahl von inkludierten Studien wurde diese Studie als systematisches *Scoping-Review* durchgeführt.

6.3. Weitere Formen von *Reviews*

6.3.1. *Mapping-Review*

Mapping-Reviews stellen eine gute Möglichkeit dar, Ergebnisse einer umfassenden Suche zusammenzutragen und übersichtlich darzustellen (MIAKELYE et al., 2016; SNILSTVEIT et al., 2016). Das Ziel eines *Mapping-Reviews* ist nicht die Beantwortung einer spezifischen Forschungsfrage, sondern das Aufzeigen von Wissenslücken und Bereichen, in denen bereits Forschung zu einem bestimmten Thema veröffentlicht wurde (LEENAARS et al., 2018). Zur Durchführung eines *Mapping-Reviews* wird eine umfangreiche Literatursuche durchgeführt, um alle veröffentlichten Studien bezüglich einer Forschungsfrage zu identifizieren. Es

werden jedoch nur wenig Daten extrahiert und eine kritische Analyse dieser Daten ist optional (LEENAARS et al., 2021b). *Mapping-Reviews* stellen damit eine gute Möglichkeit dar, einen Überblick über die durchgeführten und veröffentlichten Studien eines Forschungsthemas zu geben und können eine Grundlage für weitere Forschung oder *Reviews* bilden (GRANT & BOOTH, 2009).

6.3.2. Umbrella-Review

Seit Jahren nimmt die Anzahl von durchgeführten und publizierten systematischen *Reviews*, mit oder ohne Meta-Analyse, stetig zu (BASTIAN et al., 2010). Dadurch kann es für Forschende schnell überfordernd sein, mit der stetig wachsenden Menge an Informationen und Daten bezüglich einer Forschungsfrage umzugehen und nicht den Überblick zu verlieren. Hierfür wurden *Umbrella-Reviews* entwickelt. Sie stellen eine Form des *Reviews* dar, das sich mit bereits veröffentlichten systematischen *Reviews* oder Meta-Analysen beschäftigt (IOANNIDIS, 2009). Ergebnisse aus verschiedenen *Reviews*, die sich mit derselben Forschungsfrage beschäftigen, werden zusammengetragen und beurteilt. *Umbrella-Reviews* beschäftigen sich hauptsächlich mit einer Krankheit oder einem Problem, für welches mehrere potentielle Interventionen zur Verfügung stehen und vergleicht *Reviews*, die diese möglichen Interventionen untersuchen (GRANT & BOOTH, 2009). Sie stellen somit eine Möglichkeit dar, Erkenntnisse aus verschiedenen systematischen *Reviews* zusammen zu tragen, um eine spezifische Forschungsfrage zu beantworten (GRANT & BOOTH, 2009).

6.3.3. Literature-Review, Narratives-Review

Literature-Reviews oder *Narrative-Reviews* werden durchgeführt, um publizierte Studien bezüglich einer spezifischen Forschungsfrage zu identifizieren und Forschungsergebnisse zusammen zu tragen und darzustellen. Hierbei wird jedoch keine systematische Suche durchgeführt und es werden im Vorhinein keine Ein- und Ausschluss-Kriterien festgelegt. Dies kann dazu führen, dass die Ergebnisse des *Reviews* subjektiv sein können, da – willentlich oder unwillentlich – während der Suche, Studien oder Teile des bestehenden Literaturkörpers vernachlässigt worden sein können (GRANT & BOOTH, 2009). Dies wäre nur durch eine systematische Suche auszuschließen.

III. ARBEITSHYPOTHESEN UND ZIELSETZUNG

Im Rahmen der DFG-Forschungsgruppe werden Parameter zur Belastungseinschätzung von Tiermodellen identifiziert und es sollen anhand dieser Parameter Bewertungssysteme entwickelt werden, um Tiermodelle und darin angewandte Methoden vergleichend darzustellen und hinsichtlich der Belastung für die Tiere einzuschätzen und weiterzuentwickeln. Die Ergebnisse der Projekte der DFG-Forschungsgruppe sollen genutzt werden, um Empfehlungen zu erstellen, welche das Tierwohl steigern sollen. Hiermit soll letzten Endes die Implementierung der EU-Richtlinie 2010/63/EU⁵, in der die 3R-Prinzipien beschrieben sind, umgesetzt werden (Quelle: <https://gepris.dfg.de/gepris/projekt/321137804>). Bisher gibt es noch keine offiziellen Leitlinien für die spezifische perioperative analgetische Behandlung von kraniotomie-assoziierten Schmerzen bei Labormäusen und -ratten. Aufgrund der Tatsache, dass kraniotomie-assoziierte Schmerzen beim Menschen häufig nicht ausreichend therapiert werden, ist dies angesichts der häufigen Oligoanalgesie bei Labornagern und der seltenen Anwendung multimodaler Analgetika-Ansätze im Hinblick auf das jeweilige Analgesieschema besonders interessant.

Eine im Jahr 2009 von Stokes et al. durchgeführte, literatur-basierte Analyse ergab hinsichtlich der verwendeten analgetischen und anästhetischen Ansätze bei Labornagern, die chirurgischen Interventionen unterzogen wurden, dass die Tiere in nur ungefähr 25% der Studien perioperativ ein Schmerzmanagement erhielten (STOKES et al., 2009). Seit Veröffentlichung dieser Studie wurden durch verschiedene Autoren und Arbeitsgruppen sowohl die Relevanz einer adäquaten analgetischen Behandlung der Versuchstiere als auch die negativen Einflüsse von Oligoanalgesie auf das Tierwohl als auch auf die Studienqualität beschrieben (CARBONE & AUSTIN, 2016; JIRKOF, 2017; FLECKNELL, 2018; CHO et al., 2019; FOLEY et al., 2019; JIRKOF & POTSCSKA, 2021). Da unbehandelte oder nicht ausreichend therapierte Schmerzen über diverse pathophysiologische

⁵ Richtlinie 2010/63/EU des Europäischen Parlaments und des Rates vom 22. September 2010 zum Schutz der für wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tiere, ABl. L 170 vom 05.06.2019, S. 115

Mechanismen zu einer schlechteren Datenqualität und letztendlich zu einer Verfälschung der Ergebnisse führen können, sollte auch aus diesem Grund, zusätzlich zum Tierschutz-Aspekt, eine adäquate Behandlung von perioperativen Schmerzen unerlässlich sein. Es ist daher zu erwarten, dass diese Veröffentlichungen und Empfehlungen zu einer Verbesserung des perioperativen Schmerz-Managements bei Versuchstieren geführt haben. Aufgrund dessen soll ein systematisches *Scoping-Review* durchgeführt werden, um einen umfangreichen Überblick über die perioperative analgetische und anästhetische Behandlung von kraniotomie-assoziierten Schmerzen bei Labormäusen und -ratten zu erhalten. Weiterhin sollen der aktuelle Stand und Entwicklungen der perioperativen Schmerzbehandlung innerhalb des letzten Jahrzehnts, seit den Erhebungen von Stokes et al. (2009), identifiziert werden. Ziel dieser Arbeit soll sein, Informationen über die aktuelle Praxis zu erhalten und eine Grundlage für Empfehlungen multimodaler Schmerzbehandlungsansätze für die Kraniotomie an Labormäusen und -ratten zu schaffen.

Dadurch ergaben sich folgende Fragestellungen, die im Rahmen dieser Arbeit beantwortet werden sollen:

1. Wie häufig wurden Analgetika oder Lokalanästhetika angewendet und welche sind die am häufigsten verwendeten Wirkstoffe?
2. Wie häufig liegt ein multimodaler Ansatz des perioperativen Schmerzmanagements vor?
3. Welche Ansätze der Anästhesie wurden verwendet?
4. Sind Entwicklungen und Trends innerhalb der letzten Dekade erkennbar?

IV. MATERIAL UND METHODEN

1. Registrierung des Protokolls

Vor Beginn des Screening-Prozesses wurde das Studienprotokoll des systematischen *Scoping-Reviews* am 03.12.2020, um 10:13 Uhr auf der Website *Open Science Frame* (DOI 10.17605/OSF.IO/G5F6K, <https://osf.io/g5f6k>) veröffentlicht. Für das Studienprotokoll wurde die Vorlage von SYRCLE (*Systematic Review Centre for Laboratory Animal Experiments*) verwendet (DE VRIES, 2015). Das Studienprotokoll wurde von Maria Reiber erstellt und ist zusätzlich im Anhang X.2.1 zu finden. Das systematische *Scoping-Review* folgt den PRISMA (*Preferred Reporting Items für Systematic Reviews and Meta-Analyses*) Richtlinien. Die Checkliste mitsamt der Erweiterung für systematische *Reviews* ist im Anhang X.2.2 zu finden. Die Forschungsfrage war: *Was sind verbreitete Ansätze der anästhetischen und analgetischen Versorgung von Labormäusen und -ratten bei der experimentellen Kraniotomie?*

2. Datenquelle und systematische Suche

Die systematische Suche nach relevanten Publikationen wurde entsprechend den PRISMA-Richtlinien durchgeführt. Für die Suche auf der PubMed-Website wurde von Maria Reiber ein umfangreicher Suchfaden konstruiert und genutzt, um relevante Publikationen aufzufinden. Der Suchfaden bestand aus zwei Hauptbestandteilen, der zu untersuchenden Population, Mäuse und Ratten, und dem zu untersuchenden chirurgischen Eingriff, der Kraniotomie. Es wurden Pluralformen, alternative Schreibweisen und Synonyme der relevanten Begriffe in den Suchfaden aufgenommen. Jedes Element wurde mit dem Booleschen Operator „OR“ kombiniert. Die Elemente Population und chirurgischer Eingriff wurden mit „AND“ verbunden. Der finale Suchfaden ist im Anhang X.1. zu finden.

Die finale Suche auf PubMed wurde am 19.10.2020 von Maria Reiber durchgeführt. Es wurden keine Einschränkungen der Suche bezüglich Veröffentlichungsdatum oder Veröffentlichungssprache festgelegt. Als Datenquelle diente die Onlinedatenbank MEDLINE via PubMed. Alle Publikationen

wurden am 19.10.2020 von Maria Reiber in das Literaturverwaltungsprogramm Endnote (Endnote TM X9.3.3) eingespeist. Das *Review* fokussierte sich auf die Veröffentlichungsjahre 2009 und 2019, wobei 2019 ausgewählt wurde, da es das letzte abgeschlossene Jahr vor Durchführung der systematischen Suche darstellte. Da die Entwicklungen und Veränderungen über eine Dekade dargestellt werden sollten, wurde als zweites relevantes Jahr das Jahr 2009 ausgewählt. Nachdem alle relevanten Publikationen aus den Jahren 2009 und 2019 identifiziert waren, wurden diese auf die Onlineplattform Rayyan geladen. Rayyan ist eine kostenlose Online-Software, die die Durchführung von systematischen *Reviews* erleichtern und effizienter machen soll (OUZZANI et al., 2016).

3. Studienauswahl

Die Inklusions- und Exklusionskriterien wurden vor der Veröffentlichung des Studienprotokolls von den Autoren festgelegt. Publikationen, die in das *Review* miteinbezogen werden, mussten folgende Kriterien erfüllen: (1) die Publikation ist in englischer Sprache veröffentlicht worden, (2) die zu untersuchende Population waren Mäuse (*Mus musculus*) oder Ratten (*Rattus norvegicus*), (3) eine Kraniotomie wurde durchgeführt, (4) es handelte sich um Primärdaten aus *In-vivo*-Studien und die Studie wurde (5) in den Jahren 2009 oder 2019 veröffentlicht. Die Inklusions- und Exklusionskriterien sind in Tabelle 1 und im Studienprotokoll im Anhang X.2.1 zu finden.

Tabelle 1. Im Studienprotokoll definierte Exklusions-Kriterien.

Priorisierte Exklusions-Kriterien für die Screening Phasen
<u>Titel-Abstract-Screening</u> Nicht auf Englisch veröffentlicht Keine Mäuse und / oder Ratten verwendet Keine Kraniotomie
<u>Volltext-Screening</u> Nicht auf Englisch veröffentlicht Keine Mäuse und / oder Ratten verwendet Keine Kraniotomie Keine originalen, <i>In-vivo</i> Daten

Der Screening-Prozess wurde jeweils von zwei voneinander unabhängigen Personen durchgeführt (Hannah King, Maria Reiber, Katarina Schönhoff, Katharina Aulehner, Lara von Schumann, Nina Miljankovich, Helen Stirling, Paulin Jirkof, Aylina Glasenapp oder Marion Bankstahl). Um am Screening teilnehmen zu dürfen, mussten alle teilnehmenden Personen den SYRCLE *e-learning*-Kurs für präklinische systematische *Reviews* sowie ein Probe-Screening von 50 vorab gescreenten Abstracts abschließen, wobei 95% der Publikationen korrekt gescreent werden mussten.

Der Screening-Prozess wurde in zwei Phasen unterteilt: zuerst das Screening von Titel und Abstracts der inkludierten Publikationen, darauffolgend die Volltexte. Die Publikationen wurden daraufhin geprüft, ob die zuvor festgelegten Einschlusskriterien erfüllt wurden. Aufkommende Konflikte wurden zwischen den zwei teilnehmenden Personen besprochen und ggf. durch eine dritte Person überprüft. An der ersten Phase, dem Titel- und Abstract-Screening nahmen sieben Personen teil. Hierbei screente Hannah King alle inkludierten Publikationen und die Arbeit für den zweiten Reviewer wurde auf insgesamt sechs Personen (Katharina Aulehner, Maria Reiber, Marion Bankstahl, Aylina Glasenapp, Helen Stirling., Paulin Jirkof) aufgeteilt. Während des Titel- und Abstract-Screenings wurden Publikationen inkludiert, welche in Englisch veröffentlicht wurden und Kraniotomien oder jegliche Form eines chirurgischen Eingriffs beschrieben, der eine Kraniotomie bei Mäusen und/ oder Ratten vermuten ließen. Traten Zweifel auf, ob tatsächlich alle Einschlusskriterien erfüllt wurden, war die jeweilige Studie zu inkludieren, um nicht fälschlicherweise eine relevante Studie zu exkludieren. Alle Publikationen wurden von zwei Personen beurteilt und auftretende Konflikte wurden zwischen den Reviewern besprochen. Der Rat einer dritten Person war nicht nötig. Nach dem Durchlaufen der ersten Phase und dem Besprechen der Konflikte wurden das Volltext-Screening durchgeführt.

Um dieses Volltext-Screening durchführen zu können, mussten zuvor für jede inkludierte Publikation die Volltexte gesucht werden. Diese Suche fand auf verschiedenen Datenbanken statt. Genutzt wurden hierbei Endnote ($k=1427$), der Onlinekatalog der Universitätsbibliothek München und der Bayerischen

Staatsbibliothek ($k= 1236$), der Fernleihe-Service der Universitätsbibliothek der Ludwig-Maximilians-Universität München ($k= 158$) und Researchgate.net ($k= 93$). Die Dateien zum Volltext-Screening wurden im Internet gesucht, auf Rayyan geladen und mit der jeweiligen Publikation verbunden. Für insgesamt 13 Publikationen konnte keine Volltext-Datei in den verwendeten Datenbanken gefunden werden. Daraufhin wurden diese 13 Publikationen vom Volltext-Screening ausgeschlossen und somit aus dem *Review* exkludiert.

An der zweiten Phase des Screenings nahmen neun Personen teil und es wurden insgesamt 2912 Publikationen gescreent. Hierbei screente Hannah King alle inkludierten Publikationen und die Arbeit für den zweiten Reviewer wurde auf insgesamt acht Personen (Nina Miljanovic, Helen Stirling, Katharina Aulehner, Paulin Jirkof, Marion Bankstahl, Ayлина Glasenapp, Lara von Schumann, Katharina Schönhoff) aufteilt. Hierbei wurden primäre *In-vivo*-Publikationen, die auf Englisch veröffentlicht und die Durchführung einer Kraniotomie bei Mäusen und/ oder Ratten beschrieben, inkludiert. Auftretende Konflikte wurden zwischen den Reviewern besprochen, der Rat einer dritten Person war nicht nötig.

Während des Titel- und Abstract-Screenings wurden 1268 Studien exkludiert. Gründe für die Exklusion waren hierbei: keine Durchführung einer Kraniotomie ($k= 1013$), keine Verwendung von Mäusen oder Ratten ($k= 163$) und Publikation nicht in englischer Sprache ($k= 92$). Im Laufe des Volltext-Screenings wurden insgesamt 678 Studien exkludiert. Die Gründe der Exklusion waren hierbei: keine Durchführung einer Kraniotomie ($k= 413$), keine originalen, *In-vivo* Daten ($k= 241$), keine Verwendung von Mäusen oder Ratten ($k=17$), falsches Publikationsdatum ($k= 3$), Publikation nicht in englischer Sprache ($k= 2$). Alle Publikationen, die beide Phasen durchlaufen haben, wurden in die Extraktion der Daten miteinbezogen. Insgesamt wurden 2235 Publikationen zur Extraktion der Daten zugelassen.

Eine Übersicht über den Ablauf des Such- und Screening-Prozesses ist in Abbildung 1 zu finden.



Abbildung 1. Study Flow Chart Fließdiagramm zum Prozess der Studiauswahl

4. Extraktion der Daten

Die Extraktion der Daten wurde ebenso in zwei Phasen aufgeteilt. Insgesamt wurden 2235 Studien zur Extraktion der Daten zugelassen. Mit Hilfe von Heidrun Potschka und Cathalijn Leenaars wurden zwei Extraktionstabellen erstellt. Eine Extraktionstabelle war darauf ausgelegt, detaillierte Informationen aus einer randomisierten Subgruppe von 200 Studien zu erfassen. Die zweite Tabelle war auf die Erfassung weniger detaillierter Parameter, dafür aber auf den vollständigen Datensatz von 2235 Studien, ausgelegt. Beide Tabellen mit den gesamten extrahierten Daten dieser Arbeit werden im Anhang (*Supplemental data*) der Veröffentlichung bereitgestellt.

Zuerst wurden detaillierte Parameter einer randomisierten Subgruppe aus 200

von 2235 Publikationen extrahiert. Zur Auswahl der Teilmenge von 200 Publikationen wurden alle Publikationen zuerst nach Jahr der Veröffentlichung und dann alphabetisch (Nachname des ersten Autors) sortiert, bevor sie in Excel importiert wurden. Das Randomisierungs-Werkzeug *randomizer.org* wurde verwendet, um zwei Sequenzen von Nummern zu generieren, die der Anzahl der Publikationen des jeweiligen Veröffentlichungsjahr entsprachen. Die ersten 100 Nummern dieser beiden Sequenzen bestimmten, welche Publikationen in die Subgruppe gehörten. Die zu extrahierenden Parameter wurden im Vorhinein im Studienprotokoll definiert. Während der Probe-Datenextraktion wurden diese Parameter adaptiert und zusätzliche Parameter hinzugefügt. Hierbei ließen sich die zu extrahierenden Parameter in fünf Gruppen einteilen. Von Interesse waren die Studien-Identität, allgemeine Studiendesign-Charakteristika, Tier-Modell-Charakteristika, Charakteristika des chirurgischen Eingriffs und Charakteristika zur Sicherung der Studienqualität und Ergebnismessung. Eine Übersicht über alle zu extrahierenden Parameter ist in Tabelle 2 zu finden.

Tabelle 2. Zu extrahierende Charakteristika für die Teilmenge von 200 Studien.

Studien-ID	Studien-ID, Bezeichnung des pdf-Dokuments, Erstautor, Titel, Veröffentlichungsjahr, Fachzeitschrift, Ausgabe, Seitenzahlen, Ursprungsland
Studiendesign-Charakteristika	Anzahl der Tiere pro Gruppe (Minimal- and Maximalanzahl der Tiere pro Gruppe), Gesamtzahl der verwendeten Tiere, Forschungsfeld
Tier-Modell-Charakteristika	Spezies, Geschlecht, Züchter, Linie, Alter bei Operation, Gewicht bei Operation, Haltungsbedingungen, Haltungstemperatur, Luftfeuchtigkeit, Käfig-Typ, Bereicherung der Umgebung, Lichtrhythmus, Handling
Charakteristika des chirurgischen Eingriffs	Dauer der Operation, überlebten die Tiere die Operation, wie lange lebten die Tiere nach der Operation ungefähr, Mortalität während der Operation, Schicksal der verwendeten Tiere, Art des chirurgischen Eingriffs, Ort der Implantation, Größe des beeinträchtigten Gebietes, Größe der

	<p>Öffnung des Schädels, verwendetes Modell, verwendete Anästhesie-Methode, Wirkstoffname(n) der verwendeten Anästhetika, Applikationsroute, Dosierung (mg/kg KGW) oder Konzentration (Vol. %), Häufigkeit der Verabreichung, Administrationsintervall, wurde ein Lokalanästhetikum verabreicht, Wirkstoffname(n), Dosierung (mg/kg KGW), Injektionsvolumen (ml/Tier), Applikationsroute, Zeitpunkt der ersten Verabreichung, Häufigkeit der Verabreichung, Administrationsintervall, pharmazeutische Formulierung, wurde ein analgetischer antipyretischer Wirkstoff verabreicht, Wirkstoffname(n), Dosierung (mg/kg KGW), Applikationsroute, Zeitpunkt der ersten Verabreichung, Häufigkeit der Verabreichung, Administrationsintervall, pharmazeutische Formulierung, wurde ein Opioid verabreicht, Wirkstoffname(n), Dosierung (mg/kg KGW), Applikationsroute, Zeitpunkt der ersten Verabreichung, Häufigkeit der Verabreichung, Administrationsintervall, pharmazeutische Formulierung, wurden andere Analgetika verwendet, wenn ja Wirkstoffname, multimodale Ansätze (Gesamtzahl der verwendeten Wirkstoffgruppen (Analgetika und Lokalanästhetika)), andere Wirkstoffe (außer Analgetika und Lokalanästhetika) verwendet, Antibiotika verabreicht, Wirkstoffname, Applikationsroute, <i>Monitoring</i> während der Operation, perioperative Pflege, nicht-pharmakologische Maßnahme zum Schmerz-Management, postoperative Maßnahmen zum <i>Refinement</i></p>
<p>Outcome measures</p>	<p>Beurteilung der Effektivität der postoperativen Schmerzbehandlung, verwendete Parameter zur Beurteilung der Effektivität der Schmerzbehandlung und Senkung von Stress, Verblindung,</p>

	Randomisierung, <i>Power Analyse</i>
--	--------------------------------------

Tabelle 2. Schwarz: Charakteristika, die im Studienprotokoll definiert wurden. Grau: Charakteristika, die während der Erstellung der Extraktionstabelle hinzugefügt wurden.

Vor Beginn der Datenextraktion wurde die Test-Extraktion eines randomisierten Probedatensets von 20 Studien, jeweils zehn Publikationen aus dem Jahr 2009 und 2019, durchgeführt, um die Funktionalität der Tabelle zu überprüfen. Anpassungen und Optimierungen an der Tabelle wurden vorgenommen. Die Datenextraktion fand in alphabetischer Reihenfolge des Nachnamens des Erstautoren statt, wobei nach jeder Publikation zwischen 2009 und 2019 gewechselt wurde. Daten bezüglich der relevanten Parameter wurden aus Texten und Abbildungen extrahiert. Wurden Informationen mittels Erwähnung einer anderen Publikation bereitgestellt, wurde diese erwähnte Publikation gesucht und die Daten extrahiert. Wurde hierbei jedoch auf eine weitere, dritte Publikation verwiesen, wurde diese Information als *not reported* (nicht angegeben) erfasst. Während der Extraktion der Daten fiel bei einer der Publikationen (ELMORSY et al., 2019) aus dem Jahr 2019 auf, dass keine Kraniotomie durchgeführt wurde, sondern nur eine subkutane Implantation von Elektroenzephalografie-Elektroden durchgeführt wurde. Da diese Publikation somit fälschlicherweise während des Volltext-Screenings inkludiert worden war, wurde sie im Nachhinein von der Datenextraktion exkludiert und eine zusätzliche Publikation aus dem Jahr 2019, Nummer 101 der randomisierten Sequenz, nachträglich inkludiert.

Der zweite Teil der Datenextraktion wurde auf eine kleinere Anzahl von Parametern beschränkt, welche jedoch aus allen inkludierten Publikationen (2235 Studien) extrahiert wurden. Eine Liste der extrahierten Parameter ist in Tabelle 3 zu finden. Dieser zweite Teil der Datenextraktion wurde nicht im Studienprotokoll beschrieben, da er erst nachträglich zu den ursprünglichen Plänen hinzugefügt wurde. Auch hier wurden die Daten aus Texten und Abbildungen extrahiert und in einer Exceltabelle gesammelt. Wie bereits weiter oben beschrieben, wurden Informationen, die mittels Erwähnung einer anderen Publikation bereitgestellt wurden, für ein Level nachverfolgt und extrahiert. Wurde hierbei jedoch auf eine weitere, dritte Publikation verwiesen, wurde diese Information als *not reported*

(nicht angegeben) erfasst.

Tabelle 3. zu extrahierende Charakteristika für alle inkludierten Studien.

Studien-ID	Erstautor, Titel, Veröffentlichungsjahr, Fachzeitschrift, Ausgabe, Seitenzahlen
Charakteristika des chirurgischen Eingriffs	Anästhesie-Schema, präoperativ verwendete Analgetika oder Lokalanästhetika, intraoperativ verwendete Analgetika oder Lokalanästhetika, postoperativ verwendete Analgetika oder Lokalanästhetika

Tabelle 3. ID= Identität.

5. Qualitätskontrolle

Die Qualitätskontrolle wurde von zwei unabhängigen Personen, Aylina Glasenapp und Lara von Schumann, durchgeführt. Aylina Glasenapp führte die Qualitätskontrolle für die Extraktionstabelle mit 200 extrahierten Studien durch. Im Studienprotokoll wurde definiert, dass 5% der extrahierten Daten stichprobenartig kontrolliert werden müssen. Dadurch ergaben sich zehn Publikationen der Subgruppe von 200 Studien zur Kontrolle durch Aylina Glasenapp. Diese zehn Publikationen wurden randomisiert ausgewählt, wobei mithilfe random.org eine randomisierte Sequenz von Nummern erstellt wurde, die die jeweiligen Publikationen identifizierten. Die Qualitätskontrolle der Extraktionstabelle mit 2235 extrahierten Publikationen wurde von Lara von Schumann durchgeführt. Auch hier wurden 5% der extrahierten Daten kontrolliert. Dadurch ergab sich die Zahl von 112 zu kontrollierenden Publikationen, welche ebenso randomisiert ausgewählt wurden.

6. Datensynthese und -analyse

Die Analyseeinheit dieses *Reviews* war die analgetische und anästhetische Behandlung pro Publikation. Beschrieb eine Publikation verschiedene analgetische oder anästhetische Prozeduren für verschiedene experimentelle Gruppen, wurden diese separiert in die Analyse miteinbezogen. Für diese Arbeit wurden die analgetischen antipyretischen Substanzen in analgetische antipyretische

Substanzen mit und ohne antientzündliche Effekte aufgeteilt. Im Folgenden werden analgetische antipyretische Substanzen mit antientzündlichem Effekt als nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs) und analgetische antipyretische Substanzen ohne antientzündlichen Effekt als antipyretische Analgetika bezeichnet.

Die extrahierten Daten wurden mittels Microsoft Excel® und Word® tabellarisch dargestellt und dazu genutzt, einen deskriptiven Überblick zu vermitteln. Die Daten wurden mittels des Pivot-Tools von Microsoft Excel® quantitativ ausgewertet und grafisch dargestellt. Die Abbildungen wurden unter Verwendung von Microsoft Excel® und PowerPoint® erstellt.

Unterschiede zwischen den Jahren wurden mittels des exakten Tests nach Fisher und des *Chi-Square*-Tests untersucht. Eine Power Analyse wurde nicht durchgeführt. Die statistischen Tests wurden zweiseitig durchgeführt und ein Konfidenzintervall von 95% festgelegt. Zur statistischen Analyse der Daten wurde die Software GraphPad PRISM (GraphPad Software 5.04) genutzt. Vollumfängliche Informationen zu den Berechnungen werden im Anhang X.3 bereitgestellt.

Heidrun Potschka war *Supervisorin* bei allen durchgeführten Schritten und hat das Studienkonzept entworfen.

V. ERGEBNISSE

1. Identifikation relevanter Studien

Mithilfe einer systematischen Suche in der Datenbank Pubmed wurden 65507 Studien identifiziert. Nach dem Entfernen aller Studien, die nicht in den Jahren 2009 und 2019 veröffentlicht wurden ($k= 61314$), verblieben 4193 Studien zum Titel- und Abstract-Screening. Während des Titel- und Abstract-Screenings wurden 2925 Veröffentlichungen inkludiert und somit für das Volltext-Screening identifiziert. Nach Abschließen des Volltext-Screenings verblieben 2235 relevante Veröffentlichungen für die Extraktion der Daten. Dabei stammten 911 Veröffentlichungen aus dem Jahr 2009 und 1323 Veröffentlichungen aus 2019. Aus der Gesamtheit der inkludierten Studien wurden Schlüsselparameter extrahiert. Für eine randomisierte Subgruppe von 200 Studien wurde eine detaillierte Datenextraktion durchgeführt. Eine Liste aller inkludierten Veröffentlichungen und extrahierter Parameter ist im Anhang (*Supplemental data*) der Veröffentlichung zu finden.

2. Charakteristika aller inkludierten Studien

2.1. Generelle Studiencharakteristika

Von den für diese Arbeit relevanten Studien wurden 911 Studien 2009 veröffentlicht. Im Jahr 2019 wurden 1324 Studien veröffentlicht. Beschrieben die Veröffentlichungen, dass verschiedene experimentelle Gruppen gebildet wurden, in denen beispielsweise unterschiedliche chirurgische Eingriffe oder ein unterschiedliches analgetisches oder anästhetisches Management durchgeführt wurden, so sind diese Gruppen separat in die Analyse miteinbezogen worden.

2.2. Analgesie 2009 und 2019

Die Applikation von Analgetika oder Lokalanästhetika wurde in 111 von 911 Studien aus dem Jahr 2009 und 335 von 1333 Studien aus dem Jahr 2019 beschrieben (Abbildung 2, A, B). Die perioperative Applikation von Analgetika oder Lokalanästhetika hat im Vergleich von 2009 zu 2019 zugenommen ($\chi^2 (1) = 56,15$;

$p < ,0001$). Nichtsdestotrotz wurde in 800 Studien aus dem Jahr 2009 (87,8%) und 998 Studien aus dem Jahr 2019 (74,8%) kein perioperatives Schmerzmanagement beschrieben.

In diesem Abschnitt beziehe ich mich auf 911 Studien aus dem Jahr 2009 und 1333 Studien aus dem Jahr 2019, da im Jahr 2019 in sieben Studien verschiedene experimentelle Gruppen gebildet wurden, in denen die Tiere unterschiedlichen Schemata einer perioperativen Schmerzbehandlung unterzogen wurden.

Wie bereits weiter oben beschrieben, wurden für diese Arbeit die analgetischen, antipyretischen Substanzen in analgetische, antipyretische Substanzen mit und ohne antientzündliche Effekte aufgeteilt. Im Folgenden werden analgetische antipyretische Substanzen mit antientzündlichem Effekt als nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs) und analgetische antipyretische Substanzen ohne antientzündlichen Effekt als antipyretische Analgetika bezeichnet.

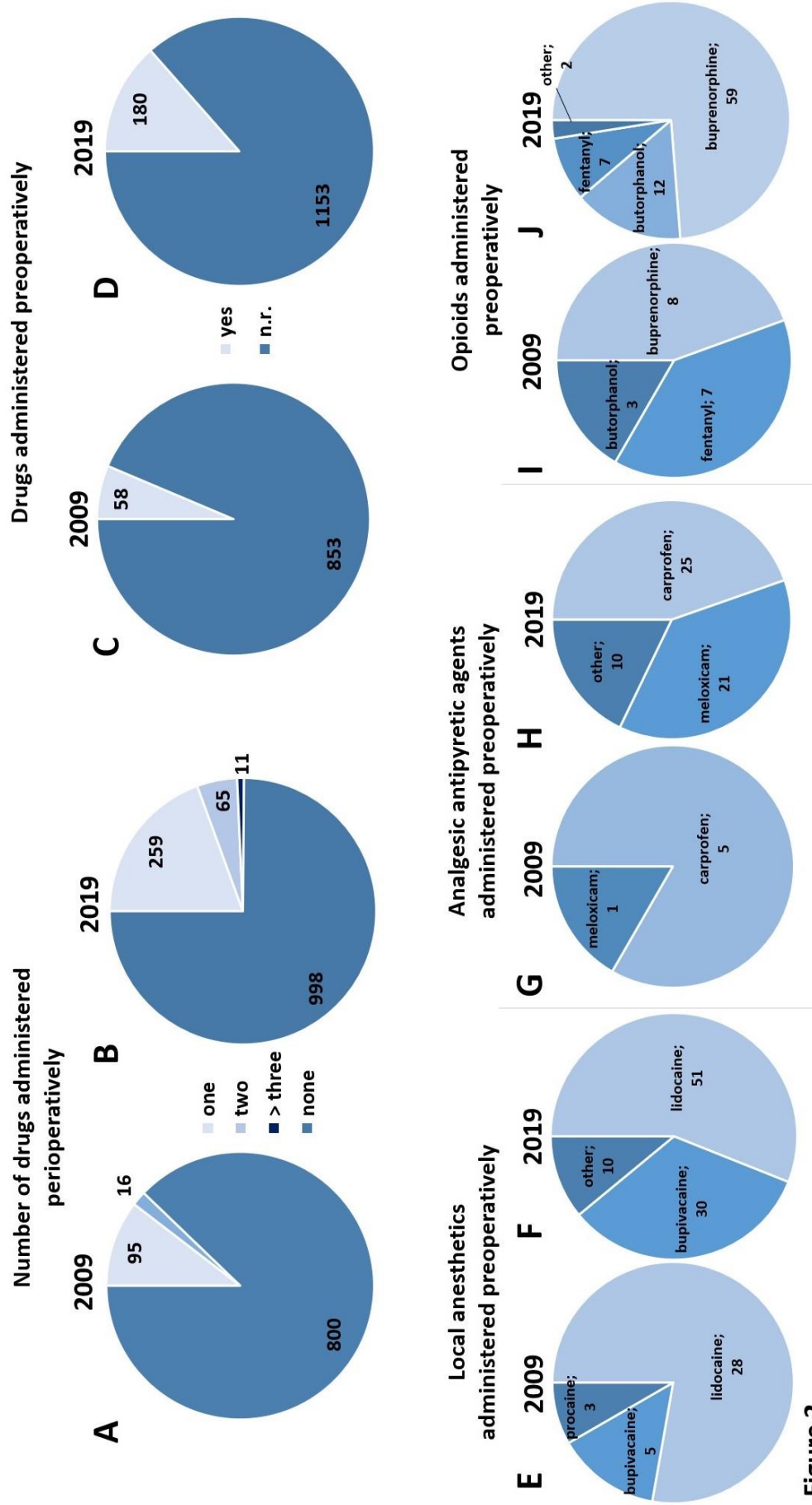


Figure 2.

Abbildung 2. Übersicht über die perioperativ und präoperativ verwendeten

Analgetika und Lokalanästhetika (k= 2244 Studien) A, B. Anzahl der perioperativ verabreichten Wirkstoffe (Analgetika und Lokalanästhetika) in den Jahren 2009 (A) und 2019 (B). **C, D.** Präoperativ verabreichte Wirkstoffe (Analgetika und Lokalanästhetika) im Jahr 2009 (C) und 2019 (D). **E, F.** Präoperativ verabreichte Lokalanästhetika im Jahr 2009 (E) und 2019 (F). **Other (Andere)=** Wirkstoffe, die in bis zu vier Studien verwendet wurden. **G, H.** Präoperativ verabreichte antipyretische analgetische Wirkstoffe in 2009 (G) und 2019 (H). **Other (Andere)=** Wirkstoffe, die in bis zu sieben Studien verwendet wurden. **I, J.** Präoperativ verabreichte Opiode in 2009 (I) und 2019 (J). **Other (Andere)=** Wirkstoffe, die in bis zu zwei Studien verwendet wurden. Der Begriff „präoperativ“ wurde definiert als jener Zeitraum vor dem ersten Hautschnitt. **N.r.= not reported;** der verwendete Wirkstoff wurde nicht genannt.

Im Jahr 2009 berichteten 95 Studien, dass ein einzelner Wirkstoff zur Schmerzbehandlung eingesetzt wurde, während 16 Studien berichteten, zwei Wirkstoffe eingesetzt zu haben (Abbildung 2). Im Jahr 2019, berichteten 259 Studien vom Einsatz eines einzelnen Wirkstoffes, 65 Studien vom Einsatz zweier Substanzen und zehn Studien, dass drei Wirkstoffe appliziert wurden. Eine Studie aus dem Jahr 2019 berichtete vom Einsatz vier unterschiedlicher Wirkstoffe (Abbildung 2). Wurde ein Wirkstoff zweimalappliziert, z.B. prä- und postoperativ, wurde dieser Wirkstoff als eins gezählt. Eine Übersicht über alle verwendeten Analgetika und Lokalanästhetika ist Tabelle 4 zu entnehmen. Die Verwendung von mehr als einem Analgetikum oder Lokalanästhetikum (multimodale Analgesie) nahm von 2009 bis 2019 zu ($\chi^2 (1) = 56,15; p < ,0001$).

Zwei von 911 Studien im Jahr 2009 berichteten, dass ein Analgetikum oder Lokalanästhetikum verabreicht wurde, stellten jedoch keine Informationen darüber bereit, welcher Wirkstoff verwendet wurde. Im Jahr 2019 traf dies auf sieben von 1333 Studien zu.

Tabelle 4. In allen inkludierten Studien beschriebene Analgetika und Lokalanästhetika.

Wirkstoff	2009		2019	
	Präoperativ	Postoperativ	Präoperativ	Postoperativ
Bupivacain	5	4	16	5
Bupivacain, Carprofen	n.a.	n.a.	n.a.	1
Bupivacain, Ketoprofen	n.a.	n.a.	2	n.a.
Bupivacain, Meloxicam	n.a.	n.a.	2	1
Buprenorphin	8	15	33	64

Buprenorphin, Paracetamol	n.a.	n.a.	n.a.	1
Buprenorphin, Bupivacain	n.a.	n.a.	6	n.a.
Buprenorphin, Carprofen	n.a.	n.a.	5	4
Buprenorphin, Ketoprofen	n.a.	n.a.	1	n.a.
Buprenorphin, Meloxicam, Bupivacain	n.a.	n.a.	1	1
Butorphanol	3	2	12	1
Carprofen	4	10	14	30
Carprofen, Lidocain	1	n.a.	4	1
Diclofenac	n.a.	1	n.a.	n.a.
Fentanyl	6	n.a.	6	n.a.
Fentanyl, Buprenorphin	n.a.	n.a.	1	n.a.
Fentanyl, Lidocain	1	n.a.	n.a.	n.a.
Flunixin	n.a.	3	1	3
Flunixin, Meglumin	n.a.	2	n.a.	2
Ibuprofen	n.a.	3	n.a.	3
Ibuprofen, Paracetamol	n.a.	n.a.	n.a.	1
Ketoprofen	n.a.	6	4	22
Ketoprofen, Buprenorphin	n.a.	1	n.a.	n.a.
Lidocain	26	4	30	6
Lidocain, Bupivacain	n.a.	n.a.	2	n.a.
Lidocain, Buprenorphin	n.a.	1	9	1
Lidocain, Carprofen, Buprenorphin	n.a.	n.a.	n.a.	2
Lidocain, Marcain, Carprofen	n.a.	n.a.	1	n.a.
Lidocain, Meloxicam	n.a.	n.a.	2	2
Lignocain	n.a.	n.a.	n.a.	1
Marcain	n.a.	n.a.	1	n.a.
Marcain, Carprofen	n.a.	n.a.	1	n.a.
Meloxicam	1	2	11	23
Meloxicam, Paracetamol	n.a.	n.a.	n.a.	1
Meloxicam, Bupivacain, Lidocain	n.a.	n.a.	1	n.a.
Meloxicam, Buprenorphin	n.a.	n.a.	3	4

Meloxicam, Buprenorphin, Lidocain	n.a.	n.a.	1	n.a.
Metamizol	n.a.	1	1	4
n.a.	853	850	1153	1132
n.r.	n.a.	2	n.a.	7
Paracetamol	n.a.	2	n.a.	6
Paracetamol, Bupivacain	n.a.	1	n.a.	n.a.
Piritramid	n.a.	n.a.	2	n.a.
Prilocain	n.a.	n.a.	1	n.a.
Prilocain, Lidocain	n.a.	n.a.	1	n.a.
Procain	3	1	1	n.a.
Ropivacain	n.a.	n.a.	3	n.a.
Ropivacain, Lidocain	n.a.	n.a.	n.a.	1
Ropivacain, Metamizol	n.a.	n.a.	1	n.a.
Tramadol	n.a.	n.a.	n.a.	3

Tabelle 4. In allen inkludierten Studien beschriebene Analgetika und Lokalanästhetika in den Jahren 2009 (k= 911) und 2019 (k= 1333). Jeweils zwei Studien aus dem Jahr 2009 und 2019 beschrieben eine intraoperative Verabreichung von Analgetika oder Lokalanästhetika (2009: Bupivacain, Fentanyl; 2019: Buprenorphin, Meloxicam). N.r.= *not reported*, dieser Parameter wurde nicht beschrieben; n.a.= *not applicable*, dieser Wirkstoff wurde nicht beschrieben. Als präoperativ wurde der Zeitraum bis zum ersten Hautschnitt definiert. Als postoperativ wurde der Zeitraum ab dem Ende des chirurgischen Eingriffs mit primärem Hautverschluss definiert.

2.2.1. Applikation vor Beginn des chirurgischen Eingriffs

Im Vergleich von 2009 zu 2019 hat die Zahl von Studien, die die Applikation eines Analgetikums oder Lokalanästhetikums vor Beginn des chirurgischen Eingriffs beschrieben, zugenommen ($\chi^2 (1) = 21,38; p < ,0001$).

In den Studien aus beiden Jahren, die die Verabreichung eines einzelnen Wirkstoffs vor Beginn der Operation beschrieben, stellte Lidocain den am häufigsten genannten Wirkstoff dar (2009: 28/911 Studien; 2019: 51/1333 Studien), während Bupivacain am zweithäufigsten erwähnt wurde (2009: 5/911 Studien; 2019: 30/1333 Studien) (Abbildung 2, C, D). Der Vergleich der Datensätze zeigte, dass die präoperative Applikation von Lokalanästhetika von 2009 bis 2019 zugenommen hat ($\chi^2 (1) = 7,848; p = ,0051$).

Die am häufigsten beschriebenen NSAIDs, die vor Beginn der Operation

verabreicht wurden, stellten Carprofen (2009: 5/911 Studien; 2019: 25/1333 Studien) und Meloxicam (2009: 1/911 Studie; 2019: 25/1333 Studien) dar (Abbildung 2, G, H) dar. Die präoperative Applikation von NSAIDs hat von 2009 bis 2019 zugenommen ($\chi^2 (1) = 23,31; p < ,0001$). Eine der 1333 Studien aus dem Jahr 2019 beschrieb die Verwendung des antipyretischen Analgetikums Metamizol.

Der Einsatz von Opioiden vor Beginn des chirurgischen Eingriffes wurde ebenfalls beschrieben. Hierbei waren die am häufigsten erwähnten Wirkstoffe Buprenorphin (2009: 8/911 Studien; 2019: 59/1333 Studien), Fentanyl (2009: 7/911 Studien; 2019: 7/1333 Studien) und Butorphanol (2009: 3/911 Studien; 2019: 12/1333 Studien) (Abbildung 2, I, J). Die Analyse der Datensätze zeigte eine Zunahme der präoperativen Applikation von Opioiden im Vergleich von 2009 bis 2019 ($\chi^2 (1) = 17,53; p < ,0001$).

Ausführliche Informationen bezüglich aller präoperativ verabreichter Substanzen zum Schmerzmanagement sind in Tabelle 4 und im Anhang (*Supplemental data*) der Veröffentlichung bereitgestellt.

2.2.2. Applikation während des chirurgischen Eingriffs

Nur wenige Studien berichteten von der Applikation von Analgetika oder Lokalanästhetika während der Operation (Tabelle 4). Im Jahr 2009 beschrieb eine von 911 Studien die Applikation des Wirkstoffs Bupivacain und eine weitere Studie die Applikation von Fentanyl während der Operation. Im Jahr 2019 berichteten ebenfalls zwei von 1333 Studien während der Operation ein Analgetikum verabreicht zu haben. Appliziert wurde hier in einer Studie der Wirkstoff Buprenorphin und in einer weiteren Studie der Wirkstoff Meloxicam. Hierbei wurde lediglich die Applikation eines Analgetikums oder Lokalanästhetikums während des chirurgischen Eingriffs (Infusion oder Injektion im Zeitraum nach dem ersten Hautschnitt bis primärem Wundverschluss (Zusammenbringen und Verbinden der Wundränder durch beispielsweise Nähen, Kleben oder Tackern)) erfasst.

2.2.3. Applikation nach dem chirurgischen Eingriff

Im Jahr 2009 berichteten 61 von 911 Studien, ein Analgetikum oder Lokalanästhetikum nach der Operation verabreicht zu haben. Im Jahr 2019 traf

dies auf 201 von 1333 Studien zu (Abbildung 3, A, B).

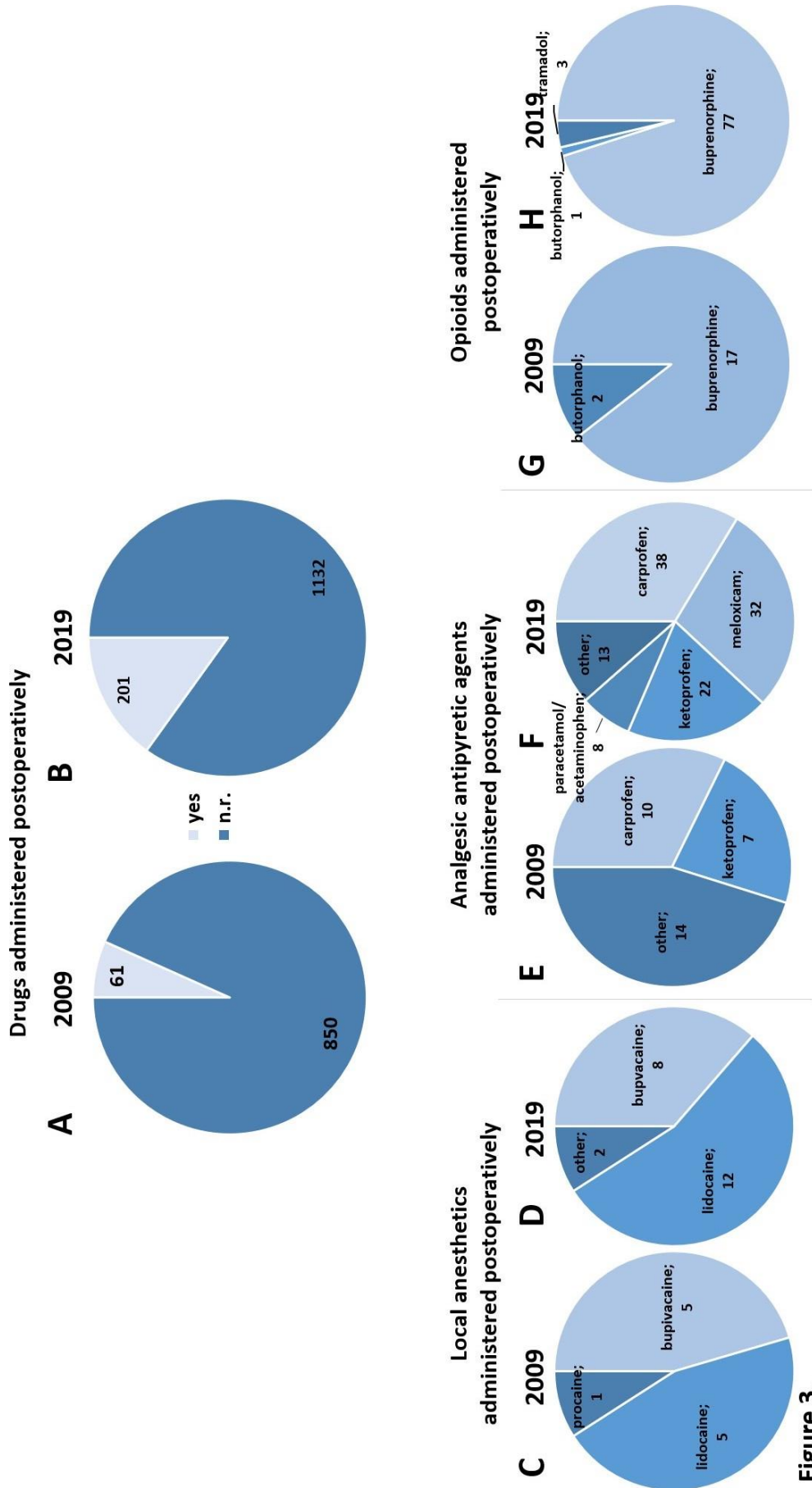


Figure 3.

Abbildung 3. Übersicht über die postoperativ verwendeten Analgetika und Lokalanästhetika (k= 2244 Studien) A, B. Postoperativ verabreichte Wirkstoffe (Analgetika und Lokalanästhetika) im Jahr 2009 (A) und 2019 (B). C, D. Postoperativ verabreichte Lokalanästhetika im Jahr 2009 (E) und 2019 (F). Other (Andere)= Wirkstoffe, die in bis zu zwei Studien verwendet wurden. E, F. Postoperativ verabreichte antipyretische analgetische Wirkstoffe in 2009 (E) und 2019 (F). Other (Andere)= Wirkstoffe, die in bis zu fünf Studien verwendet wurden. G, H. Präoperativ verabreichte Opioide in 2009 (G) und 2019 (H). Der Begriff „postoperativ“ wurde definiert als jener Zeitraum nach Ende des chirurgischen Eingriffs und Verschluss der Hautinzision. N.r.= not reported; der verwendete Wirkstoff wurde nicht genannt.

Hierbei waren die am häufigsten beschriebenen Lokalanästhetika die Wirkstoffe Bupivacain (2009: 5/911 Studien; 2019: 8/1333 Studien) und Lidocain (2009: 5/911 Studien; 2019: 12/1333 Studien) dar (Abbildung 3, C, D). Die postoperative Applikation von Lokalanästhetika hat von 2009 bis 2019 nicht zugenommen ($\chi^2 (1) = 0,4590$; $p = 0,4981$).

Die am häufigsten erwähnten NSAIDs stellten Carprofen (2009: 10/911 Studien; 2019: 38/1333 Studien), Ketoprofen (2009: 7/911 Studien; 2019: 22/1333 Studien) und Meloxicam (2009: 2/911 Studien; 2019: 32/1333 Studien) dar (Abbildung 3, E, F). Paracetamol stellte in beiden Jahren das am häufigsten verwendete antipyretische Analgetikum dar (2009: 3/911 Studien; 2019: 8/1333 Studien). Metamizol wurde in 1/911 Studien aus 2009 und 4/1333 Studien aus 2019 verwendet. Während die postoperative Applikation von NSAIDs von 2009 bis 2019 zugenommen hat ($\chi^2 (1) = 17,30$; $p < ,0001$), trifft dies nicht auf die Verwendung von antipyretischen Analgetika zu ($\chi^2 (1) = 1,039$; $p = ,3079$).

Die am häufigsten erwähnten Opioide stellten Buprenorphin (2009: 17/911 Studien; 2019: 77/1333 Studien), Butorphanol (2009: 2/911 Studien; 2019: 1/1333 Studien) und Tramadol (2019: 3/1333 Studien) dar (Abbildung, 3, G, H). Die Analyse der Datensätze zeigt eine Zunahme der postoperativen Applikation von Opioiden im Vergleich von 2009 bis 2019 ($\chi^2 (1) = 19,32$; $p < 0,0001$).

Ausführliche Informationen über alle postoperativ verabreichten Wirkstoffe werden in Tabelle 4 und im Anhang (*Supplemental data*) der Veröffentlichung bereitgestellt.

2.2.4. Multimodale Ansätze

Die Verwendung von zwei oder mehr Wirkstoffen zum perioperativen

Schmerzmanagement wurde in 16 von 911 Studien im Jahr 2009 (Verwendung von zwei Substanzen) und 76 von 1333 Studien im Jahr 2019 beschrieben (Tabelle 4, Abbildung 2, A, B). Hierbei beschrieben im Jahr 2019 65 Studien, dass zwei Substanzen verwendet wurden, während zehn Studien drei Substanzen und eine Studie vier Substanzen verwendeten. Die Beschreibung multimodaler Ansätze hat im Vergleich von 2009 zu 2019 zugenommen ($X^2(1) = 20,43; p < ,0001$).

Im Jahr 2009 berichteten sechs von 911 Studien von der Verwendung eines Lokalanästhetikums und eines Opioids. Weitere vier von 911 Studien verwendeten ein Opioid und ein NSAID. Zusätzlich berichteten zwei von 911 Studien, ein Lokalanästhetikum und ein NSAID verwendet zu haben, während eine von 911 Studien berichtete ein Lokalanästhetikum und ein antipyretisches Analgetikum verwendet zu haben. Insgesamt zwei von 911 Studien berichteten von der Applikation zweier NSAIDs und eine von 911 Studien berichtete zwei Opiode appliziert zu haben.

Von den 65 Studien aus dem Jahr 2019, die beschrieben, zwei verschiedene Wirkstoffe verabreicht zu haben, stellte die Verwendung eines Lokalanästhetikums in Kombination mit einem NSAID die am häufigsten beschriebene Kombination dar (24/1333 Studien). Darauf folgte die Applikation eines NSAIDs und eines Opioids (16/1333 Studien), sowie die Applikation eines Lokalanästhetikums und eines Opioids (16/1333 Studien). Zwei weitere Studien beschrieben die Verabreichung eines NSAIDs und eines antipyretischen Analgetikums, während eine Studie die Applikation eines antipyretischen Analgetikums und Opioids beschrieb.

Von den Studien, die die Applikation dreier Substanzen beschrieben, berichtete der Großteil (7/10 Studien) davon, ein Lokalanästhetikum, ein NSAID und ein Opioid verwendet zu haben. Zwei Studien beschrieben die Applikation zweier Lokalanästhetika und eines Opioids, während eine weitere Studie beschrieb, zwei Lokalanästhetika und ein NSAID verabreicht zu haben.

In der Studie, die die Verwendung von vier Wirkstoffen beschrieb, wurden ein Lokalanästhetikum, ein NSAID und zwei verschiedene Opiode verabreicht.

Für eine Teilmenge von 200 Studien wurden weitere, detailliertere Informationen

bezüglich der Verwendung von Analgetika und Lokalanästhetika erfasst. Informationen dazu sind im Abschnitt 3.2 zu finden.

2.3. Anästhesie 2009 und 2019

Die Verwendung von pharmakologischen Substanzen, um eine Anästhesie herbeizuführen, wurde in allen 912 Studien im Jahr 2009 und 1329 von 1330 Studien im Jahr 2019 beschrieben (Abbildung 4). Da in zwei Studien aus dem Jahr 2009 und fünf Studien aus dem Jahr 2019 mehrere experimentelle Gruppen gebildet wurden, in denen die Tiere unterschiedliche Anästhesie-Schemata erhielten, bezieht sich dieser Abschnitt auf 912 Studien aus dem Jahr 2009 und 1330 Studien aus dem Jahr 2019.

Im Jahr 2009 berichteten insgesamt drei von 912 Studien, dass bei neugeborenen Tieren anstatt eines Anästhetikums das Herbeiführen einer Hypothermie verwendet wurde, um den Zustand einer Anästhesie herbeizuführen. Weiterhin berichtete eine Studie, dass entweder das Herbeiführen einer Hypothermie oder eine kombinierte Applikation der Wirkstoffe Ketamin und Xylazin angewandt wurde. Im Jahr 2019 berichteten zwei von 1330 Studien, dass bei neugeborenen Tieren eine Hypothermie herbeigeführt wurde, um einen Zustand der Anästhesie zu erreichen, während eine weitere Studie berichtete, dass keine Anästhesie herbeigeführt wurde und die Tiere daher während der Operation bei Bewusstsein blieben. Eine Erklärung, warum die Tiere bei Bewusstsein blieben, wurde nicht geliefert. 91 von 912 Studien im Jahr 2009 und 154 von 1330 Studien aus dem Jahr 2019 stellten keine Informationen darüber bereit, welche Wirkstoffe verwendet wurden, um eine Anästhesie herbeizuführen.

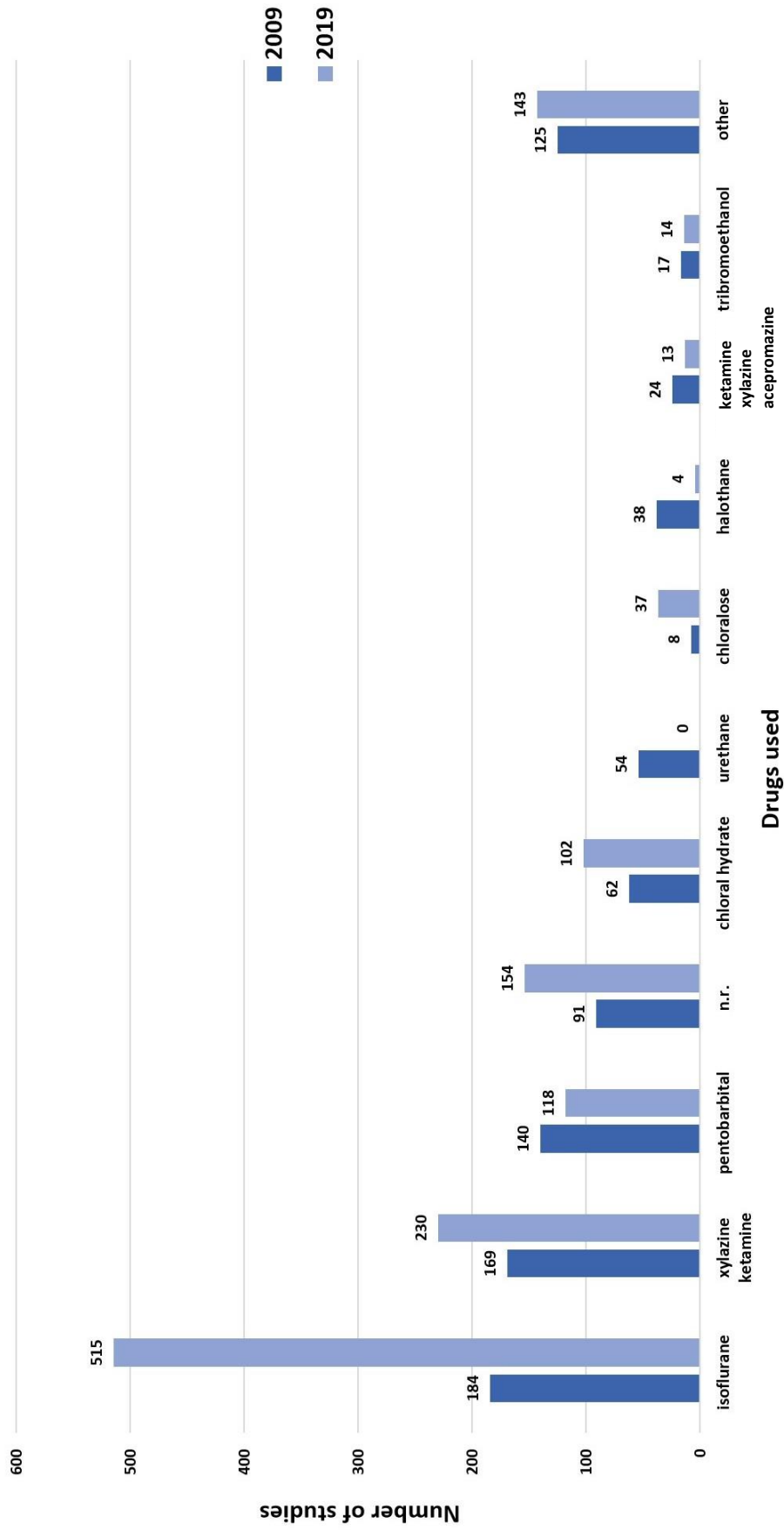


Figure 4.

Abbildung 4. Verwendete Anästhetika (k= 2241 Studien). Am häufigsten verwendete Anästhetika in 2009 (k= 911 Studien) und 2019 (k= 1330 Studien). N.r.= not reported; der verwendete Wirkstoff wurde nicht genannt.

Der in beiden Jahren am häufigsten verwendete Wirkstoff, um eine Anästhesie herbeizuführen, war Isofluran. Der Einsatz wurde in 184 von 912 Studien im Jahr 2009 und 515 von 1330 Studien im Jahr 2019 beschrieben (Abbildung 4). Des Weiteren wurde Isofluran in beiden Jahren in Kombination mit Ketamin und Xylazin eingesetzt (2009: 7/912 Studien; 2019: 17/1330 Studien). Die Applikation von Isofluran hat von 2009 bis 2019 signifikant zugenommen ($X^2(1) = 85,65; p < ,0001$). Zusätzlich hat die Verwendung von gasförmigen Anästhetika im Vergleich zu injizierbaren Anästhetika von 2009 bis 2019 zugenommen ($X^2(1) = 22,70; p < ,0001$).

Tabelle 5. In allen inkludierten Studien beschriebene Anästhesie-Schemata.

Anästhesie-Schema	Studien aus 2009 (k= 912)	Studien aus 2019 (k= 1330)
Alfaxalon, Diazepam	n.a.	1
Amobarbital	n.a.	1
Benzodiazepin, Ketamin	n.a.	1
Chloralhydrat	62	102
Chloralhydrat, Gallamintriethiodid	1	n.a.
Chloralhydrat, Isofluran, Ketamin	1	n.a.
Chloralose	n.a.	1
Chloralose, Halothan	1	n.a.
Desfluran	1	n.a.
Diethylether	1	1
Diethylether, Pentobarbital	1	n.a.
Ethanol	n.a.	1
Ethanol, Pentobarbital, Chloralhydrat, Propylenglykol	2	3
Ether	9	2
Ether, Sevofluran	1	n.a.
Fluanisone	1	n.a.

Halothan	38	4
Halothan, Urethan	1	2
Hexanal ODER Chloralhydrat	1	n.a.
Hypothermie	3	2
Hypothermie, Ketamin, Xylazin	1	n.a.
Isofluran	184	515
Isofluran, Chloralose	n.a.	1
Isofluran, Pentobarbital	3	n.a.
Isofluran, Dexmedetomidin	n.a.	1
Isofluran, Ketamin, Medetomidin, Acepromazin	n.a.	1
Isofluran, Urethan, Ketamine, Xylazin	n.a.	1
Isofluran, Urethan, Chloralose	1	n.a.
Isofluran, Urethan, Pancuroniumbromid	1	n.a.
Isofluran ODER Urethan	1	n.a.
Ketamin	5	7
Ketamin, Acepromazin	3	n.a.
Ketamin, Benzodiazepin	n.a.	1
Ketamin, Chlorpromazin	3	n.a.
Ketamin, Climazolam	1	n.a.
Ketamin, Dexmedetomidin	n.a.	1
Ketamin, Diazepam	3	3
Ketamin, Medetomidin	13	12
Ketamin, Medetomidin, Diazepam	2	n.a.
Ketamin, Medetomidin, Isofluran	n.a.	2
Ketamin, Midazolam	1	n.a.
Ketamin, Xylazin	169	230
Ketamin, Xylazin, Acepromazin	24	13
Ketamin, Xylazin, Acepromazin, Isofluran	1	1
Ketamin, Xylazin, Chloralose	n.a.	1
Ketamin, Xylazin, Halothan	1	n.a.
Ketamin, Xylazin, Isofluran	7	17

Ketamin, Xylazin, Pentobarbital	4	n.a.
Ketamin, Xylazin ODER Isofluran	1	1
Ketamin, Xylazin ODER Pentobarbital ODER Tribromethanol ODER Chloralose ODER Isofluran	n.a.	1
Medetomidin, Midazolam	1	9
Medetomidin, Midazolam, Isofluran	n.a.	1
Medetomidin, Midazolam ODER Ketamin, Xylazin ODER Pentobarbital	n.a.	1
Medetomidin, Tiletamin, Zolazepam	1	n.a.
Methylbutanol, Tribromethanol	1	n.a.
Midazolam, Fluanisone	4	4
Midazolam, Isofluran	n.a.	1
n.r.	91	154
KEINE	n.a.	1
Pentobarbital	140	118
Pentobarbital, Chloralhydrat	12	11
Pentobarbital, Fluanison	1	n.a.
Pentobarbital, Halothan	2	n.a.
Pentobarbital, Ketamin	4	1
Pentobarbital, Xylazin ODER Isofluran ODER Urethan	n.a.	1
Pentobarbital ODER Isofluran	n.a.	1
Phenobarbital	1	n.a.
Propofol	n.a.	1
Sevofluran	3	7
Sevofluran, Halothan	n.a.	2
Sevofluran, Ketamin, Xylazin	n.a.	1
Thiobutabarbital	2	1
Thiopental	4	5
Thiopental, Chloralhydrat, Pentobarbital	1	n.a.
Tiletamin, Xylazin	n.a.	1

Tiletamin, Zolazepam	4	8
Tribromethanol	17	7
Tribromethanol, Isofluran	1	14
Tubocurarin	1	n.a.
Urethan	54	n.a.
Urethan, Chloralose	8	37
Urethan, Isofluran	2	6
Urethan, Ketamin	n.a.	2
Urethan, Ketamin, Xylazin	2	1
Urethan, Medetomidin, Ketamin	1	1
Xylazin	1	n.a.
Zolazepam, Xylazin	n.a.	1

Tabelle 5. In allen inkludierten Studien beschriebene Anästhesie-Schemata in den Jahren 2009 (k= 911) und 2019 (k= 1333). N.r.= *not reported*, dieser Parameter wurde nicht beschrieben; n.a.= *not applicable*, die Verwendung dieses Wirkstoffs wurde nicht beschrieben. KEINE= keine Verwendung von Anästhetika beschrieben.

In beiden Jahren stellte der kombinierte Einsatz von Ketamin und Xylazin die am zweithäufigsten beschriebene Methode der Anästhesie dar. Im Jahr 2009 berichteten 169 von 912 Studien, diese Wirkstoffkombination verwendet zu haben. Im Jahr 2019 traf dies auf 230 von 1330 Studien zu (Abbildung 4). Die Applikation von Ketamin und Xylazin hat von 2009 bis 2019 nicht signifikant zugenommen ($\chi^2 (1) = 0,3327$; $p = ,5640$). Zusätzlich wurden die Wirkstoffe Ketamin und Xylazin in beiden Jahren auch in Kombination mit weiteren Wirkstoffen eingesetzt. In beiden Jahren wurde hier am häufigsten der kombinierte Einsatz von Ketamin und Xylazin mit Acepromazin beschrieben (2009: 24/912 Studien; 2019: 13/1330 Studien).

Der am dritthäufigsten beschriebene Wirkstoff in beiden Jahren war Pentobarbital. 2009 berichteten 140 von 912 Studien, diesen Wirkstoff verwendet zu haben. Im Jahr 2019 traf dies auf 118 von 1330 Studien zu. Die Verwendung von Pentobarbital nahm von 2009 bis 2019 ab ($\chi^2 (1) = 21,67$; $p < ,0001$). Auch dieser Wirkstoff wurde in Kombination mit weiteren Wirkstoffen eingesetzt (2009: 30/912 Studien; 2019: 12/1330 Studien). Hierbei wurde Pentobarbital mit Chloralhydrat, Diethylether, Isofluran und Ketamin und Xylazin kombiniert.

Weitere Substanzen, die verwendet wurden, um eine Anästhesie herbeizuführen waren Chloralhydrat (2009: 62/912 Studien; 2019: 102/1330 Studien); Halothan (2009: 38/912 Studien; 2019: 4/1330 Studien); Urethan (2009: 54/912 Studien), Urethan und Chloralose (2009: 8/912 Studien; 2019: 37/1330 Studien) und Tribromethanol (2009: 17/912 Studien; 2019: 7/1330 Studien).

Ausführliche Informationen über alle verwendeten Wirkstoffe sind in Tabelle 5, sowie im Anhang (*Supplemental data*) der Veröffentlichung bereitgestellt. Informationen über alle durchgeführten Berechnungen sind im Anhang X.3 bereitgestellt.

Für eine Teilmenge von 200 Studien wurden weitere, detailliertere Informationen bzgl. der Verwendung von Anästhetika erfasst. Informationen dazu sind im Abschnitt 3.3 zu finden.

2.4. Analgesie und Anästhesie in Kombination

Da einige anästhetische Substanzen, die perioperativ eingesetzt werden, die Effektivität von Analgetika beeinflussen oder selbst analgetische Effekte ausüben können (z.B. Ketamin, α -sympathomimetische Wirkstoffe wie Xylazin, Urethan), wurde analysiert, ob diese Substanzen in Kombination mit einem Analgetikum oder Lokalanästhetikum verabreicht wurden.

Im Jahr 2009 berichteten 184 von 912 Studien, dass Isofluran als der einzige Wirkstoff verwendet wurde, eine Anästhesie herbeizuführen. Insgesamt 35 Studien berichteten von einer perioperativen Applikation eines oder mehrerer Lokalanästhetika oder Analgetika. 15 Studien berichteten von einer präoperativen Applikation eines Lokalanästhetikums oder Analgetikums. Eine dieser 15 Studien berichtete von einer zusätzlichen postoperativen Applikation eines NSAIDs. Eine Studie berichtete von einer intraoperativen Applikation eines Lokalanästhetikums in Kombination mit einer postoperativen Applikation eines Opioids. Weitere 19 Studien berichteten, postoperativ ein Lokalanästhetikum oder Analgetikum verabreicht zu haben. Die übrigen 149 von 184 Studien, die Isofluran verwendet haben, gaben keine Applikation eines Analgetikums oder Lokalanästhetikums an.

Im Jahr 2019 berichteten 515 von 1330 Studien Isofluran als einzigen Wirkstoff zur

Erzeugung eines anästhetischen Zustands genutzt zu haben. Hier berichteten insgesamt 188 Studien von einer perioperativen Applikation eines oder mehrerer Lokalanästhetika oder Analgetika. Von diesen 188 Studien berichteten 105 Studien von einer präoperativen Applikation eines oder mehrerer Wirkstoffe (ein Wirkstoff: 73 Studien; zwei Wirkstoffe: 31 Studien; drei Wirkstoffe: zwei Studien). Von diesen 73 Studien, beschrieb eine Studie die zusätzliche intraoperative Applikation eines Analgetikums und 14 Studien die postoperative Applikation eines Lokalanästhetikums oder Analgetikums. Von den 31 Studien, die die Applikation zweier Wirkstoffe beschrieben, gaben zwölf Studien an, postoperativ ein zusätzliches Lokalanästhetikum oder Analgetikum verabreicht zu haben. Auch die zwei Studien, die die Applikation dreier Wirkstoffe beschrieben, gaben an, postoperativ ein Lokalanästhetikum oder Analgetikum verabreicht zu haben. Dreiundachtzig Studien beschrieben eine postoperative Applikation eines oder mehrerer Wirkstoffe (ein Wirkstoff: 69 Studien; zwei Wirkstoffe: zwölf Studien; drei Wirkstoffe: zwei Studien). Auch hier gab ein Großteil der Studien (327 von 515 Studien), die Isofluran verwendeten an, kein Analgetikum oder Lokalanästhetikum verwendet zu haben.

Im Jahr 2009 beschrieben 169 von 912 Studien die kombinierte Applikation von Ketamin und Xylazin. Hier beschrieben 15 Studien die präoperative Applikation eines Analgetikums oder Lokalanästhetikums, während zehn Studien eine postoperative Applikation beschrieben. Drei der 15 Studien beschrieben eine zusätzliche postoperative Applikation eines Analgetikums, während eine der neun erwähnten Studien die postoperative Verabreichung zweier Wirkstoffe beschrieb. Im Jahr 2019 beschrieben 230 von 1330 Studien die kombinierte Applikation von Ketamin und Xylazin. Eine präoperative Applikation von Lokalanästhetika oder Analgetika wurde in 33 Studien beschrieben, eine intraoperative Applikation in einer Studie und eine postoperative Applikation in 31 Studien.

Von den Studien im Jahr 2009, die die Verwendung von Pentobarbital angaben, beschrieben lediglich drei von 140 Studien eine präoperative und vier Studien eine postoperative Applikation eines Lokalanästhetikums oder Analgetikums. Im Jahr 2019 traf dies auf jeweils fünf von 118 Studien prä- und postoperativ zu.

Der Wirkstoff Chloralhydrat wurde 2009 in 62 von 912 und 2019 in 102 von 1330

Studien verwendet. Im Jahr 2009 gaben drei Studien an perioperativ ein Analgetikum oder Lokalanästhetikum verabreicht zu haben. Im Jahr 2019 traf dies auf fünf von 102 Studien zu.

Von 54 von 912 Studien im Jahr 2009, die Urethan nutzen, gaben fünf Studien an präoperativ ein Analgetikum oder Lokalanästhetikum verabreicht zu haben. Im Jahr 2019 beschrieben vier von 37 Studien, die Urethan verwendeten eine perioperative Applikation eines Analgetikums oder Lokalanästhetikums. eines Analgetikums oder Lokalanästhetikums beschrieben.

Im Jahr 2009 beschrieben 38 von 912 Studien die Verwendung von Halothan. Von diesen Studien beschrieben drei Studien eine perioperative Applikation eines Lokalanästhetikums oder Analgetikums. Von vier Studien aus dem Jahr 2019, die Halothan verwendeten, beschrieb eine Studie eine präoperative Applikation.

Anästhetische Substanzen, deren Verwendung in weniger als 24 Studien beschrieben wurden, wurden nicht in diesen Absatz mit aufgenommen. Vollumfängliche Informationen bzgl. aller verwendeter Substanzen können dem Anhang (*Supplemental data*) der Veröffentlichung entnommen werden.

3. Charakteristika der Teilmenge von 200 Studien

In diesem Abschnitt des Ergebnisteils werden Informationen dargestellt, die aus einer randomisierten Teilmenge von 200 Studien gewonnen wurden. Für diese Teilmenge wurde eine umfangreiche Anzahl von Parametern extrahiert und dokumentiert. Vollumfängliche Informationen bezüglich aller extrahierter Parameter sind im Anhang (*Supplemental data*) der Veröffentlichung zu finden.

Wie bereits weiter oben beschrieben, musste eine Studie (ELMORSY et al., 2019) aus dem Jahr 2019 nachträglich aus dem *Review* ausgeschlossen werden, da während der Extraktion der Daten auffiel, dass keine Kraniotomie durchgeführt und die Studie währen des Volltext-Screenings fälschlicherweise inkludiert wurde. Darauf folgend wurde eine Studie (STANOJLOVIC et al., 2019) identifiziert, welche anstatt der fälschlich inkludierten Studie in die Extraktion der Daten miteinbezogen wurde.

3.1. Allgemeine Studien- und Tier-Modell-Charakteristika

Im Jahr 2009 wurden 22 von 100 Studien identifiziert, welche Mäuse als Versuchstiere nutzten. 79 von 100 Studien verwendeten Ratten als Versuchstiere (Abbildung 5, A, B.). Eine Studie (MERKLER et al., 2009) aus dem Jahr 2009 verwendete sowohl Mäuse als auch Ratten. Im Jahr 2019 verwendeten 43 von 100 Studien Mäuse und 57 Studien Ratten als Versuchstiere (Abbildung 5, A, B.). Die Extraktion der Daten ergab, dass in den Studien, die Mäuse verwendeten, die meistgenutzte Linie sowohl 2009 als auch 2019 die Linie C57BL/6 war (2009: 4/100 Studien; 2019: 13/100 Studien). Genauere Informationen bezüglich der Spezifität der Sub-Linien wurden nicht angegeben. Eine Ausnahme stellte hierbei die C57BL/6J-Linie dar. Ihre Verwendung wurde in einigen Studien aus beiden Jahren beschrieben (2009: 2/100 Studien; 2019: 5/100 Studien). In den Studien, die Ratten als Versuchstiere nutzten, war die am häufigsten verwendete Linie die Sprague-Dawley-Ratte (2009: 36/100 Studien; 2019: 33/100 Studien). Die am zweithäufigsten erwähnte Linie war die Wistar-Ratte (2009: 24/100 Studien; 2019: 15/100 Studien). Weitere verwendete Rassen wurden maximal in drei Studien pro Rasse erwähnt. Informationen hierüber sind im Anhang (*Supplemental data*) der Veröffentlichung zu finden.

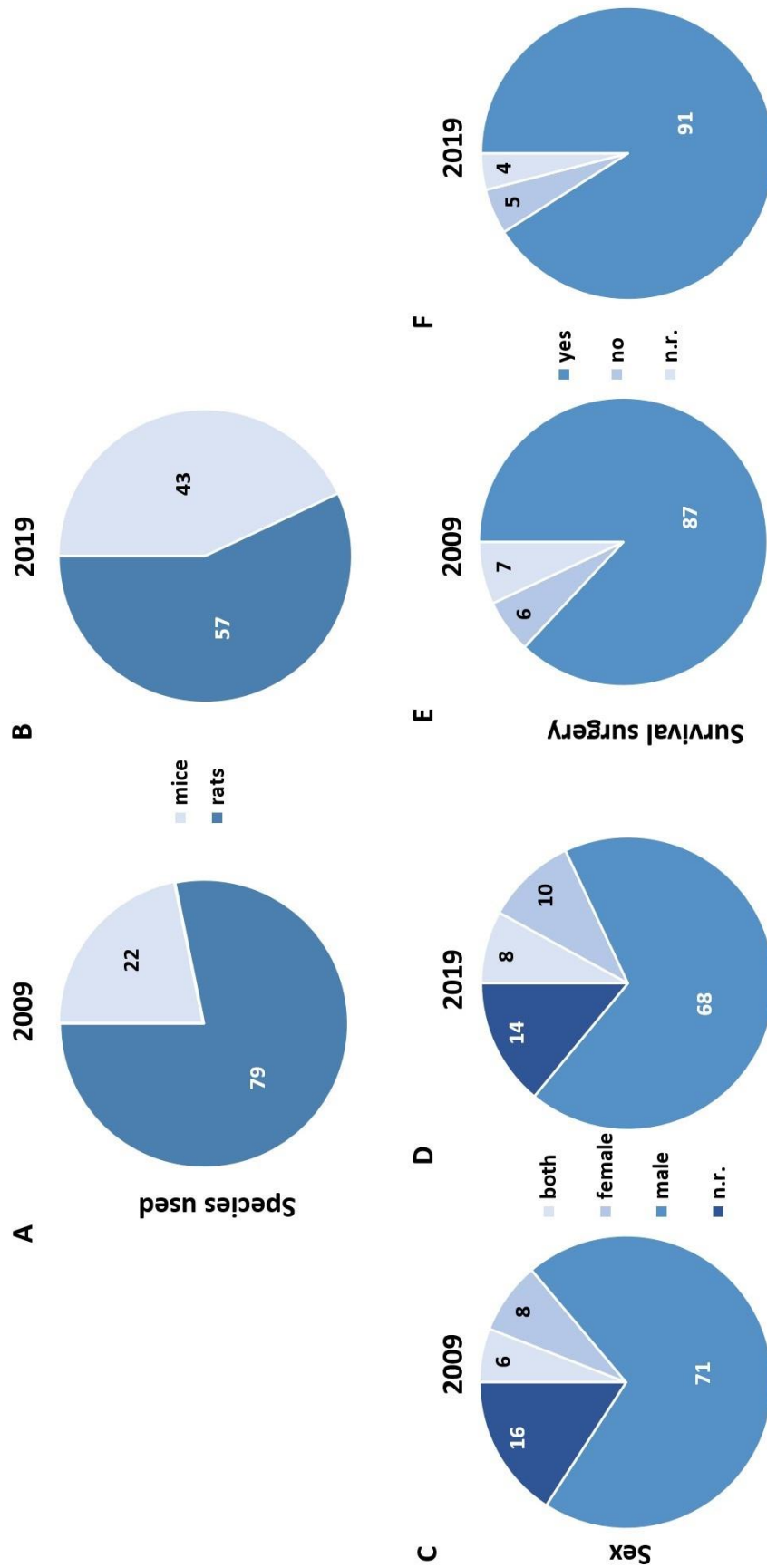


Figure 5.

Abbildung 5. Tiermodell-Charakteristika: Spezies und Geschlecht;

Charakteristikum des chirurgischen Eingriffs: überlebten die Tiere den Eingriff, aus der Teilmenge von 200 Studien. A. Studien aus dem Jahr 2009 die Mäuse und Ratten verwendeten ($k= 101$ Studien). B. Studien im Jahr 2019 die Mäuse und Ratten verwendeten ($k= 100$ Studien). C, D. Studien, die das Geschlecht der verwendeten Tiere im Jahr 2009 (C; $k= 101$ Studien) und 2019 (D; $k= 100$ Studien) beschrieben. E, F. Studien, die beschrieben ob die Tiere den chirurgischen Eingriff überlebten im Jahr 2009 (E) und 2019 (F). N.r.= *not reported*; es wurden keine Angaben darüber gemacht, ob die Tiere den chirurgischen Eingriff überlebten.

Im Großteil der Studien aus beiden Jahren wurden männliche Tiere verwendet (2009: 71/101 Studien; 2019: 68/100 Studien), während weibliche Tiere sehr viel seltener verwendet wurden (2009: 8/101 Studien; 2019: 10/101 Studien) (Abbildung 5, C, D.). In nur wenigen Fällen wurde die Verwendung von männlichen und weiblichen Tieren beschrieben (2009: 6/101 Studien; 2019: 8/101 Studien). Weiterhin berichteten einige Studien nicht, welches Geschlecht die verwendeten Tiere hatten (2009: 16/101 Studien; 2019: 14/101 Studien). Ich beziehe mich im Jahr 2009 auf 101 Studien, da in einer Studie sowohl Mäuse als auch Ratten verwendet wurden und Informationen bezüglich des Geschlechts nur für die verwendeten Ratten bereitgestellt wurden. Informationen bezüglich des Alters und Gewichts der Tiere am Tag der Operation als auch Informationen über die Haltung können im Anhang (*Supplemental data*) der Veröffentlichung gefunden werden.

Als Herkunftsland einer Studie wurde jenes Land definiert, in dem sich das Institut befand, bei dem die forschende Person zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der Studie angestellt war. Die Untersuchung der Herkunft der Studien ergab, dass im Jahr 2009, 37 der 100 Studien aus den Vereinigten Staaten von Amerika stammten. Weitere Studien stammten aus Japan (9/100 Studien), Italien (6/100 Studien), Frankreich (5/100 Studien), Kanada (4/100 Studien) und China (4/100 Studien). Im Jahr 2019 stammten 28 von 100 Studien aus den Vereinigten Staaten von Amerika. Weitere Studien stammten aus China (23/100 Studien), Deutschland (7/100 Studien), Japan (5/100 Studien) und Kanada (5/100 Studien). Andere Herkunftsländer wurden in maximal drei Studien pro Herkunftsland erwähnt. Sowohl für das Jahr 2009 als auch für das Jahr 2019 konnten keine maßgeblichen, eindeutigen Zusammenhänge zwischen Herkunftsland und anästhetischem oder analgetischem Management festgestellt werden.

3.2. Charakteristika des chirurgischen Eingriffs

Die am häufigsten durchgeführten chirurgischen Eingriffe in beiden Jahren stellten tiefe Elektrodenimplantationen dar (2009: 19/102 Studien; 2019: 17/102 Studien). Hier beziehe ich mich auf jeweils 102 Studien pro Jahr, da in jeweils zwei Studien aus beiden Jahren, verschiedene experimentelle Gruppen erstellt und die Tiere unterschiedlichen chirurgischen Eingriffen unterzogen wurden. Der am zweithäufigsten durchgeführte chirurgische Eingriff in beiden Jahren stellte die intrazerebrale Injektion dar (2009: 16/102 Studien; 2019: 16/102 Studien). Sowohl für das Jahr 2009 als auch für das Jahr 2019 konnten keine maßgeblichen, eindeutigen Zusammenhänge zwischen der Art des chirurgischen Eingriffs und anästhetischem oder analgetischem Management festgestellt werden.

Die Auswertung der Daten ergab, dass die Tiere die Operation in fast allen Studien aus beiden Jahren (2009: 87/100 Studien; 2019: 91/100 Studien) überlebten und aus der Narkose erwachten und wieder zu Bewusstsein kamen (Abbildung 5, E, F.). Sechs von 100 Studien aus dem Jahr 2009 und fünf von 100 Studien aus dem Jahr 2019 berichteten, dass die Tiere direkt getötet wurden, nachdem der chirurgische Eingriff abgeschlossen war. Zusätzlich berichteten vier von 100 Studien aus 2009 und eine von 100 Studien aus 2019, dass die Tiere weniger als 24 Stunden nach der Operation lebten.

Eine spezifische Überwachung der Tiere während des operativen Eingriffs wurde in 25 von 100 Studien im Jahr 2009 und 24 von 100 Studien im Jahr 2019 beschrieben. Die spezifische Überwachung der Tiere während der Operation wurde in meiner Dissertation als jegliche Maßnahme definiert, die zur intraoperativen Überwachung des Tieres beiträgt. Hierzu zählen beispielsweise die Überwachung von Vital-Parametern (Puls, Atmung, Blutdruck, Körpertemperatur, Sauerstoffsättigung des Blutes), die Überprüfung ob Reflexe auslösbar waren (z.B. Korneal-Reflex), Bewegungen des Tieres oder eine EKG-Überwachung. Die am häufigsten beschriebene Überwachung der Tiere in beiden Jahren stellte die Messung der Körpertemperatur dar. Im Jahr 2009 berichteten fünf Studien davon, im Jahr 2019 sechs Studien. Andere Parameter, die beschrieben wurden, waren die Messung der Atmung der Tiere, Reflexe und Bewegungen der Schnurrhaare. Im Jahr 2009 berichteten 23 von 100 Studien, im

Jahr 2019 30 von 100 Studien, dass besondere Maßnahmen zur perioperativen Versorgung durchgeführt wurden. Als solche wurden Maßnahmen definiert, die während der Operation durchgeführt wurden, um das Wohlergehen der Tiere während der Operation, als auch das Ergebnis der Operation positiv zu beeinflussen. Beschrieben wurden hier beispielsweise die Aufrechterhaltung der Körpertemperatur der Tiere als auch die Verabreichung einer Augensalbe. Keine der Studien in den Jahren 2009 und 2019 berichtete von nicht-pharmakologischen Maßnahmen zur Schmerz-Behandlung, wie z.B. dem Kühlen der Narbe, Massagen oder Physiotherapie.

3.3. Charakteristika zur Studienqualitätssicherung und Ergebnismessung

In keiner der im Jahr 2009 veröffentlichten Studien wurde eine Beurteilung der Effizienz des perioperativen Schmerzmanagements beschrieben. Im Jahr 2019 wurde dies in einer Studie beschrieben. Hierbei wurde das Wohlergehen der Tiere postoperativ täglich durch Betrachtung der Tiere beurteilt. Daten zur Beurteilung der Effizienz der Schmerzbehandlung nach der Operation, wie z.B. der *Mouse Grimace Scale*, wurden in keiner der Studien der Teilmenge erhoben.

3.4. Analgesie

In diesem Abschnitt wird der Einsatz von Analgetika und Lokalanästhetika bei der Teilmenge von 200 Studien detailliert beschrieben.

Der Einsatz von Analgetika und Lokalanästhetika wurde in zwölf von 100 Studien im Jahr 2009 und 33 von 103 Studien im Jahr 2019 beschrieben. Hier beziehe ich mich auf 103 Studien im Jahr 2019, da in drei Studien jeweils zwei Gruppen gebildet wurden, in denen die Tiere unterschiedlichen Analgesie-Schemata unterzogen wurden.

Im Folgenden werden detailliertere Informationen bzgl. der verwendeten Wirkstoffgruppen bereitgestellt.

3.4.1. Verwendete Lokalanästhetika

Im Jahr 2009 beschrieben sieben von 100 Studien die Applikation eines Lokalanästhetikums. In drei Studien wurde das Lokalanästhetikum vor Beginn, in

einer Studie während der Operation und in zwei Studien nach der Operation verabreicht. Eine Studie stellte keine Informationen darüber bereit, wann das Lokalanästhetikum verabreicht wurde. Die verwendeten Wirkstoffe waren Lidocain (2/100 Studien), Procain (2/100 Studien) und Bupivacain (1/100 Studien). Auch hier gab eine Studie nicht an, welcher Wirkstoff verabreicht wurde. Für den Wirkstoff Lidocain wurde in keiner der Studien Informationen zur Dosierung bereitgestellt. Zwei Studien gaben lediglich an, dass 0,2 ml/Tier oder 0,01 ml/ Tier einmalig subkutan verabreicht wurde. Eine der zwei Studien, die Procain verwendeten, gab eine intraperitoneale Dosierung von 300 mg/kg KGW an. Die zweite Studie machte keine Angaben zur Dosierung des Wirkstoffes. Bupivacain wurde subkutan in einer Dosierung von 0,25 mg/kg KGW verabreicht. Alle Lokalanästhetika wurden einmalig verabreicht. Detaillierte Informationen hierüber können Tabelle 6 im Anhang X.5.1 entnommen werden.

Im Jahr 2019 berichteten 14 von 103 Studien, ein Lokalanästhetikum verabreicht zu haben, wobei sieben Studien eine Applikation vor Beginn der Operation und vier Studien eine Applikation nach Abschluss der Operation beschrieben. Drei Studien gaben nicht an, wann das Lokalanästhetikum appliziert wurde. Am häufigsten wurde der Wirkstoff Lidocain verwendet (8/103 Studien). Am zweit häufigsten wurde der Wirkstoff Bupivacain verwendet (2/103 Studien). Weitere verwendete Wirkstoffe waren Ropivacain, Lignocain und Ropivacain. Jeder dieser Wirkstoffe wurde einmalig erwähnt. Eine Studie gab nicht an, welcher Wirkstoff verwendet wurde, und eine Studie beschrieb die kombinierte Applikation von Lidocain und Bupivacain. Die verwendeten Dosierungen wurden für keinen der Wirkstoffe angegeben. In den meisten Studien (12/14) wurde das Lokalanästhetikum einmal appliziert. Lediglich zwei Studien berichteten von multiplen Applikationen. Hierbei beschrieb eine Studie die viermalige Applikation von Lidocain mit einem Applikationsintervall von 24 Stunden, während eine zweite Studie Lignocain auch viermalig im Abstand von 24 Stunden verabreichte.

Detaillierte Informationen zu allen verwendeten Lokalanästhetika sind in Tabelle 6 im Anhang X.5.1 zu finden.

3.4.2. Verwendete analgetische antipyretische Wirkstoffe

Die Verwendung analgetischer, antipyretischer Wirkstoffe wurde 2009 in fünf von 100 Studien, 2019 in 16 von 103 Studien beschrieben. Der Großteil der Studien im Jahr 2009 (4/5 Studien) und alle (16) Studien im Jahr 2019 beschrieben die Verwendung von NSAIDs. In einer Studie aus dem Jahr 2019 wurden zwei Gruppen verwendet, in welchen die Tiere entweder ein NSAID oder ein Opioid erhielten.

Im Jahr 2009 berichtete eine Studie, das NSAID während und drei Studien nach der Operation verabreicht zu haben. Hierbei war der am häufigsten verwendete Wirkstoff Flunixin (2/100 Studien). In beiden Studien betrug die Dosierung 1,1 mg/kg KGW. In einer der zwei Studien wurde der Wirkstoff einmal subkutan, in der zweiten Studie dreimal mit einem Applikationsintervall von 24 Stunden appliziert, wobei die Applikationsroute hier nicht angegeben wurde. Weitere verwendete NSAIDs waren Carprofen und Ketoprofen. Eine Studie beschrieb die Verwendung des antipyretischen Analgetikums Paracetamol. Jeder dieser genannten Wirkstoffe wurde jeweils in einer Studie verwendet und für die Wirkstoffe Paracetamol und Ketoprofen wurden keine Informationen bezüglich der verwendeten Dosierungen angegeben. Die verwendete intraperitoneale Dosis Carprofen betrug 5 mg/kg KGW. Alle drei Wirkstoffe wurden einmalig verabreicht.

Im Jahr 2019 berichteten sieben von 103 Studien von der Applikation eines NSAIDs vor Beginn der Operation, eine Studie während der Operation und acht Studien von einer Applikation nach Abschluss der Operation. In diesem Jahr war der am häufigsten erwähnte Wirkstoff das NSAID Meloxicam (8/193 Studien), wobei die Dosierungen von 0,03 mg/kg KGW bis 5 mg/kg KGW reichten. In sechs Studien wurde der Wirkstoff einmalig verabreicht. Zwei Studien berichteten jedoch, von einer mehrfachen Applikation. Eine Studie beschrieb hierbei, dass das NSAID zweimal mit einem Applikationsintervall von 24 Stunden verabreicht wurde. In der zweiten Studie wurde eine viermalige Applikation mit einem Applikationsintervall von 24 Stunden beschrieben. In drei der acht Studien, die Meloxicam verwendeten, wurde nicht beschrieben, wie der Wirkstoff appliziert wurde. Vier Studien berichteten von einer subkutanen Applikation, wobei die Dosierungen von 1 mg/kg KGW bis 5 mg/kg KGW reichten. Eine Studie berichtete von einer intraperitonealen Applikation bei einer Dosierung von 0,03 bis 0,05 mg/kg KGW.

Der am zweithäufigsten erwähnte Wirkstoff war das NSAID Ketoprofen (5/103 Studien), wobei zwei Studien von einer vierfachen Applikation mit einem Applikationsintervall von 24 Stunden berichteten. Die übrigen Studien berichteten von einer einmaligen Applikation. Vier Studien beschrieben eine subkutane Applikation, wobei die verwendeten Dosierungen von 3 mg/kg KGW bis 5 mg/kg KGW reichten. Die fünfte Studie beschrieb eine intraperitoneale Applikation von 5 mg/kg KGW. Das NSAID Carprofen (3/103 Studien) wurde in Dosierungen von 2 mg/kg KGW bis 20 mg/kg KGW verwendet. Hierbei beschrieb eine Studie, dass der Wirkstoff insgesamt sieben Mal, mit einem Applikationsintervall von zwölf Stunden, verabreicht wurde. Eine zweite Studie beschrieb eine vierfache Applikation mit einem Applikationsintervall von 24 Stunden, während die dritte Studie keine Angaben darüber machte, wie häufig der Wirkstoff appliziert wurde. Von diesen drei Studien beschrieb eine der Studien eine subkutane Applikation von 20 mg/kg KGW und eine weitere Studie eine intraperitoneale Applikation von 2 bis 4 mg/kg KGW. Die dritte Studie machte keine Angaben zur Applikationsroute. Vollumfängliche Informationen zu allen verwendeten Wirkstoffen werden in Tabelle 7 im Anhang X.5.1 bereitgestellt.

3.4.3. Verwendete Opiode

Nur zwei von 100 Studien aus dem Jahr 2009 und 14 von 103 Studien aus dem Jahr 2019 beschrieben eine Verwendung von Opioiden. In einer Studie aus dem Jahr 2019 wurden zwei Gruppen verwendet, in welchen die Tiere entweder ein NSAID oder ein Opioid erhielten.

In beiden Studien aus dem Jahr 2009 und dem Großteil der Studien aus dem Jahr 2019 (13/14 Studien) wurde der Wirkstoff Buprenorphin eingesetzt. Hierbei reichten die verwendeten Dosierungen im Jahr 2009 von subkutan 0,02 mg/kg KGW bis 1 mg/kg KGW und im Jahr 2019 von 0,01 mg/kg KGW bis 2 mg/kg KGW subkutan und 0,01 mg/kg KGW bis 0,1 mg/kg KGW intraperitoneal. In allen Studien aus dem Jahr 2009 und den meisten Studien (10/13) aus dem Jahr 2019 wurde der Wirkstoff einmalig verabreicht. Zwei Studien aus dem Jahr 2019 berichteten von einer mehrfachen Applikation. Hierbei beschrieb eine Studie eine siebenfache Applikation mit einem Applikationsintervall von zwölf Stunden und die zweite

Studie eine zehnfache Applikation mit einem Applikationsintervall von acht Stunden. Eine weitere Studie beschrieb wiederholte Applikationen im Abstand von sechs bis acht Stunden, machte jedoch keine Angaben darüber, wie häufig der Wirkstoff verabreicht wurde. Das Opioid Butorphanol wurde in einer von 100 Studien aus dem Jahr 2019 mit einer intraperitonealen Dosierung von 2,5 mg/kg KGW verwendet. Auch dieser Wirkstoff wurde einmalig verabreicht.

Vollumfängliche Informationen zu allen verwendeten Opioiden sind in Tabelle 8 im Anhang X.5.1 bereitgestellt.

3.5. Anästhesie

In diesem Abschnitt wird ein detaillierter Überblick über die verwendeten anästhetisch wirksamen Substanzen bei der Teilmenge von 200 Studien gegeben.

Die Verwendung von anästhetisch wirksamen Substanzen wurde in allen Studien aus beiden Jahren beschrieben. Ich beziehe mich für das Jahr 2009 auf 103 Studien und für das Jahr 2019 auf 101 Studien, da die Tiere in einigen Studien in Gruppen aufgeteilt wurden und unterschiedlichen Anästhesie-Schemata unterzogen wurden.

Der am häufigsten verwendete Ansatz im Jahr 2009, um eine Anästhesie herbeizuführen, war die kombinierte Applikation der Wirkstoffe Ketamin und Xylazin (25/103 Studien). Hierbei variierten die verwendeten Dosierungen von 25 bis 120 mg/kg KGW Ketamin und 2,5 bis 100 mg/kg KGW Xylazin. Zwei Studien gaben die verwendeten Dosierungen nicht an.

Die am zweithäufigsten verwendete Substanz stellte Isofluran dar (19/103 Studien). Hier wurden die verwendeten Konzentrationen in sechs Studien angegeben. Diese variierten zwischen 1 bis 3,5 Vol. %. Sechs weitere Studien gaben an, unterschiedliche Konzentrationen zur Einleitung und Aufrechterhaltung der Anästhesie verwendet zu haben. Die verwendeten Konzentrationen zur Einleitung der Anästhesie reichten von 2,5 bis 5 Vol. %. Zur Aufrechterhaltung der Anästhesie wurden Konzentrationen von 1 bis 3 Vol. % beschrieben. Sieben Studien stellten keine Informationen darüber bereit, welche Konzentrationen verwendet wurden.

Weitere verwendete Substanzen, um eine Anästhesie herbeizuführen, stellten Pentobarbital (15/103 Studien), Halothan (5/103 Studien) und Urethan (5/103 Studien) dar. Andere Substanzen wurden in maximal vier Studien erwähnt. Vollumfängliche Informationen zu diesen und allen weiteren verwendeten Wirkstoffen sind in Tabelle 9 im Anhang X.5.2 bereitgestellt.

Im Jahr 2019 wurde der Wirkstoff Isofluran am häufigsten verwendet, um eine Narkose herbeizuführen (44/101 Studien). Die verwendeten Konzentrationen wurden in 15 Studien angegeben und variierten von 0,5 bis 4 Vol. %. In weiteren 24 Studien wurde eine unterschiedliche Konzentration zur Einleitung und Aufrechterhaltung der Anästhesie beschrieben. Hier variierten die verwendeten Konzentrationen zur Einleitung der Anästhesie von 2,5 bis 5 Vol. %. Zur Aufrechterhaltung der Anästhesie wurden Konzentrationen von 0,5 bis 5 Vol. % beschrieben. In fünf Studien wurden keine Informationen darüber bereitgestellt, welche Konzentrationen verwendet wurden.

Der am zweithäufigsten verwendete Ansatz eine Anästhesie herbeizuführen, war die kombinierte Applikation der Wirkstoffe Ketamin und Xylazin (19/101 Studien). Hier reichten die verwendeten Dosierungen von 7,5 bis 100 mg/kg KGW Ketamin und 3 bis 100 mg/kg KGW Xylazin.

Weitere verwendete Substanzen stellten Pentobarbital (7/101 Studien) und Chloralhydrat (5/101 Studien) dar. Andere Substanzen wurden in maximal vier Studien erwähnt. Vollumfängliche Informationen zu diesen und allen weiteren verwendeten Wirkstoffen sind in Tabelle 9 im Anhang X.5.2 bereitgestellt.

3.6. Beurteilung des Verzerrungspotentials

Eine Verblindung wurde im Jahr 2009 in 16 von 100 Studien (Verblindung während Analyse der Daten: 13 Studien; während des Experiments: zwei Studien; während des Experiments und Analyse der Daten: eine Studie), im Jahr 2019 in 16 von 100 Studien beschrieben (Verblindung während Analyse der Daten: 13 Studien; während des Experiments und Analyse der Daten: drei Studien). Eine Randomisierung wurde im Jahr 2009 in 14 von 100 Studien (randomisierte Gruppen-Einteilung: zwölf Studien; randomisierte Analyse der Daten: zwei Studien), im Jahr 2019 in 38 von 100 Studien (randomisierte Gruppen-Einteilung:

36 Studien; randomisierte Analyse der Daten: eine Studie; randomisierte Durchführung des Experiments: eine Studie) beschrieben. Die Durchführung einer Power Analyse wurde in zwei von 100 Studien im Jahr 2009 beschrieben, jedoch in keiner Studie im Jahr 2019.

Angaben zu Dosierung und/ oder Applikationsroute der verwendeten Analgetika oder Lokalanästhetika fehlten häufig. Dies traf auf sieben von elf Studien aus dem Jahr 2009 zu, sowie auf 23 von 32 Studien aus dem Jahr 2019. In Bezug auf die verwendeten Anästhetika lieferten 2009 32 von 103 und 2019 30 von 101 Studien unvollständige Informationen bezüglich Dosierung und/ oder Applikationsroute. Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass der Großteil der Studien keine adäquate Verblindung oder Randomisierung beschrieb. Ebenso häufig lagen unvollständige oder fehlende Informationen bezüglich Dosierungen und Applikationsrouten vor.

VI. DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit werden die in den Jahren 2009 und 2019 beschriebenen Ansätze zur analgetischen und anästhetischen perioperativen Versorgung von Labornagern, die einer Kraniotomie unterzogen wurden, dargestellt. Ziel ist es, darzustellen, wie häufig Tiere einem perioperativen Schmerzmanagement ausgesetzt werden, welches die verwendeten analgetischen und anästhetischen Wirkstoffe sind und wie häufig multimodale Ansätze des perioperativen Schmerzmanagements angewendet werden. Zusätzlich wird der Frage nachgegangen, ob Entwicklungen oder Trends bezüglich der Häufigkeit der analgetischen Abdeckung, sowie der verwendeten Wirkstoffe innerhalb der letzten Dekade zu erkennen sind. Zu untersuchen gilt, ob nachfolgend auf die Studien von Stokes et al. (2009) und Richardson & Flecknell et al. (2005) häufiger die Durchführung eines perioperativen Schmerzmanagements beschrieben wurde.

In den folgenden Kapiteln werden zuerst die Methoden und Ergebnisse dieser Arbeit diskutiert. Daraufhin werden Schlussfolgerungen gezogen, die Limitationen dieser Arbeit dargelegt und ein Ausblick für nachfolgende Forschungsansätze abgeleitet.

1. Diskussion der Methoden

Für die Durchführung eines systematischen *Scoping-Reviews* ist es wichtig, das Risiko für eine methodische Verzerrung zu minimieren, wobei die Vorab-Registrierung des Studienprotokolls eine Möglichkeit darstellt (TAWFIK et al., 2020; RIX et al., 2022). Daher wurden die Methoden des *Reviews* vorab in einem Protokoll festgelegt und dieses online auf *Open Science Frame* veröffentlicht. *Narrative-Reviews* geben einen deskriptiven Überblick über den aktuellen Stand der Literatur. Da jedoch keine systematische Suche durchgeführt wird und dementsprechend lediglich Veröffentlichungen hineingezogen werden, die dem Autor bekannt sind, bergen *Narrative-Reviews* die Gefahr, dass subjektiv berichtet wird (LEENAARS et al., 2021a). Daher wurde ein systematisches *Scoping-Review* durchgeführt. Systematische *Scoping-Reviews* stellen eine Form der

Übersichtsarbeiten dar, in denen ein Überblick über die vorhandene Literatur bereitgestellt und eine weniger spezifische Forschungsfrage beantwortet werden soll. Das systematische *Scoping-Review* kann dazu genutzt werden, Literatur aus verschiedenen Disziplinen zu vereinen, da nicht ausschließlich (wie auf das systematische *Review* zutreffend) Fragen bezüglich der Effektivität von oder den Erfahrungen mit spezifischen Interventionen beantwortet werden müssen (PETERS et al., 2015). Ansätze, um *Scoping-Reviews* durchzuführen können hierbei das Erstellen eines Überblicks über die aktuell verfügbare Literatur, die Identifikation von Lücken im Wissen bezüglich eines Forschungsfeldes (FERLIE, 2010) oder das Darstellen von Schlüsselkonzepten sein (CRONIN DE CHAVEZ et al., 2005). Hierfür wird eine geringere Anzahl von Parametern aus einer großen Menge von Studien extrahiert, gesammelt und analysiert. Ein Anspruch auf das Einbeziehen jeder einzelnen Veröffentlichung wird hierbei nicht erhoben. Dies unterscheidet systematische *Scoping-Reviews* von systematischen *Reviews*, in denen detaillierte Informationen bezüglich aller relevanter Parameter hinsichtlich einer sehr spezifischen Forschungsfrage gesammelt werden, um diese Frage zu beantworten. Um einen breiten Überblick über eine große Anzahl von Studien schaffen zu können wurde ein systematisches *Scoping-Review* und kein systematisches *Review* durchgeführt.

Ein umfassender Suchfaden wurde entwickelt, um eine systematische Suche durchzuführen. Die Methodik und Durchführung der vorliegenden Arbeit wurden vor Abschluss der systematischen Suche in einem Studienprotokoll festgelegt und online veröffentlicht. Zwei Screening-Phasen wurden von unabhängigen Personen nach vorab festgelegten Kriterien durchgeführt, um die zu inkludierenden Studien zu identifizieren. Auch die zu extrahierenden Daten wurden vorab im Studienprotokoll definiert. Die Qualität der extrahierten Daten wurde durch Kontrolle einer randomisiert ausgewählten Stichprobe von 5% der extrahierten Studien durch eine unabhängige Person sichergestellt. Die gewonnenen Daten wurden in tabellarischer und grafischer Form dargestellt und analysiert. Die statistische Auswertung der Daten wurde unter Verwendung des Fisher-Exakt-Tests und *Chi-Square*-Tests durchgeführt. Trotz eingehender Suche nach den Voll-Text-Versionen der inkludierten Studien, konnte für 13 Studien auf keiner der

zugänglichen Plattformen ein Voll-Text gefunden werden. Daher wurden diese 13 Studien aus dem *Review* ausgeschlossen.

Die Daten und Ergebnisse dieser Arbeit beruhen auf den Angaben, die in den Veröffentlichungen durch die Forschenden bereitgestellt wurden. Während der Extraktion der Daten fiel auf, dass häufig keine vollständigen Angaben über Tier-Modell-, Studiencharakteristika und Charakteristika des chirurgischen Eingriffs gemacht wurden und kein perioperatives Schmerzmanagement beschrieben wurde. Durch dieses schlechte *Reporting* kann die Qualität der gewonnenen Informationen limitiert sein, da es beispielsweise sein könnte, dass ein perioperatives Schmerzmanagement angewandt wurde, obwohl dies nicht in der Veröffentlichung beschrieben wurde. Eine Möglichkeit, um fehlende Informationen zu beschaffen, hätte die Kontaktaufnahme mit den Forschenden dargestellt. Eine Studie aus 2005 (RICHARDSON & FLECKNELL, 2005) hat ein *Review* zur analgetischen Versorgung von Versuchstieren, die einem chirurgischen Eingriff unterzogen wurden, durchgeführt und dabei die Forschenden jener Studien kontaktiert, in denen kein Schmerz-Management beschrieben wurde. Ca. 30% der Kontaktierten antworteten auf die Anfrage, wobei davon ca. 70% der Personen beschrieben, dass kein Management betrieben wurde. 10% waren sich nicht sicher und 18% beschrieben, dass ein Analgetikum verabreicht wurde, obwohl dies nicht in der Veröffentlichung beschrieben wurde. Auch in einer weiteren Studie aus dem Jahr 2009 (STOKES et al., 2009) wurden Untersuchungen zur analgetischen Versorgung von Versuchstieren durchgeführt und die Forschenden kontaktiert, insofern kein perioperatives Schmerzmanagement beschrieben wurde. Auch hier wurden die Ergebnisse der Studie, dass in einem Großteil der Studien kein Schmerzmanagement durchgeführt wurde, nicht signifikant durch die Rückmeldungen der Kontaktierten verändert. Aufgrund der großen Anzahl der in dieses *Review* inkludierten Studien, den Ergebnissen der vorher genannten der Studien, sowie des großen verstrichenen Zeitraums zu den Studien aus dem Jahr 2009, wurde entschieden keinen Kontakt zu den Forschenden aufzunehmen und dadurch zu versuchen, zusätzliche Informationen zu erlangen. Daher sind die Ergebnisse dieser Arbeit durch die Unvollständigkeit des *Reportings* durch die Autorinnen und Autoren der inkludierten

Veröffentlichungen limitiert und eine nicht durchgeführte analgetische Versorgung kann nicht mit Sicherheit von einem schlechtem *Reporting* differenziert werden.

Es bleibt daher zu beachten, dass die Ergebnisse dieser Arbeit auf den beschriebenen Umständen durch die Forschenden beruhen und durch diese Angaben limitiert sein können.

2. Diskussion der Ergebnisse

Die Auswertung der Daten für die vorliegende Arbeit ergab, dass der Anteil der Studien, die ein perioperatives Schmerzmanagement beschrieben, im Vergleich von 2009 zu 2019 zugenommen hat, jedoch weiterhin bei einem Großteil der inkludierten Studien kein perioperatives Schmerzmanagement beschrieben wurde. Zusätzlich beschrieben nur wenige Studien die Verwendung multimodaler Ansätze. Diese Erkenntnisse decken sich mit Ergebnissen aus vorangegangenen Studien (RICHARDSON & FLECKNELL, 2005; STOKES et al., 2009; JIRKOF, 2017; FLECKNELL, 2018; FOLEY et al., 2019; WOLTER et al., 2021). Hier zeigten beispielsweise Stokes et al., dass bei nur ca. 25% der Studien, in denen Labornager einem chirurgischen Eingriff unterzogen wurden, ein perioperatives analgetisches Schmerzmanagement durchgeführt wurde (STOKES et al., 2009). Auch Richardson & Flecknell et al. (2005) kamen zu einem ähnlichen Ergebnis. In beiden Studien wurde festgestellt, dass eine Zunahme an Studien, die den Einsatz von Analgetika oder Lokalanästhetika beschrieben, zwischen den jeweils verglichenen Jahren zu erkennen war, jedoch auch hier im Großteil der Studien kein perioperatives Schmerzmanagement beschrieben wurde. Die unzureichende oder gänzlich ausbleibende Behandlung von kraniotomie-assoziierten Schmerzen bei Labornagern scheint zumindest in Bezug auf Kraniotomien weiterhin ein Problem in der Versuchstierforschung darzustellen. Dies ist alarmierend, da eine analgetische Versorgung von Versuchstieren nicht nur aus ethischen, sondern auch aus wissenschaftlichen sowie rechtlichen Aspekten eine wichtige Grundlage für das Handeln von Forschenden darstellt (EUROPEAN PARLIAMENT, 2010; CARBONE, 2011; CARBONE & AUSTIN, 2016; JIRKOF, 2017). Die Auswirkungen von akuten sowie chronischen postoperativen Schmerzen auf den gesamten

Organismus wurden intensiv erforscht und stellen weiterhin einen wichtigen Forschungsgegenstand dar. Wie bereits im theoretischen Hintergrund beschrieben, können unbehandelte oder nicht ausreichend behandelte Schmerzen eine Vielzahl von Effekten auslösen, welche Einfluss auf Forschungsergebnisse und Variabilität von Daten haben können, wodurch eine Reproduzierbarkeit der Experimente unmöglich sein kann (JIRKOF, 2017). Hierbei können durch nicht adäquat behandelte Schmerzen, insbesondere akute Schmerzen, eine Vielzahl von pathophysiologischen Veränderungen wie endokrine, metabolische und entzündliche Reaktionen ausgelöst werden, die sich auf den Körper auswirken (JOSHI & OGUNNAIKE, 2005). Beim Menschen ist bekannt, dass unkontrollierte postoperative Schmerzen unter anderem zu einem erhöhten Risiko für postoperative Komplikationen sowie zu einem verlängerten Heilungs- und Genesungsprozess führen können (BASALI et al., 2000; ORTIZ-CARDONA & BENDO, 2007; FLEXMAN et al., 2010; DAHL & KEHLET, 2011; HANSEN et al., 2013). Viele dieser Effekte sind auch bei Tieren bekannt. Die Auswirkungen von unbehandelten postoperativen Schmerzen wurden bereits eingehend im theoretischen Hintergrund dieser Arbeit beschrieben. Beispielfhaft sollen hier erneut nur einige der bei Nagetieren bekannten Effekten genannt werden. Hierzu zählen unter anderem Veränderungen der körperlichen Aktivität, Abnahme der Futter- und Wasseraufnahme sowie Veränderungen im Fellpflege-, Nestbau- und Buddelverhalten (CARSTENS & MOBERG, 2000; JIRKOF et al., 2010; JIRKOF et al., 2012; JIRKOF et al., 2013). Durch diese Effekte können Untersuchungen des Verhaltens der Tiere beeinflusst und verfälschte Ergebnisse gewonnen werden (CHO et al., 2019). Aufgrund dessen können wissenschaftliche *Read-out*-Parameter beeinflusst werden, welche wiederum einen großen Einfluss auf die Reproduzierbarkeit, Präzision und Validität der experimentellen Daten haben können (JIRKOF, 2017; PETERSON et al., 2017; JIRKOF & POTSCHKA, 2021). Ein inadäquates oder fehlendes postoperatives Schmerzmanagement stellt zusätzlich einen Risikofaktor für die Entstehung chronischer postoperativer Schmerzen dar. Es ist bekannt, dass die Risiken postoperativer Komplikationen erhöht sowie die Entstehung chronischer postoperativer Schmerzen begünstigt werden (KEHLET et al., 2006; PRABHAKAR et al., 2014), da akute Schmerzen bei nicht ausreichender Behandlung über eine zentrale Sensibilisierung zur Entstehung chronischer

Schmerzen mit Hyperalgesie und Allodynie führen können (JIRKOF, 2017). Aufgrund der genannten Risikofaktoren und Einflüsse von Schmerzen auf den Organismus ist es erschreckend festzustellen, dass, in einem Großteil der Studien, sowohl im Jahr 2009 als auch 2019 kein perioperatives Schmerzmanagement beschrieben wurde. Dies gibt Anlass zur Sorge bezüglich des Wohlergehens der verwendeten Labornager, da das Tierwohl aufgrund des fehlenden Schmerzmanagements in vielen Fällen gefährdet sein könnte. Es gibt Hinweise darauf, dass in Studien die Versuche an Labornagern durchführen, seltener der Einsatz von Analgetika beschrieben wird, als in Studien die größere Säugetiere wie Primaten, Hunde oder Schweine verwenden (COULTER et al., 2009). Dies ist nicht zu vertreten, da bekannt ist, dass alle Säugetiere – auch Mäuse und Ratten – den aversiven Zustand der Schmerzempfindung wahrnehmen können und Nagetiere somit keine weniger empfindungsfähigen Tiere darstellen (NATIONAL RESEARCH COUNCIL COMMITTEE ON & ALLEVIATION OF PAIN IN LABORATORY, 2009). Hierdurch ergibt sich für Personen die an Labornagern forschen die Verantwortung ein angemessenes Schmerzmanagement durchzuführen. Laut Foley et al. sollte ohnehin allgemein anerkannt sein, dass bei schmerzhaften Eingriffen ein Schmerzmanagement durchzuführen ist (FOLEY et al., 2019). Beim Menschen wurde die Kraniotomie lange als Eingriff mit geringeren Schmerzen im Vergleich zu anderen chirurgischen Verfahren eingeschätzt (DUNBAR et al., 1999). Aktuelle Forschungsergebnisse deuten jedoch darauf hin, dass Menschen postoperativ häufig an mäßigen bis starken Schmerzen leiden und dass kraniotomie-assoziierte Schmerzen oft nur unzureichend therapiert werden (PAPANGELOU et al., 2013; DUNN et al., 2016; BELLO et al., 2022). Für Labornager wurden kraniotomie-assoziierten Schmerzen bei der intrazerebralen Implantation von Elektroden laut eines Statements der ACLAM als minimal bis mild definiert (KOHN et al., 2007). Vor dem Hintergrund der Erkenntnisse beim Menschen könnte jedoch auch hier eine Fehleinschätzung vorgenommen worden sein. In der EU-Richtlinie 2010/63/EU⁶ ist die Kraniotomie als Verfahren mittleren Schweregrads eingeordnet. Vorausgesetzt wird hierfür jedoch eine Narkose in

⁶ Richtlinie 2010/63/EU des Europäischen Parlaments und des Rates vom 22. September 2010 zum Schutz der für wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tiere, ABl. L 170 vom 05.06.2019, S. 115

Kombination mit einer angemessenen analgetischen Versorgung. Da in einem Großteil der vorliegenden Studien keine analgetische Versorgung der Tiere beschrieben wurde, wären die durchgeführten Eingriffe auf Grundlage der EU-Richtlinie als weitaus schwerwiegender einzuordnen. Die Grundlage für die Entscheidung, ob Versuchstiere experimentell verwendet und damit belastet werden dürfen, basiert auf dem Ansatz, dass der Nutzen der gewonnenen Erkenntnisse des Experiments die Belastung der verwendeten Tiere überwiegen muss. Das 3R-Prinzip beschreibt den Ansatz, die Verwendung von Versuchstieren zu reduzieren und die Belastung der Tiere so gering wie möglich zu halten. Hierbei dürfen Versuchstiere nur verwendet werden, insofern keine tierfreien Methoden zur Verfügung stehen und die erwarteten Erkenntnisse von großer Bedeutung für den wissenschaftlichen Fortschritt sind (RUSSELL & BURCH, 1959). Da die Belastung der Tiere durch ein angemessenes und ausreichendes perioperatives Schmerzmanagement effizient gesenkt werden kann, stellt die analgetische Versorgung einen wichtigen Aspekt der Implementierung des 3R-Prinzips, speziell des *Refinements*, dar. Sollte jedoch eine Reduktion der Belastung der Tiere (beispielsweise durch Gabe von Analgetika) dazu führen, dass die Ergebnisse des Experiments verändert werden und dadurch der Nutzen des Experiments abgeschwächt oder gar verloren geht, darf von der Verwendung eines Schmerzmanagements abgesehen werden (FLECKNELL, 2018). Dies dürfte jedoch nur in den wenigsten Situationen der Fall sein, da, abgesehen von seltenen Ausnahmen, aufgrund der großen Anzahl an zur Verfügung stehenden Wirkstoffen und Therapiemöglichkeiten ein adäquates Schmerzmanagement bei einem Großteil der durchgeführten Studien möglich sein sollte. Eine eingehende Betrachtung der Effekte einer analgetischen Versorgung sowie aller möglichen Therapieoptionen sollte daher für nahezu alle Studien den Einsatz von Maßnahmen zur Prävention oder Therapie von Schmerzen ermöglichen (PERCIE DU SERT et al., 2017). Eine häufig genannte Begründung, weshalb von der Verwendung von Analgetika oder Lokalanästhetika abgesehen wird, ist die Befürchtung, dass diese pharmakologischen Wirkstoffe über Nebenwirkungen oder andere Mechanismen Einfluss auf Ergebnisse des Experiments nehmen könnten (RICHARDSON & FLECKNELL, 2005). Beim Menschen wird beispielsweise befürchtet, dass eine perioperative analgetische Versorgung von kraniotomie-

assozierten Schmerzen mit Opioiden zu Bluthochdruck, Übelkeit und Erbrechen, Sedation, reduzierter Blutkoagulation und Hyperkapnie führen könnte (LESLIE & WILLIAMS, 2005; VADIVELU et al., 2016). Es ist jedoch, wie bereits eingehend diskutiert, zu bedenken, dass auch Schmerzen über verschiedenste Mechanismen großen Einfluss auf die Ergebnisse von Experimenten und deren Validität haben können (JIRKOF, 2017) und dass akute Schmerzen zu einem gehäuften Auftreten von postoperativen Komplikationen führen können (BASALI et al., 2000). Insbesondere durch die Verwendung multimodaler Ansätze des perioperativen Schmerzmanagements kann eventuell auftretenden Nebenwirkungen der einzelnen Analgetika und Lokalanästhetika effektiv vorgebeugt werden. Hierzu werden synergistische und additive Mechanismen der unterschiedlichen Wirkstoffe genutzt, wodurch die erforderliche Dosis der einzelnen Wirkstoffe und somit auch das Auftreten von Nebenwirkungen reduziert werden kann (CARLI & ASENJO, 2003). Besonders vor diesem Hintergrund ist es enttäuschend zu sehen, dass nur in einem kleinen Teil der Studien multimodale Ansätze des perioperativen Schmerzmanagements angewendet wurden. Lediglich 1,76 % der Studien im Jahr 2009 und 5,7 % im Jahr 2019 beschrieben deren Verwendung. Multimodale Ansätze des Schmerzmanagements werden sowohl in der Human- und Veterinärmedizin als auch für die Verwendung in experimentellen Studien empfohlen (WHITE & KEHLET, 2010; BARAZANCHI et al., 2018; FLECKNELL, 2018; FOLEY et al., 2019). Die Kombination unterschiedlicher Wirkstoffe ermöglicht eine Interferenz mit den nozizeptiven Leitungsbahnen auf unterschiedlichen Ebenen (KEHLET & DAHL, 1993; CORLETTO, 2007). Hierdurch kann die Schmerzempfindung, -transmission und -modulation durch die unterschiedlichen Wirkmechanismen der verschiedenen Wirkstoffe beeinflusst werden (CORLETTO, 2007). Die multimodale Applikation verschiedener Analgetika birgt zusätzlich den Vorteil, dass der perioperative Opioid-Bedarf gesenkt werden kann (BRODNER et al., 2001; EGGERSTEDT et al., 2019), da Nicht-Opioid-Analgetika und Opioid-Analgetika unterschiedliche Wirkmechanismen besitzen, wodurch additive Effekte genutzt werden können. Dies führt dazu, dass die Dosis verabreichter Opiode reduziert werden kann, was wiederum zu einem vermindertem Auftreten von opioid-assoziierten Nebenwirkungen führt (WHITE, 2008). Laut einer Empfehlung des *National Research Councils* sollte eine multimodale Analgesie auf jeden Fall in

Betracht gezogen werden, wenn der chirurgische Eingriff als moderat bis schwer eingeschätzt wird (NATIONAL RESEARCH COUNCIL COMMITTEE ON & ALLEVIATION OF PAIN IN LABORATORY, 2009). Vor dem Hintergrund der eventuell als zu niedrig eingeschätzten Belastung von Labornagern in Bezug auf Kraniotomien stellt die multimodale analgetische Versorgung einen attraktiven Ansatz des Schmerzmanagements dar. Es ist jedoch hervorzuheben, dass ein multimodales Schmerzmanagement nicht nur bei kraniotomie-assoziierten Schmerzen, sondern auch bei sonstigen chirurgischen Eingriffen an Versuchstieren eine wichtige Maßnahme zur Reduktion der Belastung und Verbesserung des Wohlergehens der Tiere darstellen sollte. Daher ist es schade zu sehen, dass multimodale Ansätze in den vorliegenden Studien nur selten beschrieben wurden. Anlass zur Hoffnung gibt jedoch, dass die Verwendung dieser multimodalen Ansätze im Vergleich von 2009 bis 2019 zugenommen hat.

Die in beiden Jahren vorwiegend verwendeten Wirkstoffgruppen zur perioperativen analgetischen Versorgung stellten Analgetika und Lokalanästhetika dar. Hier konnte für beide Gruppen eine Zunahme der Verwendung festgestellt werden. Zur Gruppe der Analgetika zählen Opioid-Analgetika und Nicht-Opioid-Analgetika. Eine Präferenz für die Verwendung einer dieser beiden Gruppen konnte nicht festgestellt werden.

Es ist erfreulich, dass die Verwendung von Lokalanästhetika im Vergleich von 2009 zu 2019 zugenommen hat, da sowohl die Infiltration der Haut als auch die Blockade von Nerven, die das Operationsgebiet innervieren, mit Lokalanästhetika effiziente Methoden des perioperativen Schmerzmanagements darstellen. Die Effizienz bei Kraniotomien am Menschen wurde in unterschiedlichen Studien bestätigt (GUILFOYLE et al., 2013; VALLAPU et al., 2018). Sie beruht auf der Fähigkeit der Lokalanästhetika, die Aktivierung des nozizeptiven Systems zu verhindern und somit die Empfindung des Schmerz-Reizes zu unterdrücken. Da das Aktionspotenzial im Nerv als Reaktion auf einen nozizeptiven Reiz aufgrund des Wirkmechanismus der Lokalanästhetika nicht generiert werden kann, wird die Transduktion des Reizes unterbunden (LIRK et al., 2014; LASCELLES & KIRKBY SHAW, 2016) und letztendlich die Empfindung von Schmerzen verhindert (LASCELLES & KIRKBY SHAW, 2016; DURST et al., 2021). Somit stellen

Lokalanästhetika eine attraktive Möglichkeit zur perioperativen und präventiven Schmerzbehandlung dar (DURST et al., 2021). Durch das Verhindern der zentralen Sensibilisierung kann auch der Entstehung von chronischen Schmerzen vorgebeugt werden (JIRKOF, 2017). In Studien am Menschen konnte gezeigt werden, dass eine Lokalanästhesie mittels Infiltration der Kopfhaut vor Beginn der Kraniotomie wirkstoffabhängig postoperativ bis zu einigen Stunden anhalten kann. Der analgetische Effekt kann wirkstoffabhängig postoperativ bis zu zwölf Stunden anhalten, wenn eine weitere Infiltration des umliegenden Gewebes der Kraniotomie zusätzlich noch einmal vor dem Erwachen aus der Anästhesie durchgeführt wird (BAN et al., 2019). Leider ist die Gesamtzahl der vorliegenden Studien, die die Verwendung von Lokalanästhetika beschrieben, jedoch sehr niedrig, was aufgrund der genannten Vorteile zu bedauern ist.

Die Verwendung von Nicht-Opioid-Analgetika, sowohl von NSAIDs als auch von antipyretischen Analgetika, nahm im Vergleich von 2009 bis 2019 ebenso zu. Hierbei wurden lediglich sog. klassische NSAIDs verwendet. COX-2-selektive NSAIDs, Coxibe, wurden nicht verwendet. Die am häufigsten verwendeten Wirkstoffe stellen Carprofen, Meloxicam und Ketoprofen dar. Der Einsatz von NSAIDs wird im Kontext von Kraniotomien teilweise als kritisch angesehen, da diese Wirkstoffgruppe zu einer verminderten Koagulation des Blutes führen und somit die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von intrakraniellen Blutungen erhöhen kann (CHOU et al., 2016; TSAOUSI et al., 2017). Vor diesem Hintergrund könnten Coxibe einen Vorteil darstellen, da sie nicht zu einer verminderten Koagulation des Blutes führen (LUTMAN et al., 2018). Beim Menschen werden sie aufgrund ihrer Eigenschaft das Risiko für das Auftreten von kardio- und zerebrovaskulären Nebenwirkungen zu erhöhen, jedoch selten in Bezug auf Kraniotomien eingesetzt (BHALA et al., 2013; CHOU et al., 2016; WAMPOLE & SMITH, 2019). NSAIDs üben einerseits durch die Hemmung der Prostaglandinsynthese einen analgetischen als auch antiinflammatorischen Effekt aus. Da sie jedoch mit einigen Nebenwirkungen assoziiert sind, wird häufig von deren Anwendung abgesehen. Die am häufigsten beschriebene Nebenwirkung ist die gastrointestinale Toxizität der NSAIDs (LASCELLES et al., 2005). Hierbei kann es durch einen Mangel von Prostaglandinen in der gastrointestinalen Schleimhaut zu

Läsionen, Blutungen und Perforationen kommen. Betroffen sein können sowohl die Magenschleimhaut als auch die Schleimhaut von Dünn- und Dickdarm (WALLACE et al., 2011). Weitere Nebenwirkungen stellen eine renale Toxizität, Hepatotoxizität und negative Einflüsse auf Heilungs- und Remodellierungsprozesse von Knochen und Knorpel dar. Es ist jedoch bei allen Nebenwirkungen wichtig zu beachten, dass sie häufig in Bezug auf eine chronische Verabreichung auftreten und nur selten bei einer kurzzeitigen Anwendung zu beobachten sind (HARDER & AN, 2003). Daher wäre eine vorübergehende Therapie in Kombination mit weiteren Wirkstoffen wie Opioiden oder Lokalanästhetika im Sinne eines multimodalen Ansatzes erstrebenswert, da auch hier die Nebenwirkungen reduziert werden könnten. Der antithrombotische Effekt der klassischen NSAIDS kann durch die Verwendung von COX-2-selektiven NSAIDS vermieden werden.

Die Verwendung von antipyretischen Analgetika wie Paracetamol und Metamizol wurde in einigen Studien beschrieben. Hier ist zu beachten, dass diese Wirkstoffe in therapeutischer Dosis keinen antiinflammatorischen Effekt besitzen. Sie üben jedoch antipyretische und antiphlogistische Effekte aus. Im Vergleich zu NSAIDS besitzen sie keine unerwünschten antithrombotischen Nebenwirkungen (PALMER et al., 1994; VADIVELU et al., 2016; LUTMAN et al., 2018), weshalb sie als eine durchaus attraktive Option für das perioperative Management von kraniotomie-assoziierten Schmerzen bei Mäusen und Ratten angesehen werden könnten. Es muss jedoch bezweifelt werden, ob ein Wirkstoff wie Metamizol eine ähnliche analgetische Effektivität bei kraniotomie-assoziierten Schmerzen erreichen kann, wie ein Opioid es könnte. Der spasmolytische Effekt des Metamizols kann beispielsweise in Bezug auf laparotomie-assoziierte Schmerzen vorteilhaft sein. Wie effektiv dieser Mechanismus in Bezug auf kraniotomie-assoziierte Schmerzen ist, ist fraglich.

Auch die Verwendung von Opioiden hat von 2009 bis 2019 zugenommen. Zu den hier am häufigsten genannten Wirkstoffen zählen Buprenorphin, Butorphanol und Fentanyl. Der Großteil der Studien beschrieb jedoch die Verwendung von Buprenorphin. Buprenorphin stellt ein schnell wirkendes und potentes Opioid dar, das heutzutage einer der am häufigsten verwendeten Wirkstoffe zur

postoperativen analgetischen Versorgung von Labornagern ist (ROUGHAN & FLECKNELL, 2002; BOMZON, 2006; COWAN, 2007; BLAHA & LEON, 2008). Der Einsatz von Opioiden zur Behandlung perioperativer Schmerzen beim Menschen wird häufig kritisch angesehen, da befürchtet wird, dass opioid-assoziierte Nebenwirkungen zu Komplikationen wie Sedation, Atemdepression, erhöhtem intrakraniellen Druck und Übelkeit und Erbrechen, sowie zu einer erschwerten neurologischen Beurteilung führen könnten (LESLIE & WILLIAMS, 2005; ORTIZ-CARDONA & BENDO, 2007; DUNN et al., 2016; VADIVELU et al., 2016; BAN et al., 2019). Bei Labornagern werden Nebenwirkungen wie Übelkeit, *Pica*-Verhalten, Appetitsverlust und Konstipation befürchtet (BOMZON, 2006; TALLETT et al., 2009; SARABIA-ESTRADA et al., 2017). Die Verwendung von Opioiden stellt aufgrund ihrer starken analgetischen Eigenschaften einen effektiven Ansatz des perioperativen Schmerzmanagements dar. Problematisch sind jedoch die genannten Nebenwirkungen. Daher repräsentiert auch vor diesem Hintergrund die multimodale Analgesie eine wichtige Möglichkeit, da durch eine multimodale Verwendung von Opioiden und anderen Nicht-Opioid-Analgetika das Auftreten von opioid-assoziierten Nebenwirkungen reduziert werden kann.

Nicht nur die verwendeten Analgetika oder Lokalanästhetika, sondern auch der Zeitpunkt der Applikation und das Applikationsintervall haben Einfluss auf die Effizienz und Wirksamkeit des Schmerzmanagements. Ein großer Teil der Studien beschrieb ausschließlich postoperativ ein Schmerzmanagement angewandt zu haben. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass bereits während des chirurgischen Eingriffs eine Aktivierung des nozizeptiven Systems erfolgt sein kann, wodurch das Risiko besteht, dass es zu einer zentralen Sensibilisierung kommen kann. Um eine adäquate Analgesie zu gewährleisten, sollte die Aktivierung des nozizeptiven Systems sowohl während als auch nach dem chirurgischen Eingriff bestmöglich verhindert werden (VADIVELU et al., 2016). Studien haben gezeigt, dass eine zentrale Sensibilisierung und somit die Entstehung chronischer postoperativer Schmerzen durch die präoperative Applikation von Analgetika effektiver verhindert werden kann als durch eine alleinige postoperative Applikation von Analgetika (WOOLF, 2011). Daher stellt auch die präventive Analgesie, zusätzlich zur multimodalen Analgesie, einen wichtigen Ansatz der Prävention des

Auftretens von chronischen postoperativen Schmerzen dar (MØINICHE et al., 2002; BRENNAN & KEHLET, 2005). Es ist enttäuschend festzustellen, dass nur in einem kleinen Teil der Studien sowohl prä- als auch postoperativ ein Schmerzmanagement beschrieben wurde. Auch die Häufigkeit der Applikation der Analgetika kann einen Einfluss auf das Wohlergehen und Verhalten der Tiere haben. So birgt eine mehrfache Applikation von Analgetika einerseits den Vorteil, dass die Wirkstoffkonzentration im Blutplasma und Gewebe aufrechterhalten und eine analgetische Abdeckung gewährleistet werden kann. Dies trifft besonders bei Labornagern zu, da bei diesen Tieren aufgrund des hohen Stoffwechselumsatzes nur wenige Wirkstoffe zur Verfügung stehen, die eine längere Wirkdauer als acht-zwölf Stunden besitzen (FOLEY, 2014). Andererseits haben Studien gezeigt, dass die wiederholte Fixierung zum Durchführen einer Injektion Stress bei den Tieren auslöst (MOHAWK & LEE, 2005; JIRKOF et al., 2015). Da dieser Stress negative Effekte auf den postoperativen Erholungsprozess ausübt und das Wohlergehen der Tiere beeinträchtigt, wurden alternative Applikationsmöglichkeiten entwickelt. Diese sollen eine stressfreie Applikation und einen kontinuierliche Wirkstofffreisetzung ermöglichen. Die orale Applikation über das Trinkwasser (JESSEN et al., 2007; SWENSON et al., 2007) oder Futtermittel (z.B. Pellets (MOLINA-CIMADEVILA et al., 2014), Nuss-Nougat-Creme (GOLDKUHL et al., 2008; KALLIOKOSKI et al., 2011)) stellen eine Möglichkeit zur selbstständigen Aufnahme des Wirkstoffs als Alternative zur Injektion dar. Studien haben zwar gezeigt, dass die orale Applikation von Analgetika über das Trinkwasser zwar im Vergleich zur Injektion eine niedrigere Effektivität zeigen, Schmerz-Scores postoperativ in den ersten 24 Stunden jedoch trotzdem gesenkt werden konnten (CHO et al., 2019). In Kombination mit vermindertem Stress durch multiple Injektionen kann die orale Applikation von Analgetika somit eine effektive Methode darstellen. Es bedarf jedoch weiterer Forschung, um die Effektivität dieser Methode zu verbessern. Andere Studien haben wiederum gezeigt, dass die orale Aufnahme von Analgetika über Futtermittel einerseits eine guten analgetische Effektivität besitzt und zusätzlich ein postoperativer Gewichtsverlust der Tiere verhindert werden konnte (MOLINA-CIMADEVILA et al., 2014). Eine weitere Möglichkeit, die zusätzliche postoperative Belastung von multiplen Injektionen aufgrund der nötigen Fixation zu reduzieren, stellen sogenannte *Sustained-Release*-Formulierungen dar

(CARBONE et al., 2012; FOLEY, 2014; JIRKOF et al., 2015). Hierbei werden Depot-Formulierungen von Analgetika verabreicht, welche mittels einer langsamen und kontinuierlichen Wirkstofffreisetzung eine gleichbleibende effektive therapeutische Wirkstoffkonzentration im Blut gewährleisten. Studien haben gezeigt, dass die Applikation einer Depot-Formulierung Buprenorphins postoperativ eine langanhaltende Analgesie ausübt und gleichzeitig nur geringe Nebenwirkungen bewirkt (JIRKOF et al., 2015). Diese Depot -Formulierungen sind jedoch leider noch nicht in Deutschland zugelassen und ihre Verwendung wurde in keiner der inkludierten Studien beschrieben.

Die Planung des analgetischen Managements muss in enger Abstimmung mit der anästhetischen Versorgung des Tieres stattfinden, da einige anästhetische Substanzen die Effektivität von Analgetika beeinflussen oder selbst analgetische Effekte ausüben können. Zu diesen Wirkstoffen zählen beispielsweise Ketamin, Urethan und α -sympathomimetische Wirkstoffe wie Xylazin. Andere Anästhetika, wie beispielsweise Isofluran, Sevofluran und Halothan üben keinen analgetischen Effekt aus und erfordern in jedem Fall eine perioperative analgetische Versorgung der Tiere (MILLER et al., 2020). Hierbei ist interessant zu sehen, dass die Verwendung inhalierbarer Anästhetika im Vergleich von 2009 zu 2019 deutlich zugenommen hat, wobei Isofluran das am häufigsten verwendete Anästhetikum darstellte. Des Weiteren wurden Halothan, Sevofluran und Desfluran verwendet. Die Anästhesie mittels inhalierbarer Anästhetika birgt einige Vorteile, da diese Wirkstoffe Eigenschaften wie eine gute Steuerbarkeit der Tiefe und Dauer der Anästhesie und eine geringe Belastung des Stoffwechsels des Tieres aufgrund einer niedrigen Metabolisierung, Biotransformation und Elimination der Wirkstoffe besitzen (BUIRAGO et al., 2008; JEDLICKA et al., 2021b). Es ist jedoch zu beachten, dass aufgrund der fehlenden analgetischen Eigenschaften dieser Wirkstoffe, bei alleiniger Verwendung von Inhalationsanästhetika, eine Analgesie nur während des Zustands der Bewusstlosigkeit gewährleistet ist (MILLER et al., 2020). Werden perioperativ keine Analgetika eingesetzt, sind die Tiere, sobald sie das Bewusstsein wiedererlangen, wieder empfindungsfähig und nicht analgetisch abgedeckt. Zusätzlich besteht das Risiko, dass es aufgrund des fehlenden analgetischen Managements zu einer Sensibilisierung kommen kann, wodurch die

Wahrscheinlichkeit des Auftretens von chronischen postoperativen Schmerzen sowie deren Intensität deutlich steigen kann (LATREMOLIERE & WOOLF, 2009). Vor diesem Hintergrund ist erschreckend zu sehen, dass 2019 im Vergleich zu 2009 häufiger Inhalationsanästhetika verwendet wurden, jedoch bei einem Großteil dieser Studien perioperativ weiterhin kein analgetisches Management betrieben wurde. Dies deckt sich mit Ergebnissen weiterer Studien (GKROUZOU DI et al., 2022a). Laut eines Experten-Statements der GV-Solas sollte eine alleinige Inhalationsanästhesie, ohne zusätzliche Verwendung von Analgetika, nicht angewandt werden (https://www.gv-solas.de/wp-content/uploads/2021/08/Statement_on_anaesthesia_methodologies_2016.pdf). Dasselbe trifft auch bei der Verwendung von Injektionsanästhetika wie Pentobarbital oder Urethan zu. Werden jedoch Wirkstoffe wie Ketamin oder α 2-Sympathomimetika wie Xylazin oder Medetomidin oder Kombinationen, die diese Wirkstoffe enthalten, zur Anästhesie verwendet, können die analgetischen Eigenschaften dieser Stoffe einen wirksamen Beitrag zur analgetischen Abdeckung leisten. Es ist jedoch grundsätzlich zu bedenken, dass allgemein anerkannt sein sollte, dass bei schmerzhaften Eingriffen ein Schmerzmanagement durchzuführen ist (FOLEY et al., 2019). Die schlechte Steuerbarkeit und Kontrollierbarkeit von Injektionsanästhetika stellen jedoch einen deutlichen Nachteil im Vergleich zur Inhalationsanästhesie dar.

Ein weiterer wichtiger Aspekt bei der Durchführung jeglicher Form der Anästhesie ist die Überwachung (*Monitoring*) des Tieres während der Narkose. Hierbei muss die Tiefe der Anästhesie überwacht werden um zu gewährleisten, dass die Vitalparameter der Tiere sich im physiologischen Bereich befinden und die Tiere den Zustand der Bewusstlosigkeit nicht verlassen, damit im Falle der Verwendung einer Inhalationsanästhesie eine Analgesie zumindest während des Eingriffs gegeben ist (NAVARRO et al., 2021). Das *Monitoring*, sowie Maßnahmen zur perioperativen Versorgung (z.B. Applikation von Augensalbe, Aufrechterhaltung der Körpertemperatur) und nicht-pharmakologische Ansätze der Schmerzbehandlung (z.B. Kühlen der Narbe, Massagen oder Physiotherapie) wurden in der Auswertung der Teilmenge von 200 Studien erfasst. Hier wurde lediglich in einem Viertel der Studien ein *Monitoring* der Tiere beschrieben.

Zusätzliche Maßnahmen zur perioperativen Versorgung und nicht-pharmakologischen Schmerzmanagement wurden in einem weitaus kleineren Teil der Studien erwähnt. Ein perioperatives *Monitoring* ist bei Nagetieren besonders wichtig, da bei diesen Tieren ein erhöhtes Risiko für anästhesie-assoziierte perioperative Mortalität besteht, wobei die meisten Tiere während oder nach der Anästhesie sterben (BRODBELT, 2009). Zusätzlich können ein perioperatives *Monitoring*, Maßnahmen zur perioperativen Versorgung sowie nicht-pharmakologische Ansätze der Schmerzbehandlung die Entstehung von Schmerzen, das *Outcome* des chirurgischen Eingriffs sowie den postoperativen Genesungsprozess positiv beeinflussen und damit das Auftreten von anästhesie-assoziiierter Mortalität reduzieren (SCHULER et al., 2009). Vor diesem Hintergrund ist es ernüchternd zu sehen, dass nur in einem sehr kleinen Teil der Studien ein solches Management beschrieben wurde. Eine weitere Möglichkeit, postoperativ das Wohlergehen der Tiere zu steigern, stellt die Umsetzung unterschiedlicher zusätzlicher Maßnahmen zur Pflege der Tiere dar. Hierbei können beispielsweise die Bereitstellung von aufgeweichtem Futter, die subkutane Applikation von Flüssigkeit oder das Aufwachen der Tiere aus der Anästhesie in Wärmeboxen oder auf Wärmematten Möglichkeiten darstellen. Auch diese Maßnahmen wurden nur in einzelnen Studien beschrieben. In einigen inkludierten Studien wurde beschrieben, dass die Tiere postoperativ einzeln gehalten wurden. Studien haben jedoch gezeigt, dass die Einzelhaltung von sozialen Tieren wie Labornagern zu Stress führt, wodurch letztendlich auch die Ergebnisse des Experiments beeinflusst werden können (REINHARDT, 2004; GKROUZOU DI et al., 2022a).

Es wurde bereits berichtet, dass in vielen Tierversuchen wichtige methodische Details wie die Randomisierung und Verblindung von am Experiment beteiligten Personen vernachlässigt werden, wodurch das Risiko einer Verzerrung gegeben ist (BEBARTA et al., 2003; MIGNINI & KHAN, 2006; KILKENNY et al., 2009; LANDIS et al., 2012; MOJA et al., 2014; BARCOT et al., 2019). Dies deckt sich mit den Erkenntnissen dieser Arbeit. In den analysierten Studien der Teilmenge beschrieben nur wenige Studien eine Verblindung des Personals während des Experiments oder während der Analyse der Daten. Auch eine Randomisierung (randomisierte Gruppen-Einteilung, Durchführung des Experiments, Analyse der

Daten) oder die Durchführung einer *Power*-Analyse zur Bestimmung der Stichproben- und Gruppengröße wurde nur in wenigen Studien beschrieben. Dies deutet zum einen auf ein großes Risiko für ein vorliegendes Verzerrungspotential, zum anderen auf eine schlechte Berichterstattung (*Reporting*) hin.

Auch im Hinblick auf das *Reporting* ist bekannt, dass Informationen oder Parameter bezüglich der durchgeführten Experimente häufig nicht oder nicht vollständig angegeben werden (GULIN et al., 2015; MACLEOD et al., 2015; FLÓREZ-VARGAS et al., 2016; WEISSGERBER et al., 2018). Um dem entgegenzuwirken und das *Reporting* zu verbessern, wurden 2010 die ARRIVE-Richtlinien (*Animals in Research: Reporting in vivo Experiments-Guidelines*) veröffentlicht. In diesen Richtlinien wurden unter anderem Berichtsstandards für Tierversuche festgelegt, um ein einheitliches und ausführliches *Reporting* sicherzustellen. Studien haben jedoch gezeigt, dass sich das *Reporting* seit Veröffentlichung dieser Richtlinien nicht signifikant verbessert hat und die Richtlinien häufig nicht eingehalten werden (GULIN et al., 2015). Daraufhin wurde 2020 eine überarbeitete und detaillierte Version der ARRIVE-*Guidelines* veröffentlicht (PERCIE DU SERT et al., 2020). Es wurde jedoch auch in neueren Studien festgestellt, dass ein schlechtes *Reporting*, sowohl in Bezug auf das analgetische und anästhetische Management als auch auf Informationen zu verschiedensten Charakteristika der durchgeführten Versuche, weiterhin ein verbreitetes Problem darstellt (AVEY et al., 2016; CARBONE & AUSTIN, 2016; PRESCOTT & LIDSTER, 2017; WOLTER et al., 2021; GKROUZOU DI et al., 2022a, 2022b). Dies deckt sich mit den Ergebnissen dieser Arbeit. Im Zuge der Extraktion und Analyse von Daten aus der Teilmenge von 200 Studien wurden häufig Studien identifiziert, in denen viele Parameter nicht beschrieben wurden oder Informationen fehlten. Hierbei fehlten im Großteil der Studien beispielsweise Angaben zu Alter, Gewicht oder Geschlecht der Tiere, verwendetem Maus- oder Rattenstamm, Haltung der Tiere sowie zur Versorgung der Tiere während der chirurgischen Eingriffe, als auch Informationen zu deren Durchführung. In Bezug auf die verwendeten Analgetika und Anästhetika fehlten oft Angaben wie Dosierung (oder verwendete Menge von Lokalanästhetika pro Tier), Applikationsroute und -intervall, sowie Zeitpunkt und Anzahl der Applikationen. Ein ausführliches *Reporting* ist in Bezug auf unterschiedliche

Aspekte jedoch sehr wichtig. Einerseits sollte es anhand der Informationen in der Veröffentlichung möglich sein, ein Experiment zu replizieren (FESTING & ALTMAN, 2002) und eine tiefgehende und kritische Beurteilung der Studienergebnisse zu ermöglichen, wodurch eine unnötige doppelte Durchführung von Experimenten vermieden werden kann und somit letztendlich auch die verwendete Anzahl von Versuchstieren reduziert werden kann (KILKENNY et al., 2010). Nur durch ein ausführliches und vollständiges *Reporting* kann sichergestellt werden, dass die Qualität und Ergebnisse der Studien beurteilt werden können, ein kritischer *Peer Review* Prozess möglich ist und sowohl gesetzliche, als auch ethische Aspekte in Bezug auf das Wohlergehen der Tiere eingehalten wurden (GKROUZOU DI et al., 2022b). Weiterhin ist bekannt, dass Faktoren wie Rasse, Alter, Geschlecht und Haltungsbedingungen die Ergebnisse eines Experiments beeinflussen können, wodurch ein schlechtes *Reporting* der Tiermodell-Charakteristika dazu führen kann, dass die Ergebnisse fehlerhaft interpretiert werden (HOOIJMANS & RITSKES-HOITINGA, 2013). Ein Parameter, der jedoch häufig in den evaluierten Studien der Teilmenge von 200 Studien beschrieben wurde, stellte das Geschlecht der verwendeten Tiere dar. Hierbei war jedoch zu erkennen, dass in einem Großteil der Studien ausschließlich männliche Tiere eingesetzt wurden. Obwohl durch das *National Health Institute* empfohlen wird, dass Studien sowohl an weiblichen als auch männlichen Tieren durchgeführt werden sollen (CLAYTON & COLLINS, 2014), stellt die häufige Verwendung ausschließlich männlicher Tiere ein bekanntes Problem dar (ZUCKER & BEERY, 2010; BEERY & ZUCKER, 2011). Ergebnisse von Studien an männlichen Tieren (und Menschen) sind teilweise nicht auf weibliche Tiere übertragbar. Zusätzlich können durch die Verwendung eines einzigen Geschlechts Ergebnisse des Experiments verfälscht werden, da die Replizierbarkeit des Experiments erschwert wird.

Bei allen in diesem Kapitel beschriebenen Aspekten bleibt jedoch zu beachten, dass die Ergebnisse dieser Arbeit auf den Angaben in den Veröffentlichungen beruhen, die durch die Forschenden bereitgestellt wurden. Daher kann kein abschließendes Bild dargestellt werden, da nicht gänzlich auszuschließen ist, dass ein schlechtes Reporting vorliegt. So kann beispielsweise die Verwendung eines Analgetikums nicht beschrieben worden sein, obwohl sie durchgeführt wurde.

Daher sind die Ergebnisse dieser Arbeit durch die Unvollständigkeit des *Reporting* durch die Autoren der inkludierten Veröffentlichungen limitiert und eine nicht ausreichende analgetische Versorgung kann nicht mit Sicherheit von einem schlechtem *Reporting* differenziert werden.

3. Schlussfolgerungen

Obwohl die Datenanalyse eine Zunahme der perioperativen Verwendung von Analgetika und Lokalanästhetika von 2009 bis 2019 zeigte, ergab die Auswertung der Daten, dass lediglich bei 12,2 % der Studien aus 2009 und 25,2 % aus 2019 ein perioperatives Schmerzmanagement beschrieben wurde. Ein Trend zu einer häufigeren Verwendung von Analgetika und Lokalanästhetika im Vergleich von 2009 bis 2019 ist zwar zu erkennen, jedoch wird international weiterhin in einem Großteil der Studien keine Verwendung eines perioperativen Schmerzmanagements beschrieben. Die Verwendung eines multimodalen Schmerzmanagements hat im Vergleich von 2009 bis 2019 ebenso zugenommen. Es beschreibt jedoch nur ein Bruchteil der Studien diesen Management-Ansatz zu verwenden (2009: 1,7 %, 2019: 5,7 %). Auch das Reporting bezüglich des analgetischen und anästhetischen Managements sowie Informationen zu den verschiedensten Charakteristika der durchgeführten Versuche scheint weiterhin auf einem niedrigen Standard zu sein. In vielen Studien fehlten Angaben zu diesen Parametern. Dies stellt sich im Sinne der ARRIVE-Richtlinien als eindeutig verbesserungswürdig dar. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in einem Großteil der Studien aus beiden Jahren kein perioperatives Schmerzmanagement beschrieben wurde und nachfolgend auf die Studien von Stokes et al. (2009) und Richardson & Flecknell et al. (2005) nur ein schwacher Trend zu einem international häufiger durchgeführten perioperativen Schmerzmanagement zu erkennen ist. Dies lässt darauf schließen, dass eine inadäquate Analgesie weiterhin ein Problem bei intrakraniellen Eingriffen an Labornagern darzustellen scheint. Eine weitergehende Sensibilisierung und intensivierete Ausbildung von Personen, die mit Labornagern umgehen die einer Kraniotomie unterzogen werden, scheint hier dringend notwendig.

4. Limitationen und Ausblick

Eine Limitation dieser Arbeit ist, dass lediglich zwei Jahre als relevant für diese Studie gewählt wurden. Nachfolgend zu den Forschungen von Stokes et al. im Jahr 2009, sollten die Entwicklungen und Trends innerhalb einer Dekade untersucht werden. Hierbei stellte jedoch die große Anzahl an relevanten Studien, die mittels des Suchfadens identifiziert wurden, einen limitierenden Faktor dar. Daraufhin wurde entschieden, lediglich zwei Jahre – und nicht alle Jahre einer Dekade – auszuwählen. Eine Auswahl von weiteren Jahren und Extraktion der Daten hätte, aufgrund der Fragestellung und der großen Menge an vorliegenden Daten aus den unterschiedlichen Jahren, die Durchführung dieser Arbeit in einem zeitlich begrenzten Rahmen unmöglich gemacht. In der Zukunft besteht jedoch die Möglichkeit, weitere Jahre auszuwerten und erneut ein systematisches *Scoping-Review* durchzuführen, um weitere Entwicklungen und Trends im perioperativen Schmerzmanagement darzustellen. Auch ist kritisch zu beurteilen, dass die Möglichkeit nicht ausgeschlossen werden kann, dass Studien ein analgetisches Management betrieben, und dieses nur nicht in der Veröffentlichung beschrieben haben und somit ein schlechtes *Reporting* vorliegt. Wie bereits im Kapitel VI.2 „Diskussion der Methoden“ beschrieben, wurde aufgrund der großen Anzahl der in dieses *Review* inkludierten Studien, den Ergebnissen der Studien von Flecknell et al. (2005) und Stokes et al. (2009) sowie der großen Zeitspanne zu 2009, entschieden keinen Kontakt zu den Forschenden aufzunehmen. Zusätzlich ist es nicht möglich eine Aussage darüber zu machen, ob ein durchgeführtes Schmerzmanagement ausreichend oder nicht ausreichend war, da weder die Betrachtung der Verwendung eines einzelnen oder mehrerer Analgetika oder Lokalanästhetika aussagekräftig ist, um dies zu beurteilen. Hierfür müssten weitere Aspekte wie die Dosierung, Intervall und Häufigkeit der Applikation in Betracht gezogen werden. Da Informationen hierüber jedoch aus Gründen der Durchführbarkeit nur in der Teilmenge beurteilt wurden und hier häufig keine Angaben zu diesen Parametern gemacht wurden, ist eine fundierte Beurteilung nicht möglich. Auch der Aspekt, dass nur eine Datenbank zur Suche nach Studien genutzt wurde, stellt eine Limitation dieser Arbeit dar. Da jedoch entschieden wurde ein *Scoping-Review* und kein vollständiges systematisches *Review*

durchzuführen und somit eine Orientierung über den Stand der Forschung gegeben werden sollte, jedoch kein Anspruch daraufgelegt wurde, dass jede veröffentlichte Studie gefunden werden musste, wurde entschieden nur eine Datenbank zu verwenden.

Die Auswertung der Daten lässt auf deutliche Mängel in Bezug auf das perioperative Schmerzmanagement schließen. Einen Lösungsansatz würde hier eine intensivierete Aus- und Weiterbildung von Personen, die mit Labornagern umgehen die einer Kraniotomie unterzogen werden, darstellen, um diese Personen für die Thematik und die Auswirkungen von unbehandelten oder nicht ausreichend behandelten Schmerzen zu sensibilisieren. Weiterhin wäre zusätzliche Forschung, z.B. in Form von Analgesie-Studien nötig, um ein optimales analgetisches Management im Hinblick auf unterschiedliche experimentelle Ansätze und Versuchstiere zu entwickeln und validieren. Diese gewonnenen Daten könnten eine Grundlage für evidenzbasierte Empfehlungen darstellen, damit Informationen zur analgetischen Versorgung von Versuchstieren für die Forschenden zur Verfügung stehen. Der perioperative Einsatz von Gabapentinoiden (z.B. Gabapentin, Pregabalin) in Kombination mit Opioiden oder Nicht-Opioid-Analgetika bei Menschen, die einer Kraniotomie unterzogen werden, hat gezeigt, dass postoperative Schmerzen und der Bedarf an Opioiden effizient reduziert werden können (TSAOUSI et al., 2017; ZENG et al., 2019). Gabapentinoide besitzen antihyperalgetische und antinozizeptive Eigenschaften (VADIVELU et al., 2016; TSAOUSI et al., 2017). Die Applikation dieser Stoffe im Kontext eines perioperativen Schmerzmanagements wurde in den inkludierten Studien nicht beschrieben. Es könnte jedoch interessant sein, ob der Einsatz dieser Stoffe auch bei Labornagern im Sinne eines multimodalen Schmerzmanagements einzusetzen wäre. Auch könnte der sog. *PLATTER-Approach* (**Plan, Anticipate, Treat, Evaluate, Return**) angewandt werden, um die Planung eines effektiven Schmerzmanagement-Protokolls für Versuchstiere durchzuführen. Hierbei wird die Einschätzung und das Behandlungsprotokoll der Schmerzen im Vorhinein geplant (*Plan*), das Auftreten von Schmerzen erwartet (*Anticipate*), ein adäquates Schmerzmanagement durchgeführt (*Treat*), die Effektivität dieses Schmerzmanagements beurteilt (*Evaluate*) und die Behandlung ggf. modifiziert

oder beendet (*Return*) (EPSTEIN et al., 2015; FOLEY et al., 2019). Zusätzlich sollten Behörden, Personen die mit der Prüfung von Förderanträgen beauftragt sind, sowie Herausgeberinnen und Herausgeber von Fachzeitschriften einen größeren Fokus darauf richten, dass in jeder Studie, die zu genehmigen und zu veröffentlichen ist, ein analgetisches Management und ein ausführliches *Reporting* vorliegen muss. Studien, die diesen Vorgaben nicht entsprechen, sollten international nicht mehr genehmigt oder veröffentlicht werden. Letztlich könnte auf Basis dieses *Reviews* in einigen Jahren eine Re-Evaluierung erfolgen. Hierbei könnte untersucht werden, ob sich der Trend zu einer häufigeren Verwendung eines perioperativen Schmerzmanagements fortsetzt, in einem größeren Teil der durchgeführten Studien ein analgetisches Schmerzmanagement angewandt wird und *Refinement*-Strategien bei experimentellen Kraniotomien umgesetzt wurden.

VII. ZUSAMMENFASSUNG

Experimentelle Kraniotomien sind einige der am häufigsten durchgeführten chirurgischen Eingriffe im Forschungsgebiet der Neurowissenschaften. Da eine inadäquate Analgesie (z.B. fehlendes Schmerzmanagement, Oligoanalgesie, keine Verwendung multimodaler Analgesie-Ansätze) ein bekanntes Problem in der tierexperimentellen Forschung darstellt, wurde diese Arbeit durchgeführt, um Informationen über die aktuellen Praktiken des anästhetischen und analgetischen Managements im Zusammenhang mit kraniotomie-assoziierten Schmerzen bei Labormäusen und -ratten zu sammeln. Nach einer systematischen Suche und zwei Screening-Phasen wurden 2235 primäre *In-vivo* Studien in das *Review* inkludiert, die auf Englisch 2009 und 2019 publiziert wurden, in welchen eine Kraniotomie bei Mäusen und/ oder Ratten beschrieben wurde. Während Schlüsselinformationen aus allen inkludierten Studien extrahiert wurden, wurden detailliertere Informationen aus einer Teilmenge von 200 Studien (100 Studien/ Jahr) extrahiert. Obwohl die Datenanalyse eine Zunahme der perioperativen Verwendung von Analgetika und Lokalanästhetika von 2009 bis 2019 zeigte, beschrieben lediglich 12,2% der Studien aus 2009 und 25,2% aus 2019 eine perioperative Verwendung von Analgetika oder Lokalanästhetika. Weiterhin war der Anteil der Studien, die multimodale Ansätze beschrieben, sehr niedrig. Die meisten Studien beschrieben einen monotherapeutischen Ansatz. Bei Betrachtung der verwendeten Anästhetika in Bezug auf die Ansätze des Schmerzmanagements ist wichtig zu beachten, ob eine Inhalationsanästhesie verwendet wurde, da die verwendeten Wirkstoffe im Gegensatz zu z.B. Ketamin, Xylazin und Urethan keinen analgetischen Effekt besitzen. Die Verwendung inhalierbarer Anästhetika nahm von 2009 bis 2019 zu, jedoch beschrieb auch hier ein Großteil der Studien kein perioperatives Schmerzmanagement. Zusammenfassend lässt die hohe Zahl von Studien, die kein perioperatives Schmerzmanagement beschrieben, darauf schließen, dass eine inadäquate Analgesie weiterhin ein Problem bei intrakraniellen Eingriffen an Labornagern darstellt. Die erhobenen Daten legen nahe, dass eine Sensibilisierung und intensiviertere Ausbildung von Personen, die mit Labornagern umgehen, die einer

Kraniotomie unterzogen werden, dringend nötig sind.

VIII. SUMMARY

Experimental craniotomies represent one of the most common surgical procedures in neuroscience. As inadequate analgesia (e.g., oligoanalgesia and the infrequent use of multimodal analgesic approaches) remains a persistent problem in animal-based research, we conducted this literature study. The aim was to synthesise information on the current and relatively recent practice of perioperative analgesia of craniotomy-associated pain as well as the anaesthetic management during craniotomies in laboratory mice and rats. The years 2009 and 2019 were chosen to see if trends within a decade were detectable. A comprehensive search string was built and after a systematic search and two screening phases, 2235 primary in-vivo studies published in English in 2009 and 2019 describing craniotomy in mice and/or rats were included in the review. From all included studies, information about key study characteristics was extracted. From a subset of 200 studies (100 random studies/year) more detailed information was extracted. Although data analysis revealed an increase in perioperative use of analgesics and local anesthetics from 2009 to 2019, the majority of studies from both years did not report use of pain management approaches. Only 12,2 % of studies in 2009 and 25,2 % of studies in 2019 reported perioperative use of analgesics or local anesthetics. Of these, most studies reported use of a monotherapeutic pain management approach. Only a small proportion of studies reported use of a multimodal treatment regimen. When collecting information on perioperative analgesia approaches, the anesthetics management must be considered, too, since some anesthetics exert an analgesic effect themselves. Here, it is of special interest if inhalational anesthesia was used. Inhalational anesthetics do not exert an analgesic effect like e.g., ketamine, xylazine, and urethane do. More studies in 2019 reported use of inhalational anesthesia compared to studies from 2009 but still, most of these studies did not report any form of perioperative pain management approaches. In conclusion, the findings of this review suggest that a lack of analgesia and oligoanalgesia still represent an issue regarding intracranial surgery in laboratory mice and rats and highlight the need for an intensified training and education of those working with

laboratory rodents subjected to craniotomies.

IX. LITERATURVERZEICHNIS

Aboghazleh R, Alkahmous B, Swissa E, Mansoor S, Friedman A, Prager O. Craniotomy for acute monitoring of pial vessels in the rodent brain. *MethodsX* 2022; 9: 101694.

Abrão J, Fernandes CR, White PF, Shimano AC, Okubo R, Lima GB, Bachur JA, Garcia SB. Effect of local anaesthetic infiltration with bupivacaine and ropivacaine on wound healing: a placebo-controlled study. *Int Wound J* 2014; 11: 379-85.

Al-Hashimi M, Scott SW, Thompson JP, Lambert DG. Opioids and immune modulation: more questions than answers. *Br J Anaesth* 2013; 111: 80-8.

Aloisi AM, Albonetti ME, Muscettola M, Facchinetti F, Tanganelli C, Carli G. Effects of formalin-induced pain on ACTH, beta-endorphin, corticosterone and interleukin-6 plasma levels in rats. *Neuroendocrinology* 1995; 62: 13-8.

Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *International Journal of Social Research Methodology* 2005; 8: 19-32.

Aromataris E, Pearson A. The systematic review: an overview. *Am J Nurs* 2014; 114: 53-8.

Arras M, Autenried P, Rettich A, Spaeni D, Rüllicke T. Optimization of intraperitoneal injection anesthesia in mice: drugs, dosages, adverse effects, and anesthesia depth. *Comp Med* 2001; 51: 443-56.

Arras M (2007) Stellungnahme des Ausschusses „Anästhesie und Analgesie“ der GV-SOLAS zum Einsatz von Tribromethanol (TBE, Avertin®, Renarcol®, Byk 250) bei Labortieren. GV-SOLAS

Arras M, Rettich A, Cinelli P, Kasermann HP, Burki K. Assessment of post-laparotomy pain in laboratory mice by telemetric recording of heart rate and heart rate variability. *BMC Vet Res* 2007; 3: 16.

Arras M, Becker K, Bergadano A, Durst M, Eberspächer-Schweda E, Fleischmann T, Haberstroh J, Jirkof P, Sager M, Spadavecchia C. Schmerztherapie bei Versuchstieren: Fachinformation aus dem Ausschuss für Anästhesie der GV-SOLAS in Zusammenarbeit mit dem Arbeitskreis 4 in der TVT. Schmerztherapie bei Versuchstieren 2020;

Avey MT, Moher D, Sullivan KJ, Fergusson D, Griffin G, Grimshaw JM, Hutton B, Lalu MM, Macleod M, Marshall J, Mei SH, Rudnicki M, Stewart DJ, Turgeon AF, McIntyre L. The Devil Is in the Details: Incomplete Reporting in Preclinical Animal Research. *PLoS One* 2016; 11: e0166733.

Ayoub SS. Paracetamol (acetaminophen): A familiar drug with an unexplained mechanism of action. *Temperature* 2021; 8: 351-71.

Bakr MH, Radwan E, Shaltout AS, Farrag AA, Mahmoud AR, Abd-Elhamid TH, Ali M. Chronic exposure to tramadol induces cardiac inflammation and endothelial dysfunction in mice. *Sci Rep* 2021; 11: 18772.

Ballantyne JC, Carr DB, deFerranti S, Suarez T, Lau J, Chalmers TC, Angelillo IF, Mosteller F. The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: cumulative meta-analyses of randomized, controlled trials. *Anesth Analg* 1998; 86: 598-612.

Ban VS, Bhoja R, McDonagh DL. Multimodal analgesia for craniotomy. *Curr Opin Anaesthesiol* 2019; 32: 592-9.

Baraf HS, Fuentealba C, Greenwald M, Brzezicki J, O'Brien K, Soffer B, Polis A, Bird S, Kaur A, Curtis SP. Gastrointestinal side effects of etoricoxib in patients with

osteoarthritis: results of the Etoricoxib versus Diclofenac Sodium Gastrointestinal Tolerability and Effectiveness (EDGE) trial. *J Rheumatol* 2007; 34: 408-20.

Barazanchi AWH, MacFater WS, Rahiri JL, Tutone S, Hill AG, Joshi GP. Evidence-based management of pain after laparoscopic cholecystectomy: a PROSPECT review update. *Br J Anaesth* 2018; 121: 787-803.

Barcot O, Boric M, Dosenovic S, Poklepovic Pericic T, Cavar M, Puljak L. Risk of bias assessments for blinding of participants and personnel in Cochrane reviews were frequently inadequate. *Journal of Clinical Epidemiology* 2019; 113: 104-13.

Barrot M. Tests and models of nociception and pain in rodents. *Neuroscience* 2012; 211: 39-50.

Basali A, Mascha EJ, Kalfas I, Schubert A. Relation between perioperative hypertension and intracranial hemorrhage after craniotomy. *Anesthesiology* 2000; 93: 48-54.

Bastian H, Glasziou P, Chalmers I. Seventy-five trials and eleven systematic reviews a day: how will we ever keep up? *PLoS Med* 2010; 7: e1000326.

Baumgartner HK, Starodub OT, Joehl JS, Tackett L, Montrose MH. Cyclooxygenase 1 is required for pH control at the mouse gastric surface. *Gut* 2004; 53: 1751-7.

Bebarta V, Luyten D, Heard K. Emergency medicine animal research: does use of randomization and blinding affect the results? *Acad Emerg Med* 2003; 10: 684-7.

Becker DE, Reed KL. Local anesthetics: review of pharmacological considerations. *Anesth Prog* 2012; 59: 90-101; quiz 2-3.

Becker K, Bergadano A, Eberspächer E, Haberstroh J, Henke J, Sager M, Zahner D, Arras M (2016) Fachinformation zum Einsatz von Urethan bei Versuchen mit

Nagern und Kaninchen. GV-SOLAS

Beery AK, Zucker I. Sex bias in neuroscience and biomedical research. *Neurosci Biobehav Rev* 2011; 35: 565-72.

Bello C, Anderegg L, Luedi MM, Beilstein CM. Postcraniotomy Headache: Etiologies and Treatments. *Curr Pain Headache Rep* 2022;

Bhala N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, Baron JA, Bombardier C, Cannon C, Farkouh ME, FitzGerald GA, Goss P, Halls H, Hawk E, Hawkey C, Hennekens C, Hochberg M, Holland LE, Kearney PM, Laine L, Lanus A, Lance P, Laupacis A, Oates J, Patrono C, Schnitzer TJ, Solomon S, Tugwell P, Wilson K, Wittes J, Baigent C. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013; 382: 769-79.

Binshtok AM, Bean BP, Woolf CJ. Inhibition of nociceptors by TRPV1-mediated entry of impermeant sodium channel blockers. *Nature* 2007; 449: 607-10.

Bjarnason I, Hayllar J, MacPherson AJ, Russell AS. Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine in humans. *Gastroenterology* 1993; 104: 1832-47.

Blaha MD, Leon LR. Effects of indomethacin and buprenorphine analgesia on the postoperative recovery of mice. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 2008; 47: 8-19.

Blakemore C, MaCarthur Clark J, Nevalainen T, Oberdorfer M, Sussman A. Implementing the 3Rs in neuroscience research: a reasoned approach. *Neuron* 2012; 75: 948-50.

Blaudszun G, Lysakowski C, Elia N, Tramèr MR. Effect of perioperative systemic $\alpha 2$ agonists on postoperative morphine consumption and pain intensity: systematic

review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 2012; 116: 1312-22.

Bleich A, Tolba RH. How can we assess their suffering? German research consortium aims at defining a severity assessment framework for laboratory animals. *Lab Anim* 2017; 51: 667-.

Bleich A, Bankstahl M, Jirkof P, Prins JB, Tolba RH. Severity Assessment in animal based research. *Lab Anim* 2020; 54: 16.

Bockbrader HN, Wesche D, Miller R, Chapel S, Janiczek N, Burger P. A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin. *Clin Pharmacokinet* 2010; 49: 661-9.

Bomzon A. Are repeated doses of buprenorphine detrimental to postoperative recovery after laparotomy in rats? *Comp Med* 2006; 56: 114-8.

Bonnet U, Richter EL, Isbruch K, Scherbaum N. On the addictive power of gabapentinoids: a mini-review. *Psychiatr Danub* 2018; 30: 142-9.

Bovenkerk B, Kaldewaij F. The use of animal models in behavioural neuroscience research. *Curr Top Behav Neurosci* 2015; 19: 17-46.

Brennan TJ, Kehlet H. Preventive analgesia to reduce wound hyperalgesia and persistent postsurgical pain: not an easy path. *Anesthesiology* 2005; 103: 681-3.

Brinck EC, Tiippana E, Heesen M, Bell RF, Straube S, Moore RA, Kontinen V. Perioperative intravenous ketamine for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 12: Cd012033.

Brodbelt D. Perioperative mortality in small animal anaesthesia. *Vet J* 2009; 182: 152-61.

Brodner G, Van Aken H, Hertle L, Fobker M, Von Eckardstein A, Goeters C, Buerkle H, Harks A, Kehlet H. Multimodal perioperative management—combining thoracic epidural analgesia, forced mobilization, and oral nutrition—reduces hormonal and metabolic stress and improves convalescence after major urologic surgery. *Anesthesia & Analgesia* 2001; 92: 1594-600.

Brown EN, Lydic R, Schiff ND. General anesthesia, sleep, and coma. *N Engl J Med* 2010; 363: 2638-50.

Buetow BS, Chen LI, Maggio-Price L, Swisshelm K. Peritonitis in nude mice in a xenograft study. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science* 1999; 38: 47-9.

Buitrago S, Martin TE, Tetens-Woodring J, Belicha-Villanueva A, Wilding GE. Safety and efficacy of various combinations of injectable anesthetics in BALB/c mice. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 2008; 47: 11-7.

Bundesinstitut für Risikobewertung (2021) Zahlen zu den im Jahr 2020 verwendeten Versuchstieren. Bundestinstitut für Risikobewertung

Deutsches Zentrum zum Schutz von Versuchstieren, bf3r.de

Butterworth JFt. Models and mechanisms of local anesthetic cardiac toxicity: a review. *Reg Anesth Pain Med* 2010; 35: 167-76.

Campos AR, Santos FA, Rao VS. Ketamine-induced potentiation of morphine analgesia in rat tail-flick test: role of opioid-, alpha2-adrenoceptors and ATP-sensitive potassium channels. *Biol Pharm Bull* 2006; 29: 86-9.

Carbone ET, Lindstrom KE, Diep S, Carbone L. Duration of action of sustained-release buprenorphine in 2 strains of mice. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 2012; 51: 815-9.

Carbone L. Pain in laboratory animals: the ethical and regulatory imperatives. *PLoS One* 2011; 6: e21578-e.

Carbone L, Austin J. Pain and Laboratory Animals: Publication Practices for Better Data Reproducibility and Better Animal Welfare. *PLoS One* 2016; 11: e0155001.

Carli F, Asenjo JF. Is multimodal analgesia necessary to facilitate postoperative recovery? *Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management* 2003; 7: 133-9.

Carr EC, Nicky Thomas V, Wilson-Barnet J. Patient experiences of anxiety, depression and acute pain after surgery: a longitudinal perspective. *Int J Nurs Stud* 2005; 42: 521-30.

Carstens E, Moberg GP. Recognizing pain and distress in laboratory animals. *Ilar j* 2000; 41: 62-71.

Catella-Lawson F, McAdam B, Morrison BW, Kapoor S, Kujubu D, Antes L, Lasseter KC, Quan H, Gertz BJ, FitzGerald GA. Effects of specific inhibition of cyclooxygenase-2 on sodium balance, hemodynamics, and vasoactive eicosanoids. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 289: 735-41.

Catterall WA. Voltage-gated sodium channels at 60: structure, function and pathophysiology. *J Physiol* 2012; 590: 2577-89.

Chalmers I, Hedges LV, Cooper H. A brief history of research synthesis. *Eval Health Prof* 2002; 25: 12-37.

Chandrakantan A, Glass PS. Multimodal therapies for postoperative nausea and vomiting, and pain. *Br J Anaesth* 2011; 107 Suppl 1: i27-40.

Chen PH, Boyd KL, Fickle EK, Locuson CW. Subcutaneous meloxicam suspension

pharmacokinetics in mice and dose considerations for postoperative analgesia. *J Vet Pharmacol Ther* 2016; 39: 356-62.

Cho C, Michailidis V, Lecker I, Collymore C, Hanwell D, Loka M, Danesh M, Pham C, Urban P, Bonin RP, Martin LJ. Evaluating analgesic efficacy and administration route following craniotomy in mice using the grimace scale. *Sci Rep* 2019; 9: 359.

Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, Carter T, Cassidy CL, Chittenden EH, Degenhardt E, Griffith S, Manworren R, McCarberg B, Montgomery R, Murphy J, Perkal MF, Suresh S, Sluka K, Strassels S, Thirlby R, Viscusi E, Walco GA, Warner L, Weisman SJ, Wu CL. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J Pain* 2016; 17: 131-57.

Chowdhury T, Garg R, Sheshadri V, Venkatraghavan L, Bergese SD, Cappellani RB, Schaller B. Perioperative Factors Contributing the Post-Craniotomy Pain: A Synthesis of Concepts. *Front Med (Lausanne)* 2017; 4: 23.

Christie LE, Picard J, Weinberg GL. Local anaesthetic systemic toxicity. *BJA education* 2015; 15: 136-42.

Chu S, Tanaka S, Kaunitz JD, Montrose MH. Dynamic regulation of gastric surface pH by luminal pH. *J Clin Invest* 1999; 103: 605-12.

Chughtai M, Elmallah RD, Mistry JB, Bhave A, Cherian JJ, McGinn TL, Harwin SF, Mont MA. Nonpharmacologic Pain Management and Muscle Strengthening following Total Knee Arthroplasty. *J Knee Surg* 2016; 29: 194-200.

Clarke H, Poon M, Weinrib A, Katznelson R, Wentlandt K, Katz J. Preventive analgesia and novel strategies for the prevention of chronic post-surgical pain.

Drugs 2015; 75: 339-51.

Clayton JA, Collins FS. Policy: NIH to balance sex in cell and animal studies. *Nature* 2014; 509: 282-3.

Colquhoun HL, Levac D, O'Brien KK, Straus S, Tricco AC, Perrier L, Kastner M, Moher D. Scoping reviews: time for clarity in definition, methods, and reporting. *J Clin Epidemiol* 2014; 67: 1291-4.

Conaghan PG. A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. *Rheumatol Int* 2012; 32: 1491-502.

Corletto F. Multimodal and balanced analgesia. *Vet Res Commun* 2007; 31 Suppl 1: 59-63.

Coulter CA, Flecknell PA, Richardson CA. Reported analgesic administration to rabbits, pigs, sheep, dogs and non-human primates undergoing experimental surgical procedures. *Lab Anim* 2009; 43: 232-8.

Cowan A. Buprenorphine: the basic pharmacology revisited. *J Addict Med* 2007; 1: 68-72.

Cronin de Chavez A, Backett-Milburn K, Parry O, Platt S. Understanding and researching wellbeing: Its usage in different disciplines and potential for health research and health promotion. *Health Education Journal - HEALTH EDUC J* 2005; 64: 70-87.

Dahl JB, Kehlet H. Preventive analgesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2011; 24: 331-8.

Darling RL, Romero JJ, Dial EJ, Akunda JK, Langenbach R, Lichtenberger LM. The effects of aspirin on gastric mucosal integrity, surface hydrophobicity, and

prostaglandin metabolism in cyclooxygenase knockout mice. *Gastroenterology* 2004; 127: 94-104.

De Angelis I, Ricceri L, Vitale A. The 3R principle: 60 years taken well. Preface. *Ann Ist Super Sanita* 2019; 55: 398-9.

De Benedittis G, Lorenzetti A, Migliore M, Spagnoli D, Tiberio F, Villani RM. Postoperative pain in neurosurgery: a pilot study in brain surgery. *Neurosurgery* 1996; 38: 466-9; discussion 9-70.

de Oliveira Ribeiro MdC, Pereira CU, Sallum AMC, Martins-Filho PRS, DeSantana JM, da Silva Nunes M, Hora EC. Immediate post-craniotomy headache. *Cephalalgia* 2013; 33: 897-905.

de Vries R. A protocol format for the preparation, registration and publication of systematic reviews of animal intervention studies. *Evidence-based Preclinical Medicine* 2015; 2: 1-9.

DeMarco GJ, Nunamaker EA. A Review of the Effects of Pain and Analgesia on Immune System Function and Inflammation: Relevance for Preclinical Studies. *Comp Med* 2019; 69: 520-34.

Dere K, Sen H, Teksoz E, Ozkan S, Dagli G, Sucullu I, Filiz AI, Ipcioglu OM, Kucukodaci Z. The comparison of the effects of different doses of levobupivacaine infiltration on wound healing. *J Invest Surg* 2009; 22: 112-6.

Deuis JR, Dvorakova LS, Vetter I. Methods Used to Evaluate Pain Behaviors in Rodents. *Front Mol Neurosci* 2017; 10

Díaz L, Zambrano E, Flores ME, Contreras M, Crispín JC, Alemán G, Bravo C, Armenta A, Valdés VJ, Tovar A, Gamba G, Barrios-Payán J, Bobadilla NA. Ethical Considerations in Animal Research: The Principle of 3R's. *Rev Invest Clin* 2020; 73:

199-209.

Dippenaar JM. Local anaesthetic toxicity. *Southern African Journal of Anaesthesia and Analgesia* 2007; 13: 23-8.

DuBois RN, Abramson SB, Crofford L, Gupta RA, Simon LS, Putte LBA, Lipsky PE. Cyclooxygenase in biology and disease. *The FASEB Journal* 1998; 12 (12): 1063-73.

Dunbar PJ, Visco E, Lam AM. Craniotomy procedures are associated with less analgesic requirements than other surgical procedures. *Anesth Analg* 1999; 88: 335-40.

Dunn LK, Naik BI, Nemergut EC, Durieux ME. Post-Craniotomy Pain Management: Beyond Opioids. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2016; 16: 93.

Durst MS, Arras M, Palme R, Talbot SR, Jirkof P. Lidocaine and bupivacaine as part of multimodal pain management in a C57BL/6J laparotomy mouse model. *Sci Rep* 2021; 11: 10918.

Edwards JE, Meseguer F, Faura CC, Moore RA, McQuay HJ. Single-dose dipyrrone for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2001: Cd003227.

Egger M, Davey Smith G. 1 Rationale, potentials, and promise of systematic reviews. *Systematic Reviews in Health Care: Meta-analysis in Context* 2001;

Eggerstedt M, Stenson KM, Ramirez EA, Kuhar HN, Jandali DB, Vaughan D, Al-Khudari S, Smith RM, Revenaugh PC. Association of perioperative opioid-sparing multimodal analgesia with narcotic use and pain control after head and neck free flap reconstruction. *JAMA Facial Plast Surg* 2019; 21: 446-51.

Elmorsy SA, Soliman GF, Rashed LA, Elgendy H. Dexmedetomidine and propofol sedation requirements in an autistic rat model. *Korean J Anesthesiol* 2019; 72:

169-77.

Epstein ME, Rodanm I, Griffenhagen G, Kadrlík J, Petty MC, Robertson SA, Simpson W. 2015 AAHA/AAFP pain management guidelines for dogs and cats. *J Feline Med Surg* 2015; 17: 251-72.

European Parliament CotEU (2010) Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. Eds, European Parliament CotEU

Ferlie E. Research Utilisation & Knowledge Mobilisation: A Scoping Review of the Literature. 2010;

Festing MF, Altman DG. Guidelines for the design and statistical analysis of experiments using laboratory animals. *Ilar j* 2002; 43: 244-58.

Field KJ, White WJ, Lang CM. Anaesthetic effects of chloral hydrate, pentobarbitone and urethane in adult male rats. *Lab Anim* 1993; 27: 258-69.

FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 2001; 345: 433-42.

Flecknell P. Rodent analgesia: Assessment and therapeutics. *The Veterinary Journal* 2018; 232: 70-7.

Flexman AM, Ng JL, Gelb AW. Acute and chronic pain following craniotomy. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010; 23: 551-7.

Flórez-Vargas O, Brass A, Karystianis G, Bramhall M, Stevens R, Cruickshank S, Nenadic G. Bias in the reporting of sex and age in biomedical research on mouse models. *Elife* 2016; 5

Foley PL. Current options for providing sustained analgesia to laboratory animals. *Lab Anim (NY)* 2014; 43: 364-71.

Foley PL, Kendall LV, Turner PV. Clinical Management of Pain in Rodents. *Comp Med* 2019; 69: 468-89.

Foulkes T, Wood JN. Mechanisms of cold pain. *Channels (Austin)* 2007; 1: 154-60.

Gargiulo S, Greco A, Gramanzini M, Esposito S, Affuso A, Brunetti A, Vesce G. Mice anesthesia, analgesia, and care, Part I: anesthetic considerations in preclinical research. *Ilar j* 2012; 53: E55-69.

Ghanem CI, Pérez MJ, Manautou JE, Mottino AD. Acetaminophen from liver to brain: New insights into drug pharmacological action and toxicity. *Pharmacol Res* 2016; 109: 119-31.

Giovannitti JA, Jr., Thoms SM, Crawford JJ. Alpha-2 adrenergic receptor agonists: a review of current clinical applications. *Anesth Prog* 2015; 62: 31-9.

Girard P, Chauvin M, Verleye M. Nefopam analgesia and its role in multimodal analgesia: A review of preclinical and clinical studies. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2016; 43: 3-12.

Giraud MN, Motta C, Romero JJ, Bommelaer G, Lichtenberger LM. Interaction of indomethacin and naproxen with gastric surface-active phospholipids: a possible mechanism for the gastric toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Biochem Pharmacol* 1999; 57: 247-54.

Gkrouzoudi A, Tsingotjidou A, Jirkof P. A systematic review on reporting of refinement measures in mouse ECG telemetry implantation surgery. *Lab Anim* 2022a: 236772221115492.

Gkrouzoudi A, Tsingotjidou A, Jirkof P. A systematic review on the reporting quality in mouse telemetry implantation surgery using electrocardiogram recording devices. *Physiol Behav* 2022b; 244: 113645.

Goldkuhl R, Carlsson HE, Hau J, Abelson KS. Effect of subcutaneous injection and oral voluntary ingestion of buprenorphine on post-operative serum corticosterone levels in male rats. *Eur Surg Res* 2008; 41: 272-8.

Gottschalk A, Berkow LC, Stevens RD, Mirski M, Thompson RE, White ED, Weingart JD, Long DM, Yaster M. Prospective evaluation of pain and analgesic use following major elective intracranial surgery. *J Neurosurg* 2007; 106: 210-6.

Graham GG, Davies MJ, Day RO, Mohamudally A, Scott KF. The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacology* 2013; 21: 201-32.

Grant MJ, Booth A. A typology of reviews: an analysis of 14 review types and associated methodologies. *Health Info Libr J* 2009; 26: 91-108.

Gritsenko K, Khelemsky Y, Kaye AD, Vadivelu N, Urman RD. Multimodal therapy in perioperative analgesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2014; 28: 59-79.

Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 879-923.

Guilfoyle MR, Helmy A, Duane D, Hutchinson PJA. Regional scalp block for postcraniotomy analgesia: a systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg* 2013; 116: 1093-102.

Gulin JE, Rocco DM, García-Bournissen F. Quality of Reporting and Adherence to ARRIVE Guidelines in Animal Studies for Chagas Disease Preclinical Drug Research:

A Systematic Review. PLoS Negl Trop Dis 2015; 9: e0004194.

Gyorfi MJ, Kim PY. Halothane Toxicity. In: StatPearlsTreasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC. 2022:

Haas DA, Harper DG. Ketamine: a review of its pharmacologic properties and use in ambulatory anesthesia. Anesth Prog 1992; 39: 61-8.

Hackam DG, Redelmeier DA. Translation of research evidence from animals to humans. Jama 2006; 296: 1731-2.

Hahnenkamp K, Theilmeier G, Van Aken HK, Hoenemann CW. The effects of local anesthetics on perioperative coagulation, inflammation, and microcirculation. Anesthesia & Analgesia 2002; 94: 1441-7.

Han J-H, Kim D-O, Yi J-W, Park S-W, Kang W-J, Choi Y-K, Kim S-H, Ko I-G, Jin J-J, Kim S-E, Kim C-J. Dexmedetomidine, α 2-adrenoceptor agonist, does not induce apoptosis in the brachial plexus of rats. Animal Cells and Systems 2014; 18: 407-15.

Hancı V, Hakimoğlu S, Özaçmak H, Bektaş S, Özaçmak HS, Özdamar SO, Yurtlu S, Turan I. Comparison of the effects of bupivacaine, lidocaine, and tramadol infiltration on wound healing in rats. Rev Bras Anesthesiol 2012; 62: 799-810.

Hansen MS, Brennum J, Moltke FB, Dahl JB. Suboptimal pain treatment after craniotomy. Dan Med J 2013; 60: A4569.

Hara K, Harris RA. The anesthetic mechanism of urethane: the effects on neurotransmitter-gated ion channels. Anesth Analg 2002; 94: 313-8, table of contents.

Harder AT, An YH. The mechanisms of the inhibitory effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on bone healing: a concise review. *J Clin Pharmacol* 2003; 43: 807-15.

Harirforoosh S, Jamali F. Renal adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Opin Drug Saf* 2009; 8: 669-81.

He S, Atkinson C, Qiao F, Chen X, Tomlinson S. Ketamine-xylazine-acepromazine compared with isoflurane for anesthesia during liver transplantation in rodents. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 2010; 49: 45-51.

Hildebrandt IJ, Su H, Weber WA. Anesthesia and other considerations for in vivo imaging of small animals. *Ilar j* 2008; 49: 17-26.

Hirota K, Lambert DG. Ketamine: new uses for an old drug? *Br J Anaesth* 2011; 107: 123-6.

Hollmann MW, Durieux ME. Local anesthetics and the inflammatory response: a new therapeutic indication? *Anesthesiology* 2000; 93: 858-75.

Holmes FL. Claude Bernard, the milieu intérieur, and regulatory physiology. *Hist Philos Life Sci* 1986; 8: 3-25.

Hooijmans CR, de Vries RB, Rovers MM, Gooszen HG, Ritskes-Hoitinga M. The effects of probiotic supplementation on experimental acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012; 7: e48811.

Hooijmans CR, Ritskes-Hoitinga M. Progress in using systematic reviews of animal studies to improve translational research. *PLoS Med* 2013; 10: e1001482.

Hooijmans CR, Rovers MM, de Vries RB, Leenaars M, Ritskes-Hoitinga M, Langendam MW. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. *BMC Med Res*

Methodol 2014; 14: 43.

Hu J, Huang D, Li M, Wu C, Zhang J. Effects of a single dose of preoperative pregabalin and gabapentin for acute postoperative pain: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pain Res* 2018; 11: 2633-43.

Hurst JL, West RS. Taming anxiety in laboratory mice. *Nat Methods* 2010; 7: 825-6.

Huss MK, Felt SA, Pacharinsak C. Influence of Pain and Analgesia on Orthopedic and Wound-healing Models in Rats and Mice. *Comp Med* 2019; 69: 535-45.

Hwang L, Choi IY, Kim SE, Ko IG, Shin MS, Kim CJ, Kim SH, Jin JJ, Chung JY, Yi JW. Dexmedetomidine ameliorates intracerebral hemorrhage-induced memory impairment by inhibiting apoptosis and enhancing brain-derived neurotrophic factor expression in the rat hippocampus. *Int J Mol Med* 2013; 31: 1047-56.

Hwang SH, Lee HS, Joo YH, Seo JH, Kang JM. Efficacy of dexmedetomidine on perioperative morbidity during nasal surgery: A meta-analysis. *Laryngoscope* 2018; 128: 573-80.

Imagawa VH, Fantoni DT, Tatarunas AC, Mastrocinque S, Almeida TF, Ferreira F, Posso IP. The use of different doses of metamizol for post-operative analgesia in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2011; 38: 385-93.

Institute of Medicine Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice G. In: *Clinical Practice Guidelines We Can Trust*. Graham R, Mancher M, Miller Wolman D, Greenfield S, Steinberg E, eds. Washington (DC): National Academies Press (US)

Copyright 2011 by the National Academy of Sciences. All rights reserved. 2011:

Ioannidis JP. Integration of evidence from multiple meta-analyses: a primer on

umbrella reviews, treatment networks and multiple treatments meta-analyses. *Cmaj* 2009; 181: 488-93.

Jasiecka A, Maślanka T, Jaroszewski JJ. Pharmacological characteristics of metamizole. *Pol J Vet Sci* 2014; 17: 207-14.

Jaworski T, Sarosiek I, Sostarich S, Roeser K, Connor M, Brotze S, Wallner G, Sarosiek J. Restorative impact of rabeprazole on gastric mucus and mucin production impairment during naproxen administration: its potential clinical significance. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 357-65.

Jedlicka J, Groene P, Linhart J, Raith E, Mu Stapha DV, Conzen P. [Inhalational anesthetics]. *Anaesthesist* 2021a; 70: 343-55.

Jedlicka JF, Groene P, Linhart J, Raith E, Mustapha D, Conzen PF (2021b) *Inhalational Anaesthetics: An Update on Mechanisms of Action and Toxicity*

Jessen L, Christensen S, Bjerrum OJ. The antinociceptive efficacy of buprenorphine administered through the drinking water of rats. *Lab Anim* 2007; 41: 185-96.

Jirkof P, Cesarovic N, Rettich A, Nicholls F, Seifert B, Arras M. Burrowing behavior as an indicator of post-laparotomy pain in mice. *Front Behav Neurosci* 2010; 4: 165-.

Jirkof P, Cesarovic N, Rettich A, Fleischmann T, Arras M. Individual housing of female mice: influence on postsurgical behaviour and recovery. *Lab Anim* 2012; 46: 325-34.

Jirkof P, Fleischmann T, Cesarovic N, Rettich A, Vogel J, Arras M. Assessment of postsurgical distress and pain in laboratory mice by nest complexity scoring. *Lab Anim* 2013; 47: 153-61.

Jirkof P, Tourvieille A, Cinelli P, Arras M. Buprenorphine for pain relief in mice: repeated injections vs sustained-release depot formulation. *Lab Anim* 2015; 49: 177-87.

Jirkof P. Side effects of pain and analgesia in animal experimentation. *Lab Anim (NY)* 2017; 46: 123-8.

Jirkof P, Abdelrahman A, Bleich A, Durst M, Keubler L, Potschka H, Struve B, Talbot SR, Vollmar B, Zechner D, Häger C. A safe bet? Inter-laboratory variability in behaviour-based severity assessment. *Lab Anim* 2020; 54: 73-82.

Jirkof P, Potschka H. Effects of Untreated Pain, Anesthesia, and Analgesia in Animal Experimentation. In: *Experimental Design and Reproducibility in Preclinical Animal Studies*. Sánchez Morgado J.M. BA, ed.: Springer, Cham 2021: 105-26.

Joshi GP, Ogunnaike BO. Consequences of inadequate postoperative pain relief and chronic persistent postoperative pain. *Anesthesiol Clin North Am* 2005; 23: 21-36.

Kahnau P, Habedank A, Diederich K, Lewejohann L. Behavioral Methods for Severity Assessment. *Animals (Basel)* 2020; 10

Kalliokoski O, Jacobsen KR, Hau J, Abelson KS. Serum concentrations of buprenorphine after oral and parenteral administration in male mice. *Vet J* 2011; 187: 251-4.

Katz J, McCartney CJ. Current status of preemptive analgesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2002; 15: 435-41.

Kehlet H, Dahl JB. The value of "multimodal" or "balanced analgesia" in postoperative pain treatment. *Anesth Analg* 1993; 77: 1048-56.

Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet* 2006; 367: 1618-25.

Keifer J, Summers CH. Putting the “Biology” Back into “Neurobiology”: The Strength of Diversity in Animal Model Systems for Neuroscience Research. *Front Syst Neurosci* 2016; 10

Keubler LM, Hoppe N, Potschka H, Talbot SR, Vollmar B, Zechner D, Häger C, Bleich A. Where are we heading? Challenges in evidence-based severity assessment. *Lab Anim* 2020; 54: 50-62.

Khan KS, Kunz R, Kleijnen J, Antes G. Five steps to conducting a systematic review. *J R Soc Med* 2003; 96: 118-21.

Kilkenny C, Parsons N, Kadyszewski E, Festing MF, Cuthill IC, Fry D, Hutton J, Altman DG. Survey of the quality of experimental design, statistical analysis and reporting of research using animals. *PLoS One* 2009; 4: e7824.

Kilkenny C, Browne WJ, Cuthill IC, Emerson M, Altman DG. Improving bioscience research reporting: the ARRIVE guidelines for reporting animal research. *PLoS Biol* 2010; 8: e1000412.

Kohn D, Martin T, Foley P, Morris T, Swindle M, Vogler G, Wixson S. Guidelines for the Assessment and Management of Pain in Rodents and Rabbits. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science* 2007; 46: 97-108.

Kolawole I. Ketamine hydrochloride: A useful but frequently misused drug. *Nigerian Journal of Surgical Research* 2001; 3: 118-25.

Kosciuczuk U, Knapp P, Lotowska-Cwiklewska AM. Opioid-induced immunosuppression and carcinogenesis promotion theories create the newest trend in acute and chronic pain pharmacotherapy. *Clinics (Sao Paulo)* 2020; 75:

e1554.

Kurdi MS, Theerth KA, Deva RS. Ketamine: Current applications in anesthesia, pain, and critical care. *Anesth Essays Res* 2014; 8: 283-90.

Kyweriga M, Sun J, Wang S, Kline R, Mohajerani MH. A Large Lateral Craniotomy Procedure for Mesoscale Wide-field Optical Imaging of Brain Activity. *J Vis Exp* 2017: 52642.

LampI C, Likar R. [Metamizole (dipyrone): mode of action, drug-drug interactions, and risk of agranulocytosis]. *Schmerz* 2014; 28: 584-90.

Landis SC, Amara SG, Asadullah K, Austin CP, Blumenstein R, Bradley EW, Crystal RG, Darnell RB, Ferrante RJ, Fillit H, Finkelstein R, Fisher M, Gendelman HE, Golub RM, Goudreau JL, Gross RA, Gubitza AK, Hesterlee SE, Howells DW, Huguenard J, Kelner K, Koroshetz W, Krainc D, Lazic SE, Levine MS, Macleod MR, McCall JM, Moxley RT, 3rd, Narasimhan K, Noble LJ, Perrin S, Porter JD, Steward O, Unger E, Utz U, Silberberg SD. A call for transparent reporting to optimize the predictive value of preclinical research. *Nature* 2012; 490: 187-91.

Larsen R. Inhalationsanästhesie. *Anästhesie und Intensivmedizin für die Fachpflege* 2016: 139-51.

Lascelles BD, McFarland JM, Swann H. Guidelines for safe and effective use of NSAIDs in dogs. *Vet Ther* 2005; 6: 237-51.

Lascelles BDX, Kirkby Shaw K. An extended release local anaesthetic: potential for future use in veterinary surgical patients? *Vet Med Sci* 2016; 2: 229-38.

Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain* 2009; 10: 895-926.

Lavand'homme P. From preemptive to preventive analgesia: time to reconsider the role of perioperative peripheral nerve blocks? *Reg Anesth Pain Med* 2011; 36: 4-6.

Le Bars D, Gozariu M, Cadden SW. Animal models of nociception. *Pharmacol Rev* 2001; 53: 597-652.

Leary S, Underwood W, Anthony R, Cartner S, Corey D, Grandin T, Greenacre C, Gwaltney-Brant S, McCrackin M, Meyer R, Miller D, Shearer J, Yanong R, Golab G, Patterson-Kane E. AVMA Guidelines for the euthanasia of animals: 2013 Edition. *J Am Vet Med Assoc* 2013: 1-102.

Leenaars C, Tsaïoun K, Stafleu F, Rooney K, Meijboom F, Ritskes-Hoitinga M, Bleich A. Reviewing the animal literature: how to describe and choose between different types of literature reviews. *Lab Anim* 2021a; 55: 129-41.

Leenaars CH, Vries RB, Reijmer J, Holthaus D, Visser D, Heming A, Elzinga J, Kempkes RW, Beumer W, Punt C, Meijboom FL, Ritskes-Hoitinga M. Animal models for cystic fibrosis: a systematic search and mapping review of the literature. Part 2: nongenetic models. *Lab Anim* 2021b; 55: 307-16.

Leenaars CHC, Freymann J, Jakobs K, Menon JML, Van Ee TJ, Elzinga J, Kempkes RWM, Zoer B, Drinkenburg PWHIM. A Systematic Search and Mapping Review of Studies on Intracerebral Microdialysis of Amino Acids, and Systematized Review of Studies on Circadian Rhythms. *J Circadian Rhythms* 2018; 16: 12-.

Leslie K, Williams DL. Postoperative pain, nausea and vomiting in neurosurgical patients. *Curr Opin Anaesthesiol* 2005; 18: 461-5.

Levac D, Colquhoun H, O'Brien KK. Scoping studies: advancing the methodology. *Implement Sci* 2010; 5: 69.

Li CX, Patel S, Wang DJ, Zhang X. Effect of high dose isoflurane on cerebral blood flow in macaque monkeys. *Magn Reson Imaging* 2014; 32: 956-60.

Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 2009; 339: b2700.

Lieggi CC, Artwohl JE, Leszczynski JK, Rodriguez NA, Fickbohm BL, Fortman JD. Efficacy and safety of stored and newly prepared tribromoethanol in ICR mice. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science* 2005; 44: 17-22.

Lirk P, Picardi S, Hollmann MW. Local anaesthetics: 10 essentials. *Eur J Anaesthesiol* 2014; 31: 575-85.

Liu SS, Block BM, Wu CL. Effects of perioperative central neuraxial analgesia on outcome after coronary artery bypass surgery: a meta-analysis. *Anesthesiology* 2004; 101: 153-61.

Liu X, Ji J, Zhao GQ. General anesthesia affecting on developing brain: evidence from animal to clinical research. *J Anesth* 2020; 34: 765-72.

Loeser JD, Treede RD. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain* 2008; 137: 473-7.

Lutman B, Bloom J, Nussenblatt B, Romo V. A Contemporary Perspective on the Management of Post-Craniotomy Headache and Pain. *Curr Pain Headache Rep* 2018; 22: 69.

Macleod MR, Lawson McLean A, Kyriakopoulou A, Serghiou S, de Wilde A, Sherratt N, Hirst T, Hemblade R, Bahor Z, Nunes-Fonseca C, Potluru A, Thomson A,

Baginskaite J, Egan K, Vesterinen H, Currie GL, Churilov L, Howells DW, Sena ES. Risk of Bias in Reports of In Vivo Research: A Focus for Improvement. *PLoS Biol* 2015; 13: e1002273.

Macrae WA. Chronic pain after surgery. *Br J Anaesth* 2001; 87: 88-98.

Maestri E. The 3Rs Principle in Animal Experimentation: A Legal Review of the State of the Art in Europe and the Case in Italy. *BioTech* 2021; 10: 9.

Maggi C, Meli A. Suitability of urethane anesthesia for physiopharmacological investigations in various systems Part 1: general considerations. *Experientia* 1986; 42: 109-14.

Mathews K, Kronen PW, Lascelles D, Nolan A, Robertson S, Steagall PV, Wright B, Yamashita K. Guidelines for recognition, assessment and treatment of pain: WSAVA Global Pain Council members and co-authors of this document. *J Small Anim Pract* 2014; 55: E10-68.

Mathiesen O, Wetterslev J, Kontinen VK, Pommergaard HC, Nikolajsen L, Rosenberg J, Hansen MS, Hamunen K, Kjer JJ, Dahl JB. Adverse effects of perioperative paracetamol, NSAIDs, glucocorticoids, gabapentinoids and their combinations: a topical review. *Acta Anaesthesiol Scand* 2014; 58: 1182-98.

Matthews RA. Medical progress depends on animal models - doesn't it? *J R Soc Med* 2008; 101: 95-8.

McKemy DD. The molecular and cellular basis of cold sensation. *ACS Chem Neurosci* 2013; 4: 238-47.

Merkler D, Klinker F, Jurgens T, Glaser R, Paulus W, Brinkmann BG, Sereda MW, Stadelmann-Nessler C, Guedes RC, Bruck W, Liebetanz D. Propagation of spreading depression inversely correlates with cortical myelin content. *Ann Neurol* 2009; 66:

355-65.

Meyer RE, Fish RE. A review of tribromoethanol anesthesia for production of genetically engineered mice and rats. *Lab Anim (NY)* 2005; 34: 47-52.

Miake-Lye IM, Hempel S, Shanman R, Shekelle PG. What is an evidence map? A systematic review of published evidence maps and their definitions, methods, and products. *Syst Rev* 2016; 5: 28.

Mignini LE, Khan KS. Methodological quality of systematic reviews of animal studies: a survey of reviews of basic research. *BMC Med Res Methodol* 2006; 6: 10.

Miller AL, Theodore D, Widrich J. *Inhalational anesthetic*. 2020;

Miller AL, Theodore D, Widrich J. *Inhalational Anesthetic*. In: *StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*

Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC. 2022:

Mohawk JA, Lee TM. Restraint stress delays reentrainment in male and female diurnal and nocturnal rodents. *J Biol Rhythms* 2005; 20: 245-56.

Møiniche S, Kehlet H, Dahl JB. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief: the role of timing of analgesia. *Anesthesiology* 2002; 96: 725-41.

Moja L, Pecoraro V, Ciccolallo L, Dall'Olmo L, Virgili G, Garattini S. Flaws in animal studies exploring statins and impact on meta-analysis. *Eur J Clin Invest* 2014; 44: 597-612.

Molina-Cimadevila MJ, Segura S, Merino C, Ruiz-Reig N, Andrés B, de Madaria E.

Oral self-administration of buprenorphine in the diet for analgesia in mice. *Lab Anim* 2014; 48: 216-24.

Monteiro-Steagall BP, Steagall PV, Lascelles BD. Systematic review of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced adverse effects in dogs. *J Vet Intern Med* 2013; 27: 1011-9.

Moon EJ, Ko IG, Kim SE, Jin JJ, Hwang L, Kim CJ, An H, Lee BJ, Yi JW. Dexmedetomidine Ameliorates Sleep Deprivation-Induced Depressive Behaviors in Mice. *Int Neurourol J* 2018; 22: S139-46.

Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011: Cd007938.

Morrow B, Milligan K, Murthy B. Analgesia following day-case knee arthroscopy—the effect of piroxicam with or without bupivacaine infiltration. *Anaesthesia* 1995; 50: 461-3.

Moser P. Out of Control? Managing Baseline Variability in Experimental Studies with Control Groups. In: *Good Research Practice in Non-Clinical Pharmacology and Biomedicine*. Bernalov A, Michel MC, Steckler T, eds. Cham: Springer International Publishing 2020: 101-17.

Moses VS, Bertone AL. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Vet Clin North Am Equine Pract* 2002; 18: 21-37, v.

Mossanen JC, Tacke F. Acetaminophen-induced acute liver injury in mice. *Lab Anim* 2015; 49: 30-6.

Munn Z, Porritt K, Lockwood C, Aromataris E, Pearson A. Establishing confidence in the output of qualitative research synthesis: the ConQual approach. *BMC Medical Research Methodology* 2014; 14: 108.

Munn Z, Peters MDJ, Stern C, Tufanaru C, McArthur A, Aromataris E. Systematic review or scoping review? Guidance for authors when choosing between a systematic or scoping review approach. *BMC Med Res Methodol* 2018a; 18: 143.

Munn Z, Stern C, Aromataris E, Lockwood C, Jordan Z. What kind of systematic review should I conduct? A proposed typology and guidance for systematic reviewers in the medical and health sciences. *BMC Med Res Methodol* 2018b; 18: 5.

Murata T, Maehara T. Discovery of anti-inflammatory role of prostaglandin D(2). *J Vet Med Sci* 2016; 78: 1643-7.

National Research Council Committee on R, Alleviation of Pain in Laboratory A. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. In: Recognition and Alleviation of Pain in Laboratory Animals Washington (DC): National Academies Press (US)

Copyright © 2009, National Academy of Sciences. 2009:

Navarro KL, Huss M, Smith JC, Sharp P, Marx JO, Pacharinsak C. Mouse Anesthesia: The Art and Science. *Ilar j* 2021; 62: 238-73.

Niesters M, Martini C, Dahan A. Ketamine for chronic pain: risks and benefits. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 77: 357-67.

Nikolenko VN, Shelomentseva EM, Tsvetkova MM, Abdeeva EI, Giller DB, Babayeva JV, Achkasov EE, Gavryushova LV, Sinelnikov MY. Nociceptors: Their Role in Body's Defenses, Tissue Specific Variations and Anatomical Update. *J Pain Res* 2022; 15: 867-77.

Nishino T, Takeuchi T, Takechi K, Kamei C. Evaluation of anxiolytic-like effects of some short-acting benzodiazepine hypnotics in mice. *J Pharmacol Sci* 2008; 107: 349-54.

Norris ML, Turner WD. An evaluation of tribromoethanol (TBE) as an anaesthetic agent in the Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*). *Lab Anim* 1983; 17: 324-9.

Nusstein JM, Beck M. Effectiveness of 20% benzocaine as a topical anesthetic for intraoral injections. *Anesthesia progress* 2003; 50: 159-63.

O'Connor JP, Lysz T. Celecoxib, NSAIDs and the skeleton. *Drugs Today (Barc)* 2008; 44: 693-709.

Oberdier MT, Antaki JF, Kharlamov A, Jones SC. Closed cranial window rodent model for investigating hemodynamic response to elevated intracranial pressure. *Animal Model Exp Med* 2021; 4: 391-7.

Ortiz-Cardona J, Bendo AA. Perioperative pain management in the neurosurgical patient. *Anesthesiol Clin* 2007; 25: 655-74, xi.

Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* 2016; 5: 210.

Owusu Obeng A, Hamadeh I, Smith M. Review of Opioid Pharmacogenetics and Considerations for Pain Management. *Pharmacotherapy* 2017; 37: 1105-21.

Oyola MG, Handa RJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal and hypothalamic-pituitary-gonadal axes: sex differences in regulation of stress responsivity. *Stress* 2017; 20: 476-94.

Page GG. The immune-suppressive effects of pain. *Adv Exp Med Biol* 2003; 521: 117-25.

Palmer JD, Sparrow OC, Iannotti F. Postoperative hematoma: a 5-year survey and identification of avoidable risk factors. *Neurosurgery* 1994; 35: 1061-4; discussion 4-5.

Papangelou A, Radzik BR, Smith T, Gottschalk A. A review of scalp blockade for cranial surgery. *J Clin Anesth* 2013; 25: 150-9.

Pathan H, Williams J. Basic opioid pharmacology: an update. *Br J Pain* 2012; 6: 11-6.

Payandeh J, Scheuer T, Zheng N, Catterall WA. The crystal structure of a voltage-gated sodium channel. *Nature* 2011; 475: 353-8.

Pearson A. Balancing the evidence: Incorporating the synthesis of qualitative data into systematic reviews. *JBI Reports* 2004; 2: 45-64.

Pearson A, Jordan Z, Munn Z. Translational science and evidence-based healthcare: a clarification and reconceptualization of how knowledge is generated and used in healthcare. *Nurs Res Pract* 2012; 2012: 792519.

Pekow C. Defining, measuring, and interpreting stress in laboratory animals. *Contemp Top Lab Anim Sci* 2005; 44: 41-5.

Percie du Sert N, Alfieri A, Allan SM, Carswell HV, Deuchar GA, Farr TD, Flecknell P, Gallagher L, Gibson CL, Haley MJ, Macleod MR, McColl BW, McCabe C, Morancho A, Moon LD, O'Neill MJ, Pérez de Puig I, Planas A, Ragan CI, Rosell A, Roy LA, Ryder KO, Simats A, Sena ES, Sutherland BA, Tricklebank MD, Trueman RC, Whitfield L, Wong R, Macrae IM. The IMPROVE Guidelines (Ischaemia Models: Procedural Refinements Of in Vivo Experiments). *J Cereb Blood Flow Metab* 2017; 37: 3488-517.

Percie du Sert N, Hurst V, Ahluwalia A, Alam S, Avey MT, Baker M, Browne WJ, Clark A, Cuthill IC, Dirnagl U, Emerson M, Garner P, Holgate ST, Howells DW, Karp NA, Lazic SE, Lidster K, MacCallum CJ, Macleod M, Pearl EJ, Petersen OH, Rawle F, Reynolds P, Rooney K, Sena ES, Silberberg SD, Steckler T, Würbel H. The ARRIVE guidelines 2.0: Updated guidelines for reporting animal research. *PLoS Biol* 2020;

18: e3000410.

Pereira CB, Kunczik J, Zieglowski L, Tolba R, Abdelrahman A, Zechner D, Vollmar B, Janssen H, Thum T, Czaplik M. Remote Welfare Monitoring of Rodents Using Thermal Imaging. *Sensors (Basel)* 2018; 18

Perkins FM, Kehlet H. Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors. *Anesthesiology* 2000; 93: 1123-33.

Peters MD, Godfrey CM, Khalil H, McInerney P, Parker D, Soares CB. Guidance for conducting systematic scoping reviews. *Int J Evid Based Healthc* 2015; 13: 141-6.

Peterson NC, Nunamaker EA, Turner PV. To Treat or Not to Treat: The Effects of Pain on Experimental Parameters. *Comp Med* 2017; 67: 469-82.

Petetta F, Ciccocioppo R. Public perception of laboratory animal testing: Historical, philosophical, and ethical view. *Addict Biol* 2021; 26: e12991.

Pogatzki-Zahn EM, Segelcke D, Schug SA. Postoperative pain-from mechanisms to treatment. *Pain Rep* 2017; 2: e588.

Pountos I, Georgouli T, Calori GM, Giannoudis PV. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect bone healing? A critical analysis. *ScientificWorldJournal* 2012; 2012: 606404.

Prabhakar A, Mancuso KF, Owen CP, Lissauer J, Merritt CK, Urman RD, Kaye AD. Perioperative analgesia outcomes and strategies. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2014; 28: 105-15.

Prescott MJ, Lidster K. Improving quality of science through better animal welfare: the NC3Rs strategy. *Lab Anim (NY)* 2017; 46: 152-6.

Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, Shank RP, Codd EE, Vaught JL. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an 'atypical' opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 260: 275-85.

Rafiq S, Steinbrüchel DA, Wanscher MJ, Andersen LW, Navne A, Lilleoer NB, Olsen PS. Multimodal analgesia versus traditional opiate based analgesia after cardiac surgery, a randomized controlled trial. *J Cardiothorac Surg* 2014; 9: 52.

Raggio BS, Barton BM, Grant MC, McCoul ED. Intraoperative Cryoanalgesia for Reducing Post-Tonsillectomy Pain: A Systemic Review. *Annals of Otolaryngology & Laryngology* 2018; 127: 395-401.

Rao D, Le RT, Fiester P, Patel J, Rahmathulla G. An Illustrative Review of Common Modern Craniotomies. *J Clin Imaging Sci* 2020; 10: 81-.

Rasor J, 3rd, Harris G. Opioid use for moderate to severe pain. *J Am Osteopath Assoc* 2005; 105: S2-7.

Rawlinson A, Kitchingham N, Hart C, McMahon G, Ong SL, Khanna A. Mechanisms of reducing postoperative pain, nausea and vomiting: a systematic review of current techniques. *BMJ Evidence-Based Medicine* 2012; 17: 75-80.

Redhu S, Jalwal GK, Saxena M, Shrivastava OP. A Comparative Study of Induction, Maintenance and Recovery Characteristics of Sevoflurane and Halothane Anaesthesia in Pediatric Patients (6 months to 6 years). *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2010; 26: 484-7.

Reid WC, Carmichael KP, Srinivas S, Bryant JL. Pathologic changes associated with use of tribromoethanol (avertin) in the Sprague Dawley rat. *Comp Med* 1999; 49: 665-7.

Reinhardt V. Common husbandry-related variables in biomedical research with

animals. *Lab Anim* 2004; 38: 213-35.

Richardson CA, Flecknell PA. Anaesthesia and post-operative analgesia following experimental surgery in laboratory rodents: are we making progress? *Altern Lab Anim* 2005; 33: 119-27.

Ritskes-Hoitinga M, van Luijk J. How Can Systematic Reviews Teach Us More about the Implementation of the 3Rs and Animal Welfare? *Animals (Basel)* 2019; 9

Rix A, Girbig R, Porte C, Lederle W, Leenaars C, Kiessling F. Development of a Systematic Review Protocol and a Scoping Review of Ultrasound-Induced Immune Effects in Peripheral Tumors. *Mol Imaging Biol* 2022; 24: 288-97.

Roughan JV, Flecknell PA. Buprenorphine: a reappraisal of its antinociceptive effects and therapeutic use in alleviating post-operative pain in animals. *Lab Anim* 2002; 36: 322-43.

Rumack BH. Acetaminophen misconceptions. *Hepatology* 2004; 40: 10-5.

Russell WMS, Burch RL (1959) *The principles of humane experimental technique*. Methuen

Saper CB, Breder CD. The neurologic basis of fever. *N Engl J Med* 1994; 330: 1880-6.

Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr Rev* 2000; 21: 55-89.

Sarabia-Estrada R, Cowan A, Tyler BM, Guarnieri M. Association of nausea with buprenorphine analgesia for rats. *Lab Anim (NY)* 2017; 46: 242-4.

Savitha KS, Dhanpal R, Kothari AN. The Effect of Multimodal Analgesia on Intraoperative Morphine Requirement in Lumbar Spine Surgeries. *Anesth Essays Res* 2017; 11: 397-400.

Schuler B, Rettich A, Vogel J, Gassmann M, Arras M. Optimized surgical techniques and postoperative care improve survival rates and permit accurate telemetric recording in exercising mice. *BMC Vet Res* 2009; 5: 28.

Schwarz C, Wulsten D, Ellinghaus A, Lienau J, Willie BM, Duda GN. Mechanical load modulates the stimulatory effect of BMP2 in a rat nonunion model. *Tissue Eng Part A* 2013; 19: 247-54.

Schwedler M, Miletich DJ, Albrecht RF. Cerebral blood flow and metabolism following ketamine administration. *Can Anaesth Soc J* 1982; 29: 222-6.

Schwenk ES, Viscusi ER, Buvanendran A, Hurley RW, Wasan AD, Narouze S, Bhatia A, Davis FN, Hooten WM, Cohen SP. Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions for Acute Pain Management From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. *Reg Anesth Pain Med* 2018; 43: 456-66.

Scott LJ, Perry CM. Tramadol: a review of its use in perioperative pain. *Drugs* 2000; 60: 139-76.

Sehgal N, Smith HS, Manchikanti L. Peripherally acting opioids and clinical implications for pain control. *Pain Physician* 2011; 14: 249-58.

Sellers EM, Romach MK, Leiderman DB. Studies with psychedelic drugs in human volunteers. *Neuropharmacology* 2018; 142: 116-34.

Sena ES, Briscoe CL, Howells DW, Donnan GA, Sandercock PA, Macleod MR.

Factors affecting the apparent efficacy and safety of tissue plasminogen activator in thrombotic occlusion models of stroke: systematic review and meta-analysis. *J Cereb Blood Flow Metab* 2010; 30: 1905-13.

Singhal G, Jaehne EJ, Corrigan F, Baune BT. Cellular and molecular mechanisms of immunomodulation in the brain through environmental enrichment. *Front Cell Neurosci* 2014; 8: 97.

Slingsby L. Multimodal analgesia for postoperative pain relief. *In Practice* 2008; 30: 208-12.

Smith D, Anderson D, Degryse AD, Bol C, Criado A, Ferrara A, Franco NH, Gyertyan I, Orellana JM, Ostergaard G, Varga O, Voipio HM. Classification and reporting of severity experienced by animals used in scientific procedures: FELASA/ECLAM/ESLAV Working Group report. *Lab Anim* 2018; 52: 5-57.

Smith HS. Potential analgesic mechanisms of acetaminophen. *Pain Physician* 2009; 12: 269-80.

Sneddon LU, Halsey LG, Bury NR. Considering aspects of the 3Rs principles within experimental animal biology. *J Exp Biol* 2017; 220: 3007-16.

Snilstveit B, Vojtkova M, Bhavsar A, Stevenson J, Gaarder M. Evidence & Gap Maps: A tool for promoting evidence informed policy and strategic research agendas. *J Clin Epidemiol* 2016; 79: 120-9.

Soma LR. Anesthetic and analgesic considerations in the experimental animal. *Ann N Y Acad Sci* 1983; 406: 32-47.

Stanojlovic M, Pallais Yllescas JP, Jr., Mavanji V, Kotz C. Chemogenetic activation of orexin/hypocretin neurons ameliorates aging-induced changes in behavior and energy expenditure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2019; 316: R571-r83.

Stokes EL, Flecknell PA, Richardson CA. Reported analgesic and anaesthetic administration to rodents undergoing experimental surgical procedures. *Lab Anim* 2009; 43: 149-54.

Swenson J, Olgun S, Radjavi A, Kaur T, Reilly CM. Clinical efficacy of buprenorphine to minimize distress in MRL/lpr mice. *Eur J Pharmacol* 2007; 567: 67-76.

Takeda N, Hasegawa S, Morita M, Matsunaga T. Pica in rats is analogous to emesis: an animal model in emesis research. *Pharmacol Biochem Behav* 1993; 45: 817-21.

Talke PO, Gelb AW. Postcraniotomy pain remains a real headache! *Eur J Anaesthesiol* 2005; 22: 325-7.

Tallett AJ, Blundell JE, Rodgers RJ. Effects of acute low-dose combined treatment with naloxone and AM 251 on food intake, feeding behaviour and weight gain in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 2009; 91: 358-66.

Tarnawski A, Brzozowski T, Sarfeh IJ, Krause WJ, Ulich TR, Gergely H, Hollander D. Prostaglandin protection of human isolated gastric glands against indomethacin and ethanol injury. Evidence for direct cellular action of prostaglandin. *J Clin Invest* 1988; 81: 1081-9.

Tawfik GM, Giang HTN, Ghozy S, Altibi AM, Kandil H, Le H-H, Eid PS, Radwan I, Makram OM, Hien TTT, Sherif M, Hossain A-S, Thang TLL, Puljak L, Salem H, Numair T, Moji K, Huy NT. Protocol registration issues of systematic review and meta-analysis studies: a survey of global researchers. *BMC Medical Research Methodology* 2020; 20: 213.

Taylor A, McLeod G. Basic pharmacology of local anaesthetics. *BJA education* 2020; 20: 34-41.

Thapa P, Euasobhon P. Chronic postsurgical pain: current evidence for prevention

and management. *Korean J Pain* 2018; 31: 155-73.

Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid pharmacology. *Pain Physician* 2008; 11: S133-53.

Tricco AC, Tetzlaff J, Moher D. The art and science of knowledge synthesis. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 11-20.

Tsaousi GG, Logan SW, Bilotta F. Postoperative Pain Control Following Craniotomy: A Systematic Review of Recent Clinical Literature. *Pain Pract* 2017; 17: 968-81.

Tweed WA, Minuck M, Mymin D. Circulatory responses to ketamine anesthesia. *Anesthesiology* 1972; 37: 613-9.

Uematsu M, Takasawa M, Hosoi R, Inoue O. Uncoupling of flow and metabolism by chloral hydrate: a rat in-vivo autoradiographic study. *Neuroreport* 2009; 20: 219-22.

Vadivelu N, Mitra S, Schermer E, Kodumudi V, Kaye AD, Urman RD. Preventive analgesia for postoperative pain control: a broader concept. *Local Reg Anesth* 2014; 7: 17-22.

Vadivelu N, Kai AM, Tran D, Kodumudi G, Legler A, Ayrian E. Options for perioperative pain management in neurosurgery. *J Pain Res* 2016; 9: 37-47.

Vallapu S, Panda NB, Samagh N, Bharti N. Efficacy of Dexmedetomidine as an Adjuvant to Local Anesthetic Agent in Scalp Block and Scalp Infiltration to Control Postcraniotomy Pain: A Double-Blind Randomized Trial. *J Neurosci Rural Pract* 2018; 9: 73-9.

van der Schier R, Roozkrans M, van Velzen M, Dahan A, Niesters M. Opioid-induced respiratory depression: reversal by non-opioid drugs. *F1000Prime Rep*

2014; 6: 79.

van Luijk J, Bakker B, Rovers MM, Ritskes-Hoitinga M, de Vries RB, Leenaars M. Systematic reviews of animal studies; missing link in translational research? PLoS One 2014; 9: e89981.

van Rensburg R, Reuter H. An overview of analgesics: NSAIDs, paracetamol, and topical analgesics Part 1. South African Family Practice 2019a; 61: S4-S10.

van Rensburg R, Reuter H. An overview of analgesics - Opioids tramadol and tapentadol (Part 2). South African Family Practice 2019b; 61: 16-23.

VanDenKerkhof EG, Peters ML, Bruce J. Chronic pain after surgery: time for standardization? A framework to establish core risk factor and outcome domains for epidemiological studies. Clin J Pain 2013; 29: 2-8.

Vlahov V, Badian M, Verho M, Bacracheva N. Pharmacokinetics of metamizol metabolites in healthy subjects after a single oral dose of metamizol sodium. Eur J Clin Pharmacol 1990; 38: 61-5.

Vutskits L, Gascon E, Tassonyi E, Kiss JZ. Clinically relevant concentrations of propofol but not midazolam alter in vitro dendritic development of isolated gamma-aminobutyric acid-positive interneurons. Anesthesiology 2005; 102: 970-6.

Wallace JL, McKnight GW. The mucoid cap over superficial gastric damage in the rat. A high-pH microenvironment dissipated by nonsteroidal antiinflammatory drugs and endothelin. Gastroenterology 1990; 99: 295-304.

Wallace JL. Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself? Physiol Rev 2008; 88: 1547-65.

Wallace JL, Syer S, Denou E, de Palma G, Vong L, McKnight W, Jury J, Bolla M, Bercik P, Collins SM, Verdu E, Ongini E. Proton pump inhibitors exacerbate NSAID-induced small intestinal injury by inducing dysbiosis. *Gastroenterology* 2011; 141: 1314-22, 22.e1-5.

Wampole CR, Smith KE. Beyond Opioids for Pain Management in Adult Critically Ill Patients. *J Pharm Pract* 2019; 32: 256-70.

Wang L, Shen J, Ge L, Arango MF, Tang X, Moodie J, McConnell B, Cheng D, Martin J. Dexmedetomidine for craniotomy under general anesthesia: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Anesth* 2019; 54: 114-25.

Webster LR, Camilleri M, Finn A. Opioid-induced constipation: rationale for the role of norbuprenorphine in buprenorphine-treated individuals. *Subst Abuse Rehabil* 2016; 7: 81-6.

Weissgerber TL, Garcia-Valencia O, Garovic VD, Milic NM, Winham SJ. Why we need to report more than 'Data were Analyzed by t-tests or ANOVA'. *Elife* 2018; 7

Whelton A, Hamilton CW. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: effects on kidney function. *J Clin Pharmacol* 1991; 31: 588-98.

White PF. Multimodal analgesia: its role in preventing postoperative pain. *Curr Opin Investig Drugs* 2008; 9: 76-82.

White PF, Kehlet H. Improving postoperative pain management: what are the unresolved issues? *Anesthesiology* 2010; 112: 220-5.

Wickerts L, Warrén Stomberg M, Brattwall M, Jakobsson J. Coxibs: is there a benefit when compared to traditional non-selective NSAIDs in postoperative pain management? *Minerva Anesthesiol* 2011; 77: 1084-98.

Williams JT, Ingram SL, Henderson G, Chavkin C, von Zastrow M, Schulz S, Koch T, Evans CJ, Christie MJ. Regulation of μ -opioid receptors: desensitization, phosphorylation, internalization, and tolerance. *Pharmacol Rev* 2013; 65: 223-54.

Wolter A, Rapp AE, Durst MS, Hildebrand L, Löhning M, Buttgereit F, Schmidt-Bleek K, Jirkof P, Lang A. Systematic review on the reporting accuracy of experimental details in publications using mouse femoral fracture models. *Bone* 2021; 152: 116088.

Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain* 2011; 152: S2-s15.

Wyatt JE, Pettit WL, Harirforoosh S. Pharmacogenetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Pharmacogenomics J* 2012; 12: 462-7.

Zahner D, Arras GM. Fachinformation zum Einsatz von Chloralhydrat bei Versuchen mit Nagetieren und Kaninchen. 2016;

Zanos P, Gould TD. Mechanisms of ketamine action as an antidepressant. *Mol Psychiatry* 2018; 23: 801-11.

Zeller W, Meier G, Bürki K, Panoussis B. Adverse effects of tribromoethanol as used in the production of transgenic mice. *Lab Anim* 1998; 32: 407-13.

Zeng M, Dong J, Lin N, Zhang W, Zhang K, Peng K, Wang D, Zhao Y, Peng Y, Han R. Preoperative Gabapentin Administration Improves Acute Postoperative Analgesia in Patients Undergoing Craniotomy: A Randomized Controlled Trial. *J Neurosurg Anesthesiol* 2019; 31: 392-8.

Zucker I, Beery AK. Males still dominate animal studies. *Nature* 2010; 465: 690-.

X. ANHANG

1. Suchfaden

Medline via PubMed

Surgery

"neurosurgical procedures"[MeSH Terms:noexp] OR neurosurgical*[tiab] OR "anterior temporal lobectomy"[MeSH Terms] OR temporal lobectomy[tiab] OR temporal lobectomies[tiab] OR ATL[tiab] OR ATLs[tiab] OR "brain tissue transplantation"[MeSH Terms] OR brain tissue transplantation[tiab] OR brain tissue transplantations[tiab] OR brain tissue grafting[tiab] OR "cerebral decortication"[MeSH Terms] OR cerebral decortication[tiab] OR cerebral decortications[tiab] OR cerebral cortex decortication[tiab] OR "hemispherectomy"[MeSH Terms] OR hemispherectomy[tiab] OR hemispherectomies[tiab] OR "cerebrospinal fluid shunts"[MeSH Terms] OR cerebrospinal fluid shunt[tiab] OR cerebrospinal fluid shunts[tiab] OR CSF shunt[tiab] OR CSF shunts[tiab] OR CSF pressure[tiab] OR CSF pressures[tiab] OR "ventriculoperitoneal shunt"[MeSH Terms] OR ventriculoperitoneal shunt[tiab] OR ventriculoperitoneal shunts[tiab] OR ventriculo-peritoneal shunt[tiab] OR ventriculo-peritoneal shunts[tiab] OR "ventriculostomy"[MeSH Terms] OR ventriculostomy[tiab] OR ventriculostomies[tiab] OR ventriculocisternostomy[tiab] OR ventriculocisternostomies[tiab] OR "craniotomy"[MeSH Terms] OR craniotomy[tiab] OR craniotomies[tiab] OR "trephining"[MeSH Terms] OR trephining[tiab] OR trephinings[tiab] OR trephination[tiab] OR trephinations[tiab] OR trepanation[tiab] OR trepanations[tiab] OR trepanning[tiab] OR craniectomy[tiab] OR craniectomies[tiab] OR hemicraniectomy[tiab] OR hemicraniectomies[tiab] OR hippocampectomy[tiab] OR hippocampectomies[tiab] OR callostomy[tiab] OR thalamotomy[tiab] OR thalamotomies[tiab] OR subthalamotomy[tiab] OR subthalamotomies[tiab] OR cranioplasty[tiab] OR cranioplasties[tiab] OR thalamic ablation[tiab] OR thalamic ablations[tiab] OR "hypophysectomy"[MeSH Terms] OR

hypophysectomy[tiab] OR hypophysectomies[tiab] OR "neuroendoscopy"[MeSH Terms] OR neuroendoscopy[tiab] OR neuroendoscopies[tiab] OR "pallidotomy"[MeSH Terms] OR pallidotomy[tiab] OR pallidotomies[tiab] OR "psychosurgery"[MeSH Terms] OR psychosurgery[tiab] OR psychosurgeries[tiab] OR lobotomy[tiab] OR lobotomies[tiab] OR gyrectomy[tiab] OR gyrectomies[tiab] OR leukotomy[tiab] OR leukotomies[tiab] OR leucotomy[tiab] OR leucotomies[tiab] OR topectomy[tiab] OR topectomies[tiab] OR "split brain procedure"[MeSH Terms] OR split brain[tiab] OR split-brain[tiab] OR "stereotaxic techniques"[mh:noexp] OR stereotaxic*[tiab] OR stereotactic*[tiab] OR stereotaxy[tiab] OR stereotaxies[tiab] OR "neuronavigation"[MeSH Terms] OR neuronavigation[tiab] OR "neurosurgery"[MeSH Terms] OR neurosurgery[tiab] OR neurosurgeries[tiab] OR microneurosurgery[tiab] OR "deep brain stimulation"[MeSH Terms] OR deep brain stimulation[tiab] OR deep brain stimulations[tiab] OR DBS[tiab] OR deep brain stimulator[tiab] OR deep brain stimulators[tiab] OR brain pacemaker[tiab] OR brain pacemakers[tiab] OR "electroencephalography"[MeSH Terms] OR electroencephalography[tiab] OR electroencephalographic[tiab] OR electroencephalographical[tiab] OR electroencephalogram[tiab] OR electroencephalograms[tiab] OR eeg[tiab] OR eegs[tiab] OR electrocorticography[tiab] OR electrocorticographical[tiab] OR electrocorticogram[tiab] OR electrocorticograms[tiab] OR ECOG[tiab] OR ECOGs[tiab] OR stereoelectroencephalography[tiab] OR "polysomnography"[MeSH Terms] OR polysomnograph*[tiab] OR sleep monitoring[tiab] OR somnograph*[tiab] OR kindling[tiab] OR kindled[tiab] OR "telemetry"[MeSH Terms] OR telemetry[tiab] OR telemetries[tiab] OR telemetric*[tiab] OR "brain injuries, traumatic"[MeSH Terms] OR traumatic brain injury[tiab] OR traumatic brain injuries[tiab] OR TBI[tiab] OR TBIs[tiab] OR traumatic encephalopathy[tiab] OR traumatic encephalopathies[tiab] OR controlled cortical impact[tiab] OR CCI[tiab] OR controlled cortical impacts[tiab] OR CCIs[tiab] OR bone flap[tiab] OR bone flaps[tiab] OR flap surgery[tiab] OR flap surgeries[tiab] OR skull trephine[tiab] OR cranial trephine[tiab] OR acoustic neuroma resection[tiab] OR acoustic neuroma resections[tiab] OR durotomy[tiab] OR durotomies[tiab] OR duratomy[tiab] OR cranial surgery[tiab] OR cranial surgeries[tiab] OR cranial procedure[tiab] OR cranial procedures[tiab] OR cranial

operation[tiab] OR cranial operations[tiab] OR cranial resection[tiab] OR cranial resections[tiab] OR intracranial surgery[tiab] OR intracranial surgeries[tiab] OR intracranial procedure[tiab] OR intracranial procedures[tiab] OR intracranial operation[tiab] OR intracranial operations[tiab] OR intracranial resection[tiab] OR transcranial surgery[tiab] OR transcranial surgeries[tiab] OR transcranial procedure[tiab] OR transcranial procedures[tiab] OR transcranial operation[tiab] OR transcranial operations[tiab] OR transcranial resection[tiab] OR skull surgery[tiab] OR skull operations[tiab] OR skull resection[tiab] OR skull resections[tiab] OR base surgery[tiab] OR base surgeries[tiab] OR base procedure[tiab] OR base procedures[tiab] OR base operation[tiab] OR base operations[tiab] OR base resection[tiab] OR base resections[tiab] OR brain surgery[tiab] OR brain surgeries[tiab] OR brain procedures[tiab] OR brain operation[tiab] OR brain operations[tiab] OR brain resection[tiab] OR brain resections[tiab] OR cerebral surgery[tiab] OR cerebral procedures[tiab] OR cerebral operations[tiab] OR cerebral resection[tiab] OR cerebral resections[tiab] OR cns surgery[tiab] OR cns surgeries[tiab] OR cns procedures[tiab] OR cns operation[tiab] OR cerebrovascular surgery[tiab] OR cerebrovascular surgeries[tiab] OR cerebrovascular procedure[tiab] OR cerebrovascular procedures[tiab] OR cerebrovascular operations[tiab] OR decompression surgery[tiab] OR decompression surgeries[tiab] OR decompression procedure[tiab] OR decompression procedures[tiab] OR decompression operation[tiab] OR decompression operations[tiab] OR suboccipital surgery[tiab] OR suboccipital operation[tiab] OR suboccipital operations[tiab] OR suboccipital resection[tiab] OR transsphenoidal surgery[tiab] OR transsphenoidal surgeries[tiab] OR transsphenoidal procedure[tiab] OR transsphenoidal procedures[tiab] OR transsphenoidal operation[tiab] OR transsphenoidal operations[tiab] OR transsphenoidal resection[tiab] OR transsphenoidal resections[tiab] OR brainstem surgery[tiab] OR brain stem surgery[tiab] OR temporal lobe resection[tiab] OR temporal lobe resections[tiab] OR temporal lobe surgery[tiab] OR temporal lobe surgeries[tiab] OR cranial window[tiab] OR cranial windows[tiab] OR cranial implant[tiab] OR cranial implants[tiab] OR cranial electrode[tiab] OR cranial electrodes[tiab] OR intracranial implant[tiab] OR intracranial implants[tiab] OR intracranial electrode[tiab] OR intracranial

electrodes[tiab] OR skull implant[tiab] OR skull implants[tiab] OR skull electrodes[tiab] OR cerebral implants[tiab] OR cerebral implantation[tiab] OR cerebral electrodes[tiab] OR cns implants[tiab] OR cns implantation[tiab] OR cns electrodes[tiab] OR brain implant[tiab] OR brain implants[tiab] OR brain implantation[tiab] OR brain implantations[tiab] OR brain electrode[tiab] OR brain electrodes[tiab] OR brain microelectrode[tiab] OR brainstem implant[tiab] OR brainstem implants[tiab] OR brainstem implantation[tiab] OR brainstem implantations[tiab] OR brainstem electrode[tiab] OR brain stem implant[tiab] OR brain stem implants[tiab] OR brain stem implantation[tiab] OR cerebral injection[tiab] OR cerebral injections[tiab] OR cerebral application[tiab] OR cerebral applications[tiab] OR cerebral administration[tiab] OR cns injection[tiab] OR cns injections[tiab] OR cns application[tiab] OR cns applications[tiab] OR cns administration[tiab] OR brain injection[tiab] OR brain injections[tiab] OR brain cannulation[tiab] OR brain application[tiab] OR brain applications[tiab] OR brain administration[tiab] OR brainstem injection[tiab] OR brainstem injections[tiab] OR brainstem application[tiab] OR brain stem injections[tiab] OR brain stem application[tiab] OR intraamygdala injection[tiab] OR intraamygdala injections[tiab] OR intraamygdala administration[tiab] OR intra-amygdala injection[tiab] OR intra-amygdala injections[tiab] OR intra-amygdala administration[tiab] OR ICV injection[tiab] OR ICV injections[tiab] OR ICV cannulation[tiab] OR ICV application[tiab] OR ICV administration[tiab] OR ICV administrations[tiab] OR kainate[tiab] OR kainic acid[tiab]

Rodents

"mice"[MeSH Terms] OR mice[tiab] OR mouse[tiab] OR murine[tiab] OR murines[tiab] OR muridae[tiab] OR mus[tiab] OR m. musculus[tiab] OR "rats"[MeSH Terms] OR rats[tiab] OR rat[tiab] OR rattus[tiab] OR "rodentia"[MeSH Terms] OR rodentia[tiab] OR rodent[tiab] OR rodents[tiab]

2. Studienprotokoll und PRISMA-Checkliste

2.1. Studienprotokoll

SYSTEMATIC REVIEW PROTOCOL FOR ANIMAL INTERVENTION STUDIES

FORMAT BY SYRCLE (WWW.SYRCLE.NL)

VERSION 2.0 (DECEMBER 2014)

Item #	Section/Subsection/Item	Description	Check for approval
A. General			
1.	Title of the review	Anesthesia and analgesia for experimental craniotomy in mice and rats: a systematic scoping review	
2.	Authors (names, affiliations, contributions)	<p>Maria Reiber Institute of Pharmacology, Toxicology and Pharmacy Ludwig-Maximilians-University Munich</p> <p>Cathalijn Leenaars Radboud University Medical Centre & Utrecht University & Hanover Medical School</p> <p>Hannah King Institute of Pharmacology, Toxicology and Pharmacy Ludwig-Maximilians-University Munich</p> <p>Helen Stirling Institute of Pharmacology, Toxicology and Pharmacy</p>	

		<p>Ludwig-Maximilians-University Munich</p> <p>Katharina Aulehner Institute of Pharmacology, Toxicology and Pharmacy Ludwig-Maximilians-University Munich</p> <p>Paulin Jirkof Department Animal Welfare, University of Zurich</p> <p>Verena Buchecker Institute of Pharmacology, Toxicology and Pharmacy Ludwig-Maximilians-University Munich</p> <p>Agnes Geißelmann University Library Ludwig-Maximilians-University Munich</p> <p>Andre Bleich Institute for Laboratory Animal Science Hanover Medical School</p> <p>Marion Bankstahl Institute for Laboratory Animal Science Hanover Medical School</p> <p>Heidrun Potschka Institute of Pharmacology, Toxicology and Pharmacy Ludwig-Maximilians-University Munich</p>	
3.	Other contributors (names, affiliations, contribution)	None.	

	s)		
4.	Contact person + e-mail address	Heidrun Potschka potschka@pharmtox.vetmed.uni-muenchen.de	
5.	Funding sources/sponsors	DFG FOR2591	
6.	Conflicts of interest	None	
7.	Date and location of protocol registration	29-10-2020, SYRF website.	
8.	Registration number (if applicable)	-	
9.	Stage of review at time of registration	Searches performed, screening not yet started	9.
B. Objectives			
Background			
10.	What is already known about this disease/model/intervention? Why is it important to do this review?	<p>As one of the most common surgical procedures in neuroscience, experimental craniotomies are performed based on a variety of indications requiring direct access to the brain.</p> <p>Contrary to the popular belief that intracranial surgeries cause less severe pain than other surgical procedures, human patients mostly report moderate to severe pain after brain surgeries. Recent findings indicate that, in human patients, craniotomy associated pain is often poorly treated.</p> <p>With regard to the respective analgesic regimen in laboratory rodents, this is particularly interesting in light of the frequent oligoanalgesia and rare multimodal analgesic approaches used. Furthermore, no official guidelines exist as of yet for the specific analgesic treatment of craniotomy-associated pain in laboratory mice and rats.</p> <p>We will conduct a systematic scoping review to provide an overview of the anesthetic and analgesic management of craniotomy-associated pain in</p>	10.

		laboratory mice and rats, identifying the current state, trends, and improvements of the respective pain management strategies over the past two decades. We will focus on the specific pharmacological pre-, peri- and postoperative treatments (monotherapy versus multimodal approaches), on the non-pharmacological refinement measures, and on the application of post-surgical pain assessment tools. Thus, this scoping review aims to obtain information about current practices and to provide a basis for recommendations for multimodal pain management approaches for craniotomy in laboratory mice and rats.	
Research question			
11.	Specify the disease/health problem of interest	No specific disease or health problem is studied.	
12.	Specify the population/species studied	Laboratory mouse and rat.	
13.	Specify the intervention/exposure	Craniotomy.	
14.	Specify the control population	Any or none.	
15.	Specify the outcome measures	For the study selection: any. For this SR: we will record anesthesia and analgesia (administration route and drug/compound used, specific pharmaceutical formulation (e.g. sustained release), dosage, duration of treatment, administration interval), other pain management techniques, surgical technique, duration of surgery, peri-operative care (including antibiotic use), refinement measures, assessment method of the efficacy of pain alleviating measures.	
16.	State your research question (based on items 11-15)	What are the common approaches to anesthetic and analgesic management for experimental craniotomy in mice and rats?	

C. Methods			
Search and study identification			
17.	Identify literature databases to search (e.g. Pubmed, Embase, Web of science)	<input checked="" type="checkbox"/> MEDLINE via PubMed <input type="checkbox"/> Web of Science <input type="checkbox"/> EMBASE <input type="checkbox"/> SCOPUS <input type="checkbox"/> Other, namely: Medline via OVID <input type="checkbox"/> Specific journal(s), namely:	
18.	Define electronic search strategies (e.g. use the step by step search guide¹⁵ and animal search filters ^{20, 21})	The search string can be found at the end of the document and consists of 2 search elements: the investigated population (mice and rats) and the intervention (craniotomy).	
19.	Identify other sources for study identification	<input type="checkbox"/> Reference lists of included studies <input type="checkbox"/> Books <input type="checkbox"/> Reference lists of relevant reviews <input type="checkbox"/> Conference proceedings, namely: <input type="checkbox"/> Contacting authors/ organisations, namely: <input type="checkbox"/> Other, namely:	
20.	Define search strategy for these other sources	-	
Study selection			
21.	Define screening phases (e.g. pre-screening based on title/abstract)	1. First screening phase: title/abstract 2. Second screening phase: full text	

	, full text screening, both)		
22.	Specify (a) the number of reviewers per screening phase and (b) how discrepancies will be resolved	2. Reviewers for each phase. Discrepancies will be resolved by discussion, if needed with a third reviewer.	
Define all inclusion and exclusion criteria based on:			
23.	Type of study (design)	Inclusion criteria: original experimental data, in vivo studies Exclusion criteria: other study types.	
24.	Type of animals/population (e.g. age, gender, disease model)	Inclusion criteria: mice (<i>Mus musculus</i>) & rats (<i>Rattus norvegicus</i>) Exclusion criteria: Other Species.	
25.	Type of intervention (e.g. dosage, timing, frequency)	Inclusion criteria: craniotomy Exclusion criteria: other surgeries (e.g. Peripheral neurosurgery, Medulla spinalis surgery, Denervation, Foraminotomie, Laminectomy, Laminoplasty, Nerve Transfer, Radiosurgery)	
26.	Outcome measures	Inclusion criteria: any. Exclusion criteria: none.	
27.	Language restrictions	Inclusion criteria: publication in English. Exclusion criteria: not English.	
28.	Publication date restrictions	Inclusion criteria: year of publication 2019, 2009 Exclusion criteria: other years of publication	
29.	Other	Screening will be completed for all papers with a publication date in 2019 or 2009. Full inclusion and analyses will be restricted to a random subset of at least 100 papers per year of interest.	

30.	Sort and prioritize your exclusion criteria per selection phase	<p>Selection phase within title and abstract:</p> <ul style="list-style-type: none"> No English language No mice and/or no rats No craniotomy <p>Selection phase within full text:</p> <ul style="list-style-type: none"> No English language No mice and/or no rats No craniotomy No original in vivo data 	
Study characteristics to be extracted (for assessment of external validity, reporting quality)			
31.	Study ID (<i>e.g.</i> authors, year)	First author, title, year, journal, issue, pages	
32.	Study design characteristics (<i>e.g.</i> experimental groups, number of animals)	<p>Number of animals/group (for all groups)</p> <p>Background/purpose of craniotomy (specify if a project is focussed on analgesic efficacy as this can affect choice of the analgesic approach in subgroups related to use of control groups with oligoanalgesia or no analgesia)</p>	
33.	Animal model characteristics (<i>e.g.</i> species, gender, disease induction)	<p>For all subgroups:</p> <ul style="list-style-type: none"> Species Sex Breeder Strain Age Body weight Housing condition (temperature, type of cage, enrichment, light schedule, humidity) Handling technique Mortality Duration of experiment Fate of the used animals 	
34.	Intervention characteristics (<i>e.g.</i> intervention, timing, duration)	<p>Type of craniotomy procedure</p> <p>Additional surgical interventions (<i>e.g.</i> telemetry transmitters etc)</p> <p>Surgical technique</p> <p>Duration of surgery</p> <p>General anaesthesia and local anaesthesia</p> <p>Analgesia (administration route and drug/compound used, specific pharmaceutical formulation (<i>e.g.</i> sustained release) dosage, duration of treatment, administration interval, number of analgesic agents used)</p>	

		Other pain management techniques Peri-operative care (including antibiotic use) Non-pharmacological analgesic measures Refinement measures Antibiotic administration Monitoring protocol	
35.	Outcome measures	Assessment of the efficacy of pain alleviating measures (yes/no/not reported) Assessment of analgesic efficacy (yes/no/not reported), if yes: parameters testing efficacy of pain/stress reducing measures and use of a control group with no or limited analgesia	
36.	Other (e.g. drop-outs)	-	
Assessment of risk of bias (internal validity) or study quality			
37.	Specify (a) the number of reviewers assessing the risk of bias/study quality in each study and (b) how discrepancies will be resolved	One reviewer will check reporting. Accuracy will be confirmed by a second reviewer using a random sample of 5% of the included papers.	
38.	Define criteria to assess (a) the internal validity of included studies (e.g. selection, performance, detection, and attrition bias) and/or (b) other study quality measures (e.g. reporting quality, power)	<input type="checkbox"/> By use of SYRCLE's Risk of Bias tool⁴ <input type="checkbox"/> By use of SYRCLE's Risk of Bias tool, adapted as follows: <input type="checkbox"/> By use of CAMARADES' study quality checklist, e.g.²² <input type="checkbox"/> By use of CAMARADES' study quality checklist, adapted as follows: <input checked="" type="checkbox"/> Other criteria, namely: For a scoping review of analgesia protocols, the standard tools are hardly applicable. We will estimate: Check if power analysis is reported Check if blinding and randomisation are reported	

Collection of outcome data			
39.	For each outcome measure, define the type of data to be extracted (<i>e.g.</i> continuous/dichotomous, unit of measurement)	Study characteristics listed in 31. to 35. will be recorded in a table and summarized qualitatively.	
40.	Methods for data extraction/retrieval (<i>e.g.</i> first extraction from graphs using a digital screen ruler, then contacting authors)	Study characteristics and data will be extracted from text and graphs. Characteristics provided by referencing another publication will be tracked for one level. If the information is not provided in the referenced article (indirect referencing) it will be recorded as not reported.	
41.	Specify (a) the number of reviewers extracting data and (b) how discrepancies will be resolved	One reviewer will extract data and a random sample of 5% of data will be analysed by a second reviewer.	
Data analysis / synthesis			
42.	Specify (per outcome measure) how you are planning to combine/compare the data (<i>e.g.</i> descriptive	The results will be tabulated and used to give a descriptive overview of anesthesia and analgesia for craniotomy in laboratory mice and rats.	

	summary, meta-analysis)		
43.	Specify (per outcome measure) how it will be decided whether a meta-analysis will be performed	No meta-analysis will be performed.	
<i>If a meta-analysis seems feasible/sensible, specify (for each outcome measure):</i>			
44.	The effect measure to be used (e.g. mean difference, standardized mean difference, risk ratio, odds ratio)	-	
45.	The statistical model of analysis (e.g. random or fixed effects model)	-	
46.	The statistical methods to assess heterogeneity (e.g. I^2 , Q)	-	
47.	Which study characteristics will be examined as potential source of heterogeneity (subgroup	-	

	analysis)		
48.	Any sensitivity analyses you propose to perform	-	
49.	Other details meta-analysis (<i>e.g.</i> correction for multiple testing, correction for multiple use of control group)	-	
50.	The method for assessment of publication bias	-	
	Final approval by (names, affiliations): Heidrun Potschka, Inst. of Pharmacology, Toxicology, and Pharmacy, Ludwig-Maximilians-University Munich		Date: 29. 10. 20 20

2.2. PRISMA-Checkliste

PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*)

Checkliste für systematische *Scoping-Reviews*

Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR) Checklist

SECTION	ITEM	PRISMA-ScR CHECKLIST ITEM	REPORTED ON PAGE #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a scoping review.	1
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary that includes (as applicable): background, objectives, eligibility criteria, sources of evidence, charting methods, results, and conclusions that relate to the review questions and objectives.	2
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known. Explain why the review questions/objectives lend themselves to a scoping review approach.	3-5
Objectives	4	Provide an explicit statement of the questions and objectives being addressed with reference to their key elements (e.g., population or participants, concepts, and context) or other relevant key elements used to conceptualize the review questions and/or objectives.	3-5
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate whether a review protocol exists; state if and where it can be accessed (e.g., a Web address); and if available, provide registration information, including the registration number.	6

SECTION	ITEM	PRISMA-ScR CHECKLIST ITEM	REPORTED ON PAGE #
Eligibility criteria	6	Specify characteristics of the sources of evidence used as eligibility criteria (e.g., years considered, language, and publication status), and provide a rationale.	7-8
Information sources*	7	Describe all information sources in the search (e.g., databases with dates of coverage and contact with authors to identify additional sources), as well as the date the most recent search was executed.	6
Search	8	Present the full electronic search strategy for at least 1 database, including any limits used, such that it could be repeated.	6-7
Selection of sources of evidence†	9	State the process for selecting sources of evidence (i.e., screening and eligibility) included in the scoping review.	7
Data charting process‡	10	Describe the methods of charting data from the included sources of evidence (e.g., calibrated forms or forms that have been tested by the team before their use, and whether data charting was done independently or in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	7-9
Data items	11	List and define all variables for which data were sought and any assumptions and simplifications made.	7-9
Critical appraisal of individual sources of evidence§	12	If done, provide a rationale for conducting a critical appraisal of included sources of evidence; describe the methods used and how this information was used in any data synthesis (if appropriate).	Click here to enter text.
Synthesis of results	13	Describe the methods of handling and summarizing the data that were charted.	9
RESULTS			

SECTION	ITEM	PRISMA-ScR CHECKLIST ITEM	REPORTED ON PAGE #
Selection of sources of evidence	14	Give numbers of sources of evidence screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally using a flow diagram.	10
Characteristics of sources of evidence	15	For each source of evidence, present characteristics for which data were charted and provide the citations.	10-28
Critical appraisal within sources of evidence	16	If done, present data on critical appraisal of included sources of evidence (see item 12).	Click here to enter text.
Results of individual sources of evidence	17	For each included source of evidence, present the relevant data that were charted that relate to the review questions and objectives.	10-28
Synthesis of results	18	Summarize and/or present the charting results as they relate to the review questions and objectives.	10-28
DISCUSSION			
Summary of evidence	19	Summarize the main results (including an overview of concepts, themes, and types of evidence available), link to the review questions and objectives, and consider the relevance to key groups.	29
Limitations	20	Discuss the limitations of the scoping review process.	36
Conclusions	21	Provide a general interpretation of the results with respect to the review questions and objectives, as well as potential implications and/or next steps.	37
FUNDING			
Funding	22	Describe sources of funding for the included sources of evidence, as well as sources of	44

SECTION	ITEM	PRISMA-ScR CHECKLIST ITEM	REPORTED ON PAGE #
		funding for the scoping review. Describe the role of the funders of the scoping review.	

JBI = Joanna Briggs Institute; PRISMA-ScR = Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews.

* Where *sources of evidence* (see second footnote) are compiled from, such as bibliographic databases, social media platforms, and Web sites.

† A more inclusive/heterogeneous term used to account for the different types of evidence or data sources (e.g., quantitative and/or qualitative research, expert opinion, and policy documents) that may be eligible in a scoping review as opposed to only studies. This is not to be confused with *information sources* (see first footnote).

‡ The frameworks by Arksey and O'Malley (6) and Levac and colleagues (7) and the JBI guidance (4, 5) refer to the process of data extraction in a scoping review as data charting.

§ The process of systematically examining research evidence to assess its validity, results, and relevance before using it to inform a decision. This term is used for items 12 and 19 instead of "risk of bias" (which is more applicable to systematic reviews of interventions) to include and acknowledge the various sources of evidence that may be used in a scoping review (e.g., quantitative and/or qualitative research, expert opinion, and policy document).

From: Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med.* 2018;169:467–473. doi: [10.7326/M18-0850](https://doi.org/10.7326/M18-0850).

3. Ergebnisse der statistischen Berechnungen

Table Analyzed Analgesics, local anesthesia intra surgery

Chi-square

Chi-square, df 0,01594, 1

P value 0,8995

P value summary ns

One- or two-sided Two-sided

Statistically significant? (alpha<0.05) No

Data analyzed	2009	2019	Total
analgesics intra surgery yes			
analgesics intra surgery no			
Total	911	1333	2244

Table Analyzed Analgesics, local anesthesia pre surgery

Chi-square

Chi-square, df 21,38, 1

P value < 0,0001

P value summary ****

One- or two-sided Two-sided

Statistically significant? (alpha<0.05) Yes

Data analyzed	2009	2019	Total
analgesics pre surgery yes			
analgesics pre surgery no			
Total	911	1333	2244

Table Analyzed Analgesics, local anesthesia post surgery

Chi-square

Chi-square, df 31,41, 1

P value < 0,0001

P value summary ****

One- or two-sided Two-sided

Statistically significant? (alpha<0.05) Yes

Data analyzed	2009	2019	Total
analgesics post surgery yes			
analgesics post surgery no			
Total	911	1333	2244

Table Analyzed Isoflurane				
Chi-square				
Chi-square, df		86,65, 1		
P value		< 0,0001		
P value summary		****		
One- or two-sided		Two-sided		
Statistically significant? (alpha<0.05)				Yes
Data analyzed	2009	2019	Total	
isoflurane used yes		188	514	702
isoflurane used no		738	808	1546
Total	926	1322	2248	

Table Analyzed Ketamine / xylazine				
Chi-square				
Chi-square, df		0,3327, 1		
P value		0,5640		
P value summary		ns		
One- or two-sided		Two-sided		
Statistically significant? (alpha<0.05)				No
Data analyzed	2009	2019	Total	
ketamine / xylazine yes		170	229	399
ketamine / xylazine no		756	1093	1849
Total	926	1322	2248	

Table Analyzed Only antipyretic analgesics post surgery				
Chi-square				
Chi-square, df		1,039, 1		
P value		0,3079		
P value summary		ns		
One- or two-sided		Two-sided		
Statistically significant? (alpha<0.05)				No
Data analyzed	2009	2019	Total	
NSAIDs (only NSAIDs, no combinations) post surgery yes	4	12	16	
NSAIDs (only NSAIDs, no combinations) post surgery no	907	1321	2228	
Total	911	1333	2244	

Table Analyzed Only NSAIDs post surgery

Chi-square

Chi-square, df 17,30, 1

P value < 0,0001

P value summary ****

One- or two-sided Two-sided

Statistically significant? (alpha<0.05) Yes

Data analyzed	2009	2019	Total
NSAIDs (single and combinations) post surgery yes	30	101	131
NSAIDs (only NSAIDs, no combinations) post surgery no	881	1232	2113
Total	911	1333	2244

Table Analyzed Opioids post surgery

Chi-square

Chi-square, df 19,32, 1

P value < 0,0001

P value summary ****

One- or two-sided Two-sided

Statistically significant? (alpha<0.05) Yes

Data analyzed	2009	2019	Total
opioids (single and combinations) post surgery yes	19	81	100
opioids (single and combinations) post surgery no	892	1252	2144
Total	911	1333	2244

Table Analyzed NSAIDs and antipyretic analgesics post surgery

Chi-square

Chi-square, df 23,51, 1

P value < 0,0001

P value summary ****

One- or two-sided Two-sided

Statistically significant? (alpha<0.05) Yes

Data analyzed	2009	2019	Total
NSAIDs (single and combinations) post surgery yes	30	113	143
NSAIDs (single and combinations) post surgery no	881	1220	2101
Total	911	1333	2244

Table Analyzed Local anesthesia post surgery

Chi-square

Chi-square, df 0,4590, 1

P value 0,4981

P value summary ns

One- or two-sided Two-sided

Statistically significant? (alpha<0.05) No

Data analyzed	2009	2019	Total
local anesthesia (single and combination) post surgery yes	11	22	33
local anesthesia (only local anesthesia, no combination) post surgery no	900	1311	2211
Total	911	1333	2244

Table Analyzed Opioids pre surgery			
Chi-square			
Chi-square, df	17,53, 1		
P value	< 0,0001		
P value summary	****		
One- or two-sided	Two-sided		
Statistically significant? (alpha<0.05)	Yes		
Data analyzed	2009	2019	Total
Opioids (single and combinations) pre surgery yes	20	80	100
Opioids (single and combinations) pre surgery no	891	1253	2144
Total	911	1333	2244

Table Analyzed NSAIDs and antipyretic analgesics pre surgery			
Chi-square			
Chi-square, df	23,31, 1		
P value	< 0,0001		
P value summary	****		
One- or two-sided	Two-sided		
Statistically significant? (alpha<0.05)	Yes		
Data analyzed	2009	2019	Total
NSAIDs (single and combinations) pre surgery yes	6	55	61
NSAIDs (single and combinations) pre surgery no	905	1278	2183
Total	911	1333	2244

Table Analyzed Local anesthesia pre surgery			
Chi-square			
Chi-square, df	7,848, 1		
P value	0,0051		
P value summary	**		
One- or two-sided	Two-sided		
Statistically significant? (alpha<0.05)	Yes		
Data analyzed	2009	2019	Total
local anesthesia (single and combinations) pre surgery yes	36	91	127
local anesthesia (single and combinations) pre surgery no	875	1242	2117
Total	911	1333	2244

Table Analyzed Anesthesia using inhalable compounds			
Chi-square			
Chi-square, df	22,70, 1		
P value	< 0,0001		
P value summary	****		
One- or two-sided	Two-sided		
Statistically significant? (alpha<0.05)	Yes		
Data analyzed	2009	2019	Total
anesthesia using inhalable compounds (no combination of inhalable/injectable) yes		243	532
anesthesia using inhalable compounds (no combination of inhalable/injectable) no	920	1318	2238
Total	1163	1850	3013

Table Analyzed Anesthesia using injectable compounds			
Chi-square			
Chi-square, df	50,60, 1		
P value	< 0,0001		
P value summary	****		
One- or two-sided	Two-sided		
Statistically significant? (alpha<0.05)	Yes		
Data analyzed	2009	2019	Total
anesthesia using injectable compounds yes	556	594	1150
anesthesia using injectable compounds no	364	724	1088
Total	920	1318	2238

Table Analyzed opioids vs non-opioid analgesics			
Fisher's exact test			
P value	0,8967		
P value summary	ns		
One- or two-sided	Two-sided		
Statistically significant? (alpha<0.05)	No		
Data analyzed	2009	2019	Total
of studies using analgesics, opioids used yes	37	139	176
of studies using analgesics, opioids used no	37	145	182
Total	74	284	358

Table Analyzed local anesthetics 2009 vs 2019			
Chi-square			
Chi-square, df	21,99, 1		
P value	< 0,0001		
P value summary	****		
One- or two-sided	Two-sided		
Statistically significant? (alpha<0.05)	Yes		
Data analyzed	2009	2019	Total
local anesthetics used yes	29	108	137
local anesthetics used no	882	1225	2107
Total	911	1333	2244

Table Analyzed analgesics antipyretics agents pre vs post surgery				
Fisher's exact test				
P value	0,0811			
P value summary	ns			
One- or two-sided	Two-sided			
Statistically significant? (alpha<0.05)	No			
Data analyzed	2009	2019	Total	
analgesic antipyretic agents administered pre surgery yes			7	56
analgesic antipyretic agents administered pre surgery no			32	112
Total	39	168	207	

Table Analyzed Analgesia 2009 vs 2019				
Chi-square				
Chi-square, df	56,15, 1			
P value	< 0,0001			
P value summary	****			
One- or two-sided	Two-sided			
Statistically significant? (alpha<0.05)	Yes			
Data analyzed	2009	2019	Total	
analgesics or local anesthesia administered yes	111	335	446	
analgesics or local anesthesia administered no	800	998	1798	
Total	911	1333	2244	

Table Analyzed Multimodal approaches 2009 vs, 2019				
Chi-square				
Chi-square, df	20,43, 1			
P value	< 0,0001			
P value summary	****			
One- or two-sided	Two-sided			
Statistically significant? (alpha<0.05)	Yes			
Data analyzed	2009	2019	Total	
multimodal approach yes	16	76	92	
multimodal approach no	895	1257	2152	
Total	911	1333	2244	

Table Analyzed Pentobarbital used

Chi-square

Chi-square, df 21,67, 1

P value < 0,0001

P value summary ****

One- or two-sided Two-sided

Statistically significant? (alpha<0.05) Yes

Data analyzed	2009	2019	Total
pentobarbital used yes	140	118	258
pentobarbital used no	772	1212	1984
Total	912	1330	2242

Table Analyzed Only antipyretic analgesics post surgery

Chi-square

Chi-square, df 1,275, 1

P value 0,2588

P value summary ns

One- or two-sided Two-sided

Statistically significant? (alpha<0.05) No

Data analyzed	2009	2019	Total
NSAIDs (only NSAIDs, no combinations) post surgery yes	3	10	13
NSAIDs (only NSAIDs, no combinations) post surgery no	891	1207	2098
Total	894	1217	2111

Table Analyzed Only NSAIDs post surgery

Chi-square

Chi-square, df 15,34, 1

P value < 0,0001

P value summary ****

One- or two-sided Two-sided

Statistically significant? (alpha<0.05) Yes

Data analyzed	2009	2019	Total
NSAIDs (only NSAIDs, no combinations) post surgery yes	27	85	112
NSAIDs (only NSAIDs, no combinations) post surgery no	867	1132	1999
Total	894	1217	2111

4. Software

Software	Hersteller
EndNote Version 20.1	Clarivate Analytics, USA
Rayyan	Rayyan Systems Inc., Cambridge, MA, USA
Microsoft Office® für Windows	Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA
Microsoft Office® für Mac	Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA
GraphPad PRISM	GraphPad, San Diego, CA, USA

5. Zusätzliche Tabellen

5.1. Verwendete Analgetika der Teilmenge von 200 Studien

Tabelle 6. Studien, die die Verwendung von Lokalanästhetika beschrieben

Studien-ID	Jahr	Spezies	Wirkstoff	Admini- stratio- ns route	Dosis (mg/kg)	Injektion svolume n (ml/Tier)	Zeitpunkt erste Applikation	Häufig- keit der Applik- ation	Administ- rationsin- tervall
Griesbach et al.	2009	Ratte	Bupivacain	s.c.	0,25	n.r.	postoperativ	1	n.a.
Hart et al.	2009	Ratte	Procain	i.p.	300	0,3	postoperativ	1	n.a.
Meeren et al.	2009	Ratte	Lidocain	s.c.	n.r.	n.r.	präoperativ	1	n.a.
Mohammedi et al.	2009	Ratte	Lidocain	s.c.	n.r.	0,2	präoperativ	1	n.a.
Schei et al.	2009	Ratte	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	n.a.	1	n.a.

Tchekal arova et al.	2009	Ratte	Procain	n.r.	n.r.	n.r.	präoperativ	1	n.a.
Aldehri et al.	2019	Ratte	Lidocain	s.c.	n.r.	n.r.	präoperativ	1	n.a.
Bazzu et al.	2019	Maus	Lidocain	n.r.	n.r.	n.r.	präoperativ	n.r.	n.r.
Bertogli o et al.	2019	Ratte	Lidocain	topisch	n.r.	n.r.	postoperativ	1	n.a.
Bukhtiy arova et al.	2019	Maus	Bupivacain + Lidocain	s.c.	n.r.	n.r.	präoperativ	1	n.a.
Christia en et al.	2019	Ratte	Lidocain	topisch	n.r.	n.r.	postoperativ	1	n.a.
Colange li et al.	2019	Ratte	Lidocain	s.c.	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.
Farakho r et al.	2019	Ratte	Lidocain	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.
Levata et al.	2019	Maus	Lidocain + Prilocain	topisch	n.r.	n.a.	präoperativ	1	n.a.
Moller et al.	2019	Ratte	Bupivacain	topisch	n.r.	n.r.	präoperativ	1	n.a.
Russell et al.	2019	Ratte	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	n.a.	1	n.a.
Sharma et al.	2019	Ratte	Lignocain	topisch	n.r.	n.r.	postoperativ	4	24
Shaver et al.	2019	Ratte	Bupivacain	s.c.	n.r.	n.r.	präoperativ	1	n.a.
Slezia et al.	2019	Maus	Ropivacain	s.c.	n.r.	0,005	präoperativ	1	n.a.
Wang et al. F	2019	Maus	Lidocain	topisch	n.r.	n.r.	postoperativ	4	24

Tabelle 6. Informationen zu den Studien der Teilmenge von 200 Studien, die die Verwendung von Lokalanästhetika beschrieben (5 Studien 2009; 14 Studien 2019). N.r.= *not reported*, dieser Parameter wurde nicht beschrieben; n.a.= *not applicable*, die Extraktion dieses Parameters war nicht durchführbar.

Tabelle 7. Studien, die die Verwendung von analgetischen antipyretischen Wirkstoffen beschrieben

Studien-ID	Jahr	Spezies	Wirkstoff	Administrationsroute	Dosis (mg/kg)	Zeitpunkt der ersten Applikation	Häufigkeit der Applikation	Administrationsintervall
Gurevicius et al.	2009	Maus	Carprofen	i.p.	5	postoperativ	1	n.a.
Magloire et al.	2009	Ratte	Paracetamol	per os	n.r.	postoperativ	n.a.	n.a.
Schei et al.	2009	Ratte	Flunixin	s.c.	1,1	intraoperativ	1	n.a.
Shultz et al.	2009	Ratte	Ketoprofen	s.c.	n.r.	postoperativ	1	n.a.
Topchiy et al.	2009	Ratte	Flunixin	n.r.	1,1	postoperativ	3	24
Bazzu et al.	2019	Maus	Meloxicam	s.c.	1	präoperativ	1	n.a.
Christien et al.	2019	Ratte	Meloxicam	s.c.	1	postoperativ	2	n.a.
Farakhor et al.	2019	Ratte	Meloxicam	n.r.	0,2	postoperativ	4	24h postoperativ
Kaefer et al.	2019	Ratte	Meloxicam	n.r.	5	intraoperativ	1	n.a.
Mastrella et al.	2019	Maus	Carprofen	i.p.	2 bis 4	präoperativ	7	n.a.
Mohammad et al.	2019	Ratte	Ketoprofen	s.c.	5	präoperativ	4	n.a.
Moller et al.	2019	Ratte	Meloxicam	s.c.	1	präoperativ	2	24h postoperativ
O'Brien et al.	2019	Maus	Carprofen	n.r.	n.r.	postoperativ	n.r.	n.r.
Park et al.	2019	Maus	Meloxicam + Paracetamol	Meloxicam s.c. Paracetamol per os	Meloxicam 1 Paracetamol n.r.	postoperativ	1	n.a.

Sa et al.	2019	Ratte	Ketoprofen	s.c.	n.r.	postoperativ	1	n.a.
Shaver et al.	2019	Ratte	Ketoprofen	s.c.	5	präoperativ	1	n.a.
Souza et al. 1	2019	Ratte	Ketoprofen	s.c.	3 bis 5	postoperativ	4	n.a.
Sun et al.	2019	Maus	Ketoprofen	i.p.	5	präoperativ	1	n.a.
Szonyi et al. 2	2019	Maus	Meloxicam	i.p.	0,03 bis 0,05	postoperativ	1	n.a.
Wang et al. F	2019	Maus	Carprofen	s.c.	20	postoperativ	4	n.a.
Wen et al. B	2019	Ratte	Meloxicam	n.r.	2	präoperativ	1	n.a.

Tabelle 7. Informationen zu den Studien der Teilmenge von 200 Studien, die die Verwendung von analgetischen antipyretischen Wirkstoffen (NSAIDs und antipyretische Analgetika) beschrieben (5 Studien 2009; 16 Studien 2019). N.r.= not reported, dieser Parameter wurde nicht beschrieben; n.a.= not applicable, die Extraktion dieses Parameters war nicht durchführbar. Eine Nummerierung der Studien-ID (z.B. Jakkamsetti et al. 1) beschreibt die Bildung von experimentellen Gruppen in der jeweiligen Studie.

Tabelle 8. Studien der Teilmenge die die Verwendung von Opioiden beschrieben.

Studien-ID	Jahr	Spezies	Wirkstoff	Administrationsroute	Dosis (mg/kg)	Zeitpunkt der ersten Verabreichung	Häufigkeit der Verabreichung	Administrationsintervall
Holtmaat et al.	2009	Maus	Buprenorphin	s.c.	1	postoperativ	n.r.	12
Jafri et al.	2009	Ratte	Buprenorphin	s.c.	0,02 bis 0,05	präoperativ	1	n.a.
Aldehri et al.	2019	Ratte	Buprenorphin	s.c.	0,1	präoperativ	1	n.a.
Bertoglio et al.	2019	Ratte	Buprenorphin	s.c.	0,01	postoperativ	1	n.a.
Bukhtiyarova et al.	2019	Maus	Buprenorphin	s.c.	0,1	präoperativ	1	n.a.
Duveau et al.	2019	Ratte	Buprenorphin	i.p.	0,01	postoperativ	1	n.a.
Jackson et al.	2019	Ratte	Buprenorphin	s.c.	0,05	postoperativ	1	n.a.
Jakkamsetti et al. 1	2019	Maus	Buprenorphin	n.r.	0,05	postoperativ	1	n.a.

Jermakowicz et al.	2019	Ratte	Buprenorphin	s.c.	0,2	postoperativ	7	12
Kaefer et al.	2019	Ratte	Buprenorphin	n.r.	0,1	präoperativ	1	n.a.
Mazza et al.	2019	Maus	Buprenorphin	n.r.	0,05	präoperativ	1	n.a.
Okada et al.	2019	Ratte	Butorphanol	i.p.	2,5	präoperativ	1	n.a.
Szonyi et al. 2	2019	Maus	Buprenorphin	i.p.	0,1	postoperativ	1	n.a.
Wang et al. F	2019	Maus	Buprenorphin	s.c.	0,1	postoperativ	10	8
Wen et al. A	2019	Maus	Buprenorphin	s.c.	2	intraoperativ	n.r.	6 bis 12
Zhao et al.	2019	Ratte	Buprenorphin	n.r.	n.r.	präoperativ	1	n.a.

Tabelle 8. Informationen zu den Studien der Teilmenge von 200 Studien, die die Verwendung von Opioiden beschrieben (2 Studien 2009; 14 Studien 2019). N.r.= not reported, dieser Parameter wurde nicht beschrieben; n.a.= not applicable, die Extraktion dieses Parameters war nicht durchführbar; i.p.= intraperitoneal; i.m.= intramuskulär; s.c.= subkutan. Eine Nummerierung der Studien-ID (z.B. Jakkamsetti et al. 1) beschreibt die Bildung von experimentellen Gruppen in der jeweiligen Studie. Administrationsintervall= Applikation x Stunden nach erster Verabreichung.

5.2. Verwendete Anästhetika der Teilmenge von 200 Studien

Tabelle 9. Verwendete Anästhesie-Schemata der Teilmenge

Study ID	Jahr	Spezies	Anästhesie-Schema	Administrationsroute	Konzentration (Vol. %)	Dosis (mg/kg)	Häufigkeit der Applikation
Bartolomucci et al.	2009	Maus	Ketamin / Xylazin	i.p. Injektion	n.a.	Ketamin 100 Xylazin 5	1
Behrend et al.	2009	Ratte	Ketamin / xylazine	n.r.	n.a.	Ketamin 90 Xylazin 10	1
Biella et al.	2009	Ratte	Isofluran / Pentobarbital	Isofluran Inhalation Pentobarbital Injektion	Isofluran 2,5	Pentobarbital 2,5	n.a.
Boni et al.	2009	Ratte	Pentobarbital	einmalig i.p. Injektion	n.a.	50	kontinuierlich i.v.

Bramlett et al.	2009	Ratte	Halothan	Inhalation	0,5 bis 1	n.a.	n.a.
Byun et al.	2009	Maus	Ether	Inhalation	n.r.	n.a.	n.a.
Caltana et al.	2009	Ratte	Sevofluran	Inhalation	8	n.a.	n.a.
Carcak et al.	2009	Ratte	Ketamin / Xylazin	i.p. Injektion	n.a.	Ketamin 100 Xylazin 10	1
Cemil et al.	2009	Ratte	n.r.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Chen et al. D	2009	Ratte	Chloralhydrat	i.p. Injektion	n.a.	300	1
Cifani et al.	2009	Ratte	Tiletamin / Zolazepam	i.m. Injektion	n.a.	Tiletamin 200 Zolazepam 200	1
Cunningham et al.	2009	Maus	n.r.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Datta et al.	2009	Ratte	Pentobarbital	i.p. Injektion	n.a.	40	1
Diesch et al.	2009	Ratte	Halothan	Inhalation	2	n.a.	n.a.
Diguet et al.	2009	Ratte	Ketamin / Xylazin	i.p. Injektion	n.a.	Ketamin 75 Xylazin 10	1
Ding et al.	2009	Ratte	Isofluran	Inhalation	2	n.a.	n.a.
Doan et al.	2009	Ratte	Isofluran	Inhalation	1	n.a.	n.a.
Doretto et al.	2009	Ratte	Tribromethan ol	i.p. Injektion	n.a.	n.r.	1
Dux et al.	2009	Ratte	Thiopental	i.p. Injektion	n.a.	150	n.r.
Echegoyen et al.	2009	Ratte	n.r.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Ehrlichman et al.	2009	Maus	Isofluran	Inhalation	n.r.	n.a.	n.a.
Etholm et al.	2009	Maus	n.r.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Farias et al.	2009	Ratte	Isofluran	Inhalation	3 bis 3,5	n.a.	n.a.
Foti et al.	2009	Ratte	Pentobarbital	i.p. Injektion	n.a.	50	1
Francois et al. 1	2009	Ratte	Isofluran	Inhalation	2 bis 5	n.a.	n.a.
Francois et al. 2	2009	Ratte	Ketamin / Xylazin	i.p. Injektion	n.a.	Ketamin 37 Xylazin 5,5	1
Fritsch et al.	2009	Ratte	Ketamin /	i.p. Injektion	n.a.	Ketamin 60	1

			Medetomidin			Medetomidin 0,5	
Good et al.	2009	Ratte	Ketamin / Xylazin / Acepromazin	i.m. Injektion	n.a.	Ketamin 50 Xylazin 10 Acepromazin 1	20% Booste r alle 45 Minute n oder nach Bedarf
Griesbach et al.	2009	Ratte	Isofluran	Inhalation	2 bis 4	n.a.	n.a.
Guidine et al.	2009	Ratte	Halothan	Inhalation	2 bis 4	n.a.	n.a.
Gurevicius et al.	2009	Maus	Pentobarbital / Chloralhydrat	i.p. Injektion	n.a.	Pentobarbital 50 Chloralhydrat 50	1
Hart et al.	2009	Ratte	Ketamin / Xylazin	i.p. Injektion	n.a.	Ketamin 100 Xylazin 20	1
Harvey et al.	2009	Maus	n.r.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Hernandez-Gonzalez et al.	2009	Ratte	Pentobarbital	i.p. Injektion	n.a.	35	1
Ho et al.	2009	Maus	Tribromethan ol	i.p. Injektion	n.a.	n.r.	1
Holtmaat et al.	2009	Maus	Ketamin / Xylazin	i.p. Injektion	n.a.	Ketamin100 Xylazin 10	1
Hrncic et al.	2009	Ratte	Pentobarbital	i.p. Injektion	n.a.	50	1
Huguet et al.	2009	Ratte	Ketamin / Xylazin	i.p. Injektion	n.a.	Ketamin 110 Xylazin n.r.	1
Ishida et al.	2009	Ratte	Pentobarbital	i.p. Injektion	n.a.	35	1
Ito et al.	2009	Maus	Pentobarbital	i.p. Injektion	n.a.	35	1
Itoh et al. B	2009	Ratte	Pentobarbital	i.p. Injektion	n.a.	50	1
Itoh et al. A	2009	Ratte	Pentobarbital	i.p. Injektion	n.a.	50	1
Jafri et al.	2009	Ratte	Ketamin / Xylazin	i.p. Injektion	n.a.	Ketamin 40 bis 80	1

						Xylazin 5 bis 10	
Kalauzi et al.	2009	Ratte	Ketamin / Xylazin	i.p. Injektion	n.a.	Ketamin 80 Xylazin 5	1
Katz et al.	2009	Ratte	Isofluran	Inhalation	2	n.a.	n.a.
Kim et al. A	2009	Ratte	Ketamin / Xylazin	n.r.	n.a.	Ketamin n.r. Xylazin n.r.	1
Lackovic et al.	2009	Ratte	Chloralhydrat	i.p. Injektion	n.a.	300	1
Lee et al. B	2009	Maus	Ketamin / Xylazin	n.r.	n.a.	Ketamin 120 Xylazin 6	1
Lee et al. A	2009	Ratte	Isofluran	Inhalation	n.r.	n.a.	n.a.
Li et al. C	2009	Ratte	Diethylether / Pentobarbital	Diethylether Inhalation Pentobarbital Injektion	Diethylether n.r.	Pentobarbital 30	n.a.
Liu et al.	2009	Ratte	Ketamin / Xylazin	i.p. Injektion	n.a.	Ketamin 75 Xylazin 10	1
Lopez-Martin et al.	2009	Ratte	Pentobarbital	i.p. Injektion	n.a.	30	1
Lu et al.	2009	Ratte	Isofluran	Inhalation	n.r.	n.a.	n.a.
Lundblad et al.	2009	Maus	Pentobarbital / Ketamin	i.p. Injektion	n.a.	Pentobarbital 50 Ketamin 50	1
Magloire et al.	2009	Ratte	Pentobarbital / Chloralhydrat	i.p. Injektion	n.a.	Pentobarbital n.r. Chloralhydrat n.r.	1
Mark et al.	2009	Ratte	Ketamin / Xylazin	i.p. Injektion	n.a.	Ketamin 91 Xylazin 9,1	1
McCracken et al.	2009	Ratte	Urethan	i.p. Injektion	n.a.	1,5	1
Meeren et al.	2009	Ratte	Isofluran	Inhalation	n.r.	n.a.	n.a.
Merkler et al. 1	2009	Maus	Urethan / Chloralose	n.r.	n.a.	Urethan 1000 Chloralose 400	1

Merkler et al. 2	2009	Ratte	Isofluran	Inhalation	n.r.	n.a.	n.a.
Mian et al.	2009	Ratte	n.r.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Mohammadi et al.	2009	Ratte	Urethan	i.p. Injektion	n.a.	1500	1
Mollazaedh et al.	2009	Ratte	n.r.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Mukherjee et al.	2009	Ratte	Ketamin / Xylazin	n.r.	n.a.	Ketamin 87 Xylazin 13	1
Nehlig et al.	2009	Ratte	n.r.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Nuki et al.	2009	Maus	Ketamin / Xylazin	i.p. Injektion	n.a.	Ketamin 100 Xylazin 10	1
Onyszchuk et al.	2009	Maus	Isofluran	Inhalation	1 bis 2,5	n.a.	n.a.
Oshima et al.	2009	Maus	Pentobarbital	i.p. Injektion	n.a.	60	1
Potts et al.	2009	Maus	Tribromethan ol	n.r.	n.a.	n.r.	1
Qing et al.	2009	Ratte	Chloralhydrat	i.p. Injektion	n.a.	300 bis 350	1
Rahim et al.	2009	Ratte	Isofluran	Inhalation	n.r.	n.a.	n.a.
Rimoli et al.	2009	Ratte	Chloralhydrat	i.p. Injektion	n.a.	400	1
Roiko et al.	2009	Ratte	Ketamin / Xylazin	i.m. Injektion	n.a.	Ketamin 75 Xylazin 7,5	1
Rudnick et al.	2009	Maus	Isofluran	Inhalation	n.r.	n.a.	n.a.
Sahin et al.	2009	Ratte	Ketamin / Chlorpromazi n	i.p. Injektion	n.a.	Ketamin 100 Chlorpromazin 1	1
Samnick et al.	2009	Ratte	Ketamin / Xylazin	i.p. Injektion	n.a.	Ketamin 70 Xylazin 20	1
Sasaki et al.	2009	Ratte	Halothan	Inhalation	1 bis 5	n.a.	n.a.
Schei et al.	2009	Ratte	Isofluran	Inhalation	2,3 bis 5	n.a.	n.a.
Schmid et al.	2009	Ratte	Urethan	n.r.	n.a.	1,5	1
Sekiya et al.	2009	Ratte	Ketamin / Xylazin	i.p. Injektion	n.a.	Ketamin 100 Xylazin 9	1

Sher et al.	2009	Maus	Ketamin	n.r.	n.a.	n.r.	n.r.
Shultz et al.	2009	Ratte	Isofluran	Inhalation	2 bis 4	n.a.	n.a.
Silvani et al.	2009	Maus	Isofluran	Inhalation	1 bis 2	n.a.	n.a.
Sinton et al.	2009	Maus	Ketamin / Xylazin	i.p. Injektion	n.a.	Ketamin 25 Xylazin 2,5	1
Song et al.	2009	Ratte	Urethan	i.p. Injektion	n.a.	1500	1
Takahashi et al.	2009	Ratte	Hypothermie ODER Isofluran	Inhalation	n.r.	n.a.	n.a.
Takahashi et al.	2009	Ratte	Ketamin / Xylazin	n.r.	n.a.	Ketamin 60 Xylazin 100	1
Tanida et al.	2009	Ratte	Pentobarbital	i.p. Injektion	n.a.	35	1
Tchekalarova et al.	2009	Ratte	Ketamin / Xylazin	i.p. Injektion	n.a.	Ketamin 80 Xylazin 20	1
Thomas et al.	2009	Ratte	Halothan	Inhalation	n.r.	n.a.	n.a.
Topchiy et al.	2009	Ratte	Ketamin / Xylazin / Isofluran	Ketamin + Xylazin i.m. Injektion Isofluran Inhalation	n.r.	Ketamin 100 Xylazin 10	n.r.
Touzani et al.	2009	Ratte	Ketamin / Xylazin	i.p. Injektion	n.a.	Ketamin 63 Xylazin 9,4	1
Tsanov et al.	2009	Ratte	Pentobarbital	i.p. Injektion	n.a.	40	1
Wagner et al.	2009	Ratte	Isofluran	Inhalation	1 bis 4	n.a.	n.a.
Wan et al.	2009	Ratte	Pentobarbital	i.p. Injektion	n.a.	45	n.r.
Wigren et al.	2009	Ratte	Diazepam / Medetomidin / Ketamin	i.p. Injektion	n.a.	Diazepam 2,5 Medetomidin 0,4 Ketamin 60	1
Worthen et al.	2009	Ratte	n.r.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Xue et al.	2009	Maus	Ketamin / Xylazin	n.r.	n.a.	Ketamin n.r. Xylazin n.r.	n.r.
Yoon et al.	2009	Ratte	Pentobarbital	i.p. Injektion	n.a.	45	1

Young et al.	2009	Ratte	Ketamin / Xylazin	i.m. Injektion	n.a.	Ketamin 85 Xylazin 15	1
Yu et al.	2009	Ratte	Urethan	i.p. Injektion	n.a.	1750	1
Yurek et al.	2009	Ratte	n.r.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Zeng et al.	2009	Ratte	Isofluran	Inhalation	1 bis 2	n.a.	n.a.
Aldehri et al.	2019	Ratte	Isofluran	Inhalation	n.r.	n.a.	n.a.
Asan et al.	2019	Ratte	Isofluran / Ketamin / Xylazin	Isofluran Inhalation Ketamin + Xylazin i.p. Injektion	Isofluran 1 bis 5	Ketamin 80 Xylazin 12	n.a.
Baud et al.	2019	Ratte	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.
Bazzu et al.	2019	Maus	Isofluran	Inhalation	1 bis 3	n.a.	n.a.
Bertoglio et al.	2019	Ratte	Isofluran	Inhalation	2 bis 5	n.a.	n.a.
Bleimeister et al.	2019	Ratte	Isofluran	Inhalation	2 bis 4	n.a.	n.a.
Bukhtiyarova et al.	2019	Maus	Isofluran	Inhalation	1 bis 2	n.a.	n.a.
Burgdorf et al.	2019	Ratte	Isofluran	Inhalation	2 bis 5	n.a.	n.a.
Casanova-Carvajal et al.	2019	Maus	n.r.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Chen et al. C	2019	Maus	Chloralhydrat	n.r.	n.a.	350	1
Chen et al. E	2019	Maus	Ketamin / Xylazin	i.p. Injektion	n.a.	Ketamin 100 Xylazin 10	1
Chen et al. A	2019	Maus	n.r.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Chen et al. B	2019	Maus	Isofluran	Inhalation	1,5	n.a.	n.a.
Chen et al. F	2019	Ratte	Pentobarbital	i.p. Injektion	n.a.	50	1
Chitturi et al.	2019	Ratte	Ketamin / Xylazin	i.p. Injektion	n.a.	Ketamin 80 Xylazin 10	1
Christiaen et al.	2019	Ratte	Isofluran	Inhalation	2 bis 5	n.a.	n.a.
Colangeli et al.	2019	Ratte	Isofluran	Inhalation	1 bis 5	n.a.	n.a.

da Silva Pacheco et al.	2019	Ratte	Ketamin / Xylazine / Acepromazin	s.c. Injektion	n.a.	Ketamin n.r. Xylazin n.r. Acepromazin n.r.	1
Daglas et al.	2019	Maus	Tribromethan ol	i.p. Injektion	n.a.	0,5	1
Dal-Pont et al.	2019	Ratte	Ketamin / Xylazin	i.m. Injektion	n.a.	Ketamin 80 Xylazin 10	1
Delaney et al.	2019	Maus	n.r.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Dreier et al.	2019	Ratte	Thiopental	i.p. Injektion	n.a.	100	1
Du et al.	2019	Ratte	Isofluran	Inhalation	2	n.a.	n.a.
Duveau et al.	2019	Ratte	Isofluran	Inhalation	2 bis 2,5	n.a.	n.a.
Etter et al.	2019	Maus	Isofluran	Inhalation	0,5 bis 5	n.a.	n.a.
Ewell et al.	2019	Ratte	Isofluran	Inhalation	2 bis 2,5	n.a.	n.a.
Farakhor et al.	2019	Ratte	Ketamin / Xylazin	n.r.	n.a.	Ketamin 100 Xylazin 10	1
Farooq et al.	2019	Ratte	Isofluran	Inhalation	1 bis 2	n.a.	n.a.
Fiath et al.	2019	Ratte	Ketamin / Xylazin	i.m. Injektion	n.a.	Ketamin 75 Xylazin 10	n.r.
Fortress et al.	2019	Ratte	Ketamin / Xylazin	i.p. Injektion	n.a.	Ketamin 60 Xylazin 7	1
Hu et al.	2019	Maus	Chloralhydrat	n.r.	n.a.	n.r.	1
Ilieva et al.	2019	Ratte	Ketamin / Xylazin	i.p. Injektion	n.a.	Ketamin 80 Xylazin 20	1
Jackson et al.	2019	Ratte	Isofluran	Inhalation	2 bis 5	n.a.	n.a.
Jakkamsetti et al. 1	2019	Maus	Ketamin / Xylazine / Acepromazin	i.p. Injektion	n.a.	Ketamin 100 Xylazin 10 Acepromazin 2	n.r.
Jakkamsetti et al. 2	2019	Maus	Isofluran	Inhalation	1 bis 2	n.a.	n.a.
Jermakowicz et al.	2019	Ratte	Isofluran	Inhalation	1,2	n.a.	n.a.

Kaefer et al.	2019	Ratte	Isofluran	Inhalation	0,5 bis 3	n.a.	n.a.
Katagiri et al.	2019	Ratte	Pentobarbital	i.p. Injektion	n.a.	50	1
Kenny et al.	2019	Maus	Isofluran	Inhalation	1,5 bis 3	n.a.	n.a.
Kim et al. B	2019	Maus	n.r.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Kunori et al.	2019	Ratte	Isofluran	Inhalation	1,25 bis 3	n.a.	n.a.
Kyyriäinen et al.	2019	Maus	Pentobarbital	i.p. Injektion	n.a.	60	1
Lee et al. C	2019	Ratte	Ketamin / Xylazin	i.p. Injektion	n.a.	Ketamin 7,5 bis 8,75 Xylazin 3 bis 3,5	n.r.
Levata et al.	2019	Maus	Ketamin / Xylazin	i.p. Injektion	n.a.	Ketamin 80 Xylazin 12	1
Li et al. A	2019	Ratte	Isofluran	Inhalation	n.r.	n.a.	n.a.
Li et al. D	2019	Ratte	Urethan	n.r.	n.a.	1200	1
Li et al. B	2019	Ratte	Urethan	i.p. Injektion	n.a.	n.r.	1
Luo et al.	2019	Maus	n.r.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Lv et al.	2019	Ratte	Isofluran	Inhalation	2	n.a.	n.a.
Ma et al.	2019	Maus	Isofluran	Inhalation	2 bis 3	n.a.	n.a.
Mastrella et al.	2019	Maus	Ketamin / Xylazin	n.r.	n.a.	Ketamin 100 Xylazin 10	1
Mazza et al.	2019	Maus	Isofluran	Inhalation	n.r.	n.a.	n.a.
Mittal et al.	2019	Maus	Isofluran	Inhalation	n.r.	n.a.	n.a.
Mo et al.	2019	Maus	n.r.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Mohammad et al.	2019	Ratte	Isofluran	Inhalation	2 bis 5	n.a.	n.a.
Mohammadi poor-Ghasemabad et al.	2019	Ratte	Ketamin / Xylazin	i.p. Injektion	n.a.	Ketamin 80 Xylazin 10	1
Mohammadpoory et al.	2019	Ratte	Ketamin / Xylazin	i.p. Injektion	n.a.	Ketamin 60 Xylazin 10	1
Moller et al.	2019	Ratte	Chloralhydrat	i.p. Injektion	n.a.	360	1

Murai et al.	2019	Ratte	Isofluran	Inhalation	n.r.	n.a.	n.a.
Njoku et al.	2019	Ratte	Isofluran	Inhalation	2 bis 4	n.a.	n.a.
O'Brien et al.	2019	Maus	Isofluran	n.a.	n.r.	n.a.	n.a.
Ogun et al.	2019	Ratte	Ketamin / Xylazin	i.m. Injektion	n.a.	Ketamin 90 Xylazin 10	1
Okada et al.	2019	Ratte	Medetomidin / Midazolam	i.p. Injektion	n.a.	Medetomidin 0,375 Midazolam 2	1
Park et al.	2019	Maus	Isofluran	Inhalation	1,5 bis 3	n.a.	n.a.
Pettibone et al.	2019	Ratte	n.r.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Pflüger et al.	2019	Ratte	Isofluran	Inhalation	1,5 bis 4	n.a.	n.a.
Qiao et al.	2019	Maus	n.r.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Romoli et al.	2019	Maus	Tiletamin / Zolazepam / Xylazin	n.r.	n.a.	Tiletamin n.r. Zolazepam n.r. Xylazin n.r.	1
Russell et al.	2019	Ratte	Isofluran	Inhalation	2 bis 4	n.a.	n.a.
Sa et al.	2019	Ratte	Ketamin / Xylazin	n.r.	n.a.	Ketamin n.r. Xylazin n.r.	1
Sharma et al.	2019	Ratte	Ketamin	i.p. Injektion	n.a.	75	1
Shaver et al.	2019	Ratte	Isofluran	Inhalation	2 bis 5	n.a.	n.a.
Shiuchi et al.	2019	Maus	Ketamin / Xylazin	i.p. Injektion	n.a.	Ketamin 100 Xylazin 10	1
Simader et al.	2019	Ratte	Ketamin / Xylazin / Isofluran	Ketamin + Xylazin i.p. Injektion Isofluran Inhalation	Isofluran 1,5	Ketamin 100 Xylazin 10	1
Slezia et al.	2019	Maus	Ketamin / Xylazin	i.p. Injektion	n.a.	Ketamin 100 Xylazin 10	n.r.
Souza et al. 1	2019	Ratte	Ketamin / Xylazine / Acepromazin	i.m. Injektion	n.a.	Ketamin 75 Xylazin 5 Acepromazin 1	n.r.

Souza et al. 2	2019	Ratte	Ketamin / Xylazine / Acepromazin	n.r.	n.a.	Ketamin n.r. Xylazin n.r. Acepromazin n.r.	n.r.
Stanchi et al.	2019	Maus	Ketamin / Xylazin	i.p. Injektion	n.a.	Ketamin 100 Xylazin 10	n.r.
Stanojlovic et al.	2019	Maus	Isofluran	Inhalation	1 bis 4	n.a.	n.a.
Sun et al.	2019	Maus	Isofluran	Inhalation	1,5 bis 4	n.a.	n.a.
Suzuki et al.	2019	Maus	Isofluran	Inhalation	1 bis 3	n.a.	n.a.
Szonyi et al. 1	2019	Maus	Ketamin / Xylazin / Isofluran	Ketamin + Xylazin i.p. Injektion Isofluran Inhalation	Isofluran 2	Ketamin n.r. Xylazin n.r.	n.r.
Szonyi et al. 2	2019	Maus	Ketamin / Xylazin / Isofluran	Ketamin + Xylazin i.p. Injektion Isofluran Inhalation	Isofluran 2	Ketamin n.r. Xylazin n.r.	n.r.
Tomov et al.	2019	Ratte	Isofluran	Inhalation	2 bis 4	n.a.	n.a.
Villa-Cedillo et al.	2019	Maus	Tribromethan ol	n.r.	n.a.	125 bis 150	1
Villasana et al.	2019	Maus	Isofluran	Inhalation	2	n.a.	n.a.
Wang et al. F	2019	Maus	Isofluran	Inhalation	3	n.a.	n.a.
Wang et al. G	2019	Maus	Pentobarbital	i.p. Injektion	n.a.	100	1
Wang et al. A	2019	Maus	Isofluran	Inhalation	1,5	n.a.	n.a.
Wang et al. H	2019	Maus	n.r.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Wang et al. B	2019	Ratte	n.r.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Wang et al. D	2019	Ratte	Chloralhydrat	i.p. Injektion	n.a.	n.r.	1
Wang et al. C	2019	Ratte	Isofluran	Inhalation	2 bis 5	n.a.	n.a.
Wang et al. E	2019	Ratte	Chloralhydrat	i.p. Injektion	n.a.	1	1
Wen et al. A	2019	Maus	Ketamin / Xylazin	i.p. Injektion	n.a.	Ketamin 80 bis 100 Xylazin 10	1

Wen et al. B	2019	Ratte	Ketamin / Xylazine / Acepromazin	n.r.	n.a.	Ketamin 90 Xylazin 2,7 Acepromazin 0,64	1
Xu et al.	2019	Maus	Pentobarbital	i.p. Injektion	n.a.	65	1
Yang et al.	2019	Ratte	Isofluran	Inhalation	2 bis 5	n.a.	n.a.
Yeung et al.	2019	Maus	Ketamin / Medetomidin	s.c. Injektion	n.a.	Ketamin 75 Medetomidin 1	1
Zhang et al. C	2019	Maus	Pentobarbital	n.r.	n.a.	50	1
Zhang et al. B	2019	Ratte	Ketamin / Xylazin	i.p. Injektion	n.a.	Ketamin 100 Xylazin 10	1
Zhang et al. A	2019	Ratte	Isofluran	Inhalation	2 bis 5	n.a.	n.a.
Zhao et al.	2019	Ratte	Pentobarbital	n.r.	n.a.	35	1

Tabelle 9. Informationen zu den verwendeten Anästhetika in den Studien der Teilmenge von 200 Studien im Jahr 2009 und 2019. N.r.= *not reported*, dieser Parameter wurde nicht beschrieben; n.a.= *not applicable*, die Extraktion dieses Parameters war nicht durchführbar; i.p.= intraperitoneal; i.m.= intramuskulär; s.c.= subkutan. Eine Nummerierung der Studien-ID (z.B. Jakkamsetti et al. 1) beschreibt die Bildung von experimentellen Gruppen in der jeweiligen Studie.

XI. PUBLIKATIONSLISTE

Teile dieser Arbeit wurden im Journal *Frontiers Neuroscience* unter dem folgenden Titel veröffentlicht:

Anesthesia and analgesia for experimental craniotomy in mice and rats: A systematic scoping review comparing the years 2009 and 2019

Hannah King, Maria Reiber, Vanessa Philippi, Helen Stirling, Katharina Aulehner, Marion Bankstahl, André Bleich, Verena Buchecker, Ayline Glasenapp, Paulin Jirkof, Nina Miljanovic, Katharina Schönhoff, Lara von Schumann, Cathalijn Leenaars, Heidrun Potschka

Weitere Publikationen:

Grimace scale, burrowing, and nest building for the assessment of post-surgical pain in mice and rats – A systematic review

Katharina Aulehner, Cathalijn Leenaars, Verena Buchecker, Helen Stirling, Katharina Schönhoff, **Hannah King**, Christine Häger, Ines Koska, Paulin Jirkof, André Bleich, Marion Bankstahl, Heidrun Potschka

XII. DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die mich während der Arbeit an meiner Dissertation unterstützt haben.

Zuerst gilt mein außerordentlicher Dank Prof. Dr. Heidrun Potschka für die Übertragung dieses spannenden Projekts und die Unterstützung während der Durchführung. Für die fachlichen Ratschläge und Hilfen, meine wissenschaftliche Ausbildung und die intensive Betreuung bin ich sehr dankbar und möchte ich mich vielmals bedanken. Weiterhin möchte ich mich für die Möglichkeit, im wissenschaftlichen Bereich Erfahrungen sammeln zu dürfen bedanken. Danke, dass ich mich in dieser intensiven und wichtigen Zeit sowohl beruflich als auch persönlich weiterentwickeln und viel lernen durfte.

Ein besonderer Dank gilt Dr. Cathalijn Leenaars. Für ihre große Hilfe und die Erklärungen bei der Durchführung des systematischen Reviews sowie die freundlichen Gespräche und Ratschläge im Laufe der Erstellung des Manuskripts bin ich sehr dankbar.

Prof. Dr. med. vet. Marion Bankstahl und Dr. Paulin Jirkof danke ich für ihre Unterstützung während der Durchführung des Screenings und bei der Korrektur des Manuskripts. Auch Dr. Aylina Glasenapp danke ich für ihre Unterstützung während der Screening-Phasen sowie für die Durchführung der Qualitätskontrolle der extrahierten Daten.

Ein besonderer Dank gilt meiner Mitdotorandin Maria Reiber. Für die Vorbereitung des Projekts, die Erstellung des Suchfadens und des Studienprotokolls, die Durchführung der Suche nach relevanten Studien und Unterstützung beim Screening danke ich ihr sehr. Ihre hilfsbereite Art und großartige Unterstützung in jeglicher Situation sowie die Ratschläge während der verschiedenen Stadien dieser Arbeit waren eine große Hilfe. Ich danke dir für alles sehr, liebe Maria!

Ein weiterer Dank geht an meine Mitdotorandinnen Katharina Aulehner und Anna Munk für die schöne und hilfsbereite Gemeinschaft. Helen Stirling danke ich

für die tatkräftige Unterstützung beim Korrektur-Lesen des Manuskripts. Für die Hilfe beim Screening der Studien danke ich Prof. Marion Bankstahl, Katharina Aulehner, Helen Stirling, Lara von Schumann, Katharina Schönhoff, Nina Miljanovic und Ayлина Glasenapp. Für die Durchführung der Qualitätskontrolle danke ich Lara von Schumann. Weiterhin danke ich Dr. Vanessa Philippi für ihre freundliche Unterstützung bei der Erstellung des Manuskripts. Auch Dr. Vera Bierling danke ich für ihre Hilfe. Vielen Dank an euch alle, dass ihr mich trotz dem, dass wir uns nur selten gesehen haben, so nett aufgenommen und immer unterstützt habt.

Aus tiefstem Herzen möchte ich mich bei meiner Familie, meinen Freundinnen und bei Markus bedanken. Für eure Unterstützung bin ich so unglaublich dankbar.

Meinen Eltern danke ich von Herzen für ihre Unterstützung und Ermutigung in jeder Situation. Zu wissen, dass ihr immer da seid und mich in jeglicher Hinsicht unterstützt, ist wirklich so wertvoll. Ich hoffe, ihr wisst, wie dankbar ich euch bin und dass ich ohne euch, euren Rat und eure Hilfe nicht an diesem Punkt wäre. Ihr seid wirklich die Besten, vielen Dank für alles! Meinen Geschwistern Ben und Paulina danke ich für ihre Unterstützung. Auch meiner lieben Oma Bärbel danke ich für ihre Unterstützung und aufmunternden und verständnisvollen Worte.

Ein großer Dank gilt all meinen liebsten Freundinnen, die mich immer motiviert haben, unterstützend zur Seite standen und für mich da waren.

Dir, lieber Markus, danke ich für deine liebevolle Unterstützung. Dich an meiner Seite haben zu dürfen, ist ein großes Glück.

Zu guter Letzt danke ich meinem Männlein, das stets für mich da war und mich mit seiner Anwesenheit unterstützt hat.