

Aus dem
Institut für Experimentelle Onkologie und Therapieforschung
der
Technischen Universität München
Direktor Prof. Dr. med B. Gänsbacher

Angefertigt unter der Leitung von
Prof. Dr. med. vet. Dr. med. habil. W. Erhardt
und
Dr. med. vet. J. Henke

Vorgelegt über
Prof. Dr. med. vet. M. H. Erhard
Vorstand des
Institutes für Tierschutz, Verhaltenskunde und Tierhygiene
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München

**Computer-gestützte Aktivitätsmessungen bei Ratten unter Einfluss von Buprenorphin
vor und nach einer Thorakotomie**

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

von
Sabine Susanne Okorn

aus
Bochum

München, 2004

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. A. Stolle
Referent: Univ.-Prof. Dr. M. H. Erhard
Korreferent: Univ.-Prof. Dr. J. Peters

Tag der Promotion: 23. Juli 2004

“Wenn Du immer das tust, was Du kannst,
wirst Du immer der bleiben, der Du bist.“

(Henry Ford)

Meinen Eltern, meinem Bruder und meiner lieben Biene

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
2	SCHRIFTTUM	2
2.1	Motorische Aktivität	2
2.1.1	Spontane Aktivität	2
2.1.2	Explorationsaktivität	4
2.1.3	Messung der motorischen Aktivität von Ratten	5
2.2	Das Analgetikum Buprenorphin	7
2.2.1	Wirkungsmechanismus von Opioiden	7
2.2.2	Pharmakologie	9
2.2.3	Pharmakokinetik	10
2.2.4	Analgetische Effektivität	11
2.2.5	Nebenwirkungen	14
2.2.6	Auswirkungen auf das Verhalten von Ratten	16
2.3	Schmerz	18
2.3.1	Definition und Schmerzqualitäten	18
2.3.2	Nozizeption	19
2.3.3	Auswirkungen und Bedeutung von Schmerz im Tierversuch	23
2.3.4	Schmerzerkennung beim Tier	24
2.3.5	Anzeichen für Schmerz bei der Ratte	26
3	EIGENE UNTERSUCHUNGEN	32
3.1	Zielsetzung	32
3.2	Versuchstiere, Material und Methoden	33
3.2.1	Versuchstiere und Haltungsbedingungen	33
3.2.2	Pharmaka	33
3.2.3	Versuchsplan	33
3.2.4	Bewegungsregistriersystem ACTIFRAME [®]	37
3.2.4.1	Aufbau, Funktionsweise und Voreinstellungen	37
3.2.4.2	Analyseparameter	41
3.2.5	Interkostale Thorakotomie	44
3.2.6	Versuchsvorbereitung	45
3.2.7	Versuchsdurchführung	45
3.3	Rechnerische Auswertung und Dokumentation	47
3.4	Ergebnisse	48
3.4.1	Aktivität am Tag d4, Basisaktivitätsmessung	48
3.4.2	Vergleich der Messergebnisse nach einer Kontrollinjektion (d5) mit den Messergebnissen der Basisaktivitätsmessung (d4)	51
3.4.3	Vergleich der Messergebnisse nach einer Einzeldosis Buprenorphin (d6) mit den Messergebnissen nach einer Kontrollinjektion (d5)	54

3.4.4	Vergleich der Messergebnisse nach mehrfacher Dosierung von Buprenorphin (d7) mit den Messergebnissen nach einer Kontrollinjektion (d5) bzw. nach einer Einzeldosis Buprenorphin (d6)	57
3.4.5	Vergleich der Messergebnisse des ersten postoperativen Tages (d9) mit den Messergebnissen nach mehrfacher Dosierung von Buprenorphin (d7)	62
3.4.6	Vergleich der Messergebnisse des zweiten postoperativen Tages (d10) mit den Messergebnissen nach mehrfacher Dosierung von Buprenorphin (d7) bzw. den Messergebnissen des ersten postoperativen Tages (d9)	65
4	DISKUSSION	70
4.1	Zielsetzung der Studie	70
4.2	Diskussion der Methoden	71
4.3	Diskussion der Versuchsdurchführung	72
4.4	Diskussion der Ergebnisse	77
4.4.1	Basisaktivität	77
4.4.2	Aktivität nach einer Kontrollinjektion	79
4.4.3	Aktivität unter Einfluss einer Einzeldosis Buprenorphin	80
4.4.4	Aktivität unter Einfluss mehrfacher Dosierungen von Buprenorphin	84
4.4.5	Postoperative Aktivität unter Einfluss mehrfacher Dosierungen von Buprenorphin	86
4.5	Ausblick	92
5	ZUSAMMENFASSUNG	93
6	SUMMARY	95
7	ANHANG A	97
8	ANHANG B	115
9	LITERATURVERZEICHNIS	137
10	TABELLENVERZEICHNIS	148
11	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	150
12	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	153
13	DANKSAGUNG	154

1 EINLEITUNG

Die Verwendung von Tiermodellen in wissenschaftlichen Studien verlangt ein hohes Maß an Verantwortung vom Untersuchenden in Bezug auf die Vermeidung, Erkennung und Behandlung der beim Versuchstier auftretenden Schmerzen und Leiden. Insbesondere dann, wenn Labornager zum Einsatz kommen, gestaltet sich die Wahrnehmung und Einschätzung von Schmerzen und damit deren adäquate Behandlung schwierig (DOBROMYLSKYJ et al. 2000).

Nachdem sich das Heranziehen physiologischer Parameter zur Erkennung von Schmerzen und zur Beurteilung der Effizienz einer analgetischen Behandlung als nicht praxisnah erwiesen hat (DOBROMYLSKYJ et al. 2000, HENKE und ERHARDT 2001), werden in den letzten Jahren zunehmend Verhaltensparameter im Zusammenhang mit Schmerz untersucht (FLECKNELL und LILES 1991, LILES und FLECKNELL 1992, 1993a, b, 1994).

Die zur Schmerzbekämpfung eingesetzten Analgetika, vor allem Opioide wie das häufig bei Labornagern eingesetzte Buprenorphin, können durch unspezifische Wirkungen die durch Schmerz hervorgerufenen Auswirkungen auf Verhaltensparameter maskieren und damit eine Beurteilung des Schmerzzustandes und der Effektivität des Schmerzmanagements erschweren (LILES und FLECKNELL 1992, DOBROMYLSKYJ et al. 2000). Um eine Differenzierung der Effekte zu ermöglichen, sind daher genaue Kenntnisse der durch das Analgetikum selbst hervorgerufenen Veränderungen notwendig.

Bisherige Studien, die sich mit dem Einfluss von Buprenorphin auf die Bewegungsaktivität von Ratten befassten, verwendeten zumeist Messapparaturen, die nur eine undifferenzierte Bestimmung der allgemeinen lokomotorischen Aktivität ermöglichten (COWAN et al. 1977b, LILES und FLECKNELL 1992, LILES et al. 1998). In einigen Studien wurden Messungen während der Hellphase, also der inaktiven Phase nachtaktiver Tiere (COWAN et al. 1977b) vorgenommen. Andere fanden unter Einwirkung von Restlicht statt (ROUGHAN und FLECKNELL 2000), wobei eine Beeinflussung des Verhaltens nachtaktiver Tiere nicht ausgeschlossen werden kann (MOORE-EDE et al. 1982).

In der vorliegenden Verhaltensstudie soll mit Hilfe einer beobachter- und restlicht-unabhängigen Computer-gestützten Methode die nächtliche Bewegungsaktivität von Ratten unter Einfluss klinisch relevanter Dosierungen des Opioid-Analgetikums Buprenorphin vor und nach einem schmerzhaften Eingriff differenziert dargestellt werden.

2 SCHRIFTTUM

2.1 Motorische Aktivität

Unter der motorischen Aktivität eines Organismus versteht man allgemein die Summe sämtlicher Bewegungen eines Individuums, ungeachtet ihrer Ursache und ihres Zieles (HOFECKER et al. 1978).

2.1.1 Spontane Aktivität

Ratten bewegen sich in ihrer Umgebung auch in Abwesenheit externer Reize. Diese Art der Aktivität, die ihren Stimulus aus dem Organismus selbst erhält, nennt man spontane Aktivität. Die spontane Aktivität erfolgt rhythmisch (RICHTER 1927).

Ratten gehören zu den nachtaktiven Tieren. Sie zeigen in der Dunkelphase des Tages eine höhere Aktivität als in der Hellphase (SLONAKER 1925, NORTON et al. 1975, BROWMAN 1987). In einem Hell-Dunkel-Zyklus von 12:12 Stunden zeigen sie typischerweise einen konstanten Schlaf-Wachrhythmus. Sie schlafen am meisten während der ersten drei Stunden der Hellphase und am wenigsten in den ersten drei Stunden der Dunkelphase (BORBELY und NEUHAUS 1979, MISTLBERGER et al. 1983).

Innerhalb des konstanten zirkadianen Aktivitätsrhythmus treten vor allem in der Dunkelphase deutliche Fluktuationen in der Amplitude der lokomotorischen Aktivität auf. Bereits 1927 stellte RICHTER fest, dass sich Aktivitätsperioden in Abwesenheit von Futter mit Perioden fast vollständiger Ruhe in Intervallen von ein bis zwei Stunden abwechseln. Die Aktivität in jeder Periode ist zunächst gering, steigt dann an und erreicht ihr Maximum gewöhnlich am Ende der Periode. Hätten die Tiere hingegen die Möglichkeit, Futter aufzunehmen, so traten die Aktivitätsperioden mit noch größerer Regelmäßigkeit auf, und die dazwischen liegenden Intervalle fast vollständiger Ruhe verlängerten sich erheblich auf einen Zeitraum von drei bis vier Stunden. RICHTER (1927) brachte diese Aktivitätsschwankungen mit den ebenso periodisch auftretenden Kontraktionen des leeren Magens in Verbindung. Diese führen zur Aufnahme motorischer Aktivität mit dem Ziel der Futteraufnahme. Mit zunehmender Sättigung kommt es wieder zu einem Rückgang der Aktivität.

HONMA und HIROSHIGE (1978) konnten in ihren Untersuchungen ebenso sich in der Dunkelperiode häufige Aktivitätsschübe von ein bis zwei Stunden Dauer feststellen. Auch BÜTTNER und WOLLNIK (1982) fanden diese von ihnen als „ultradianen Rhythmus“ bezeichneten deutlichen Schwankungen der Amplitude der lokomotorischen Aktivität in der Dunkelphase. Üblicherweise traten drei reproduzierbare Peaks während der Dunkelphase auf,

wobei ein Aktivitätspeak zu Beginn der Dunkelperiode und ein mehr oder weniger großer Peak vor Beginn der Hellphase stattfanden. Zu Beginn der Hellphase sank die Aktivität schnell ab und erreichte ihre niedrigsten Werte in den ersten Stunden der Hellphase. Häufig trat ein weiterer Aktivitätspeak drei bis vier Stunden nach Beginn der Hellphase auf. Die Fluktuationen in der lokomotorischen Aktivität traten in diesen Untersuchungen in Intervallen von drei bis fünf Stunden auf (BÜTTNER und WOLLNIK 1982). Andere Autoren fanden ähnliche Fluktuationen in Intervallen von drei bis sechs Stunden (PHILIPPENS 1976, LEMMER et al. 1981).

Stammesunterschiede

In einer Studie von BÜTTNER und WOLLNIK (1984) zur lokomotorischen Aktivität konnten deutliche Unterschiede des „ultradianen Rhythmus“ zwischen fünf verschiedenen Rattenstämmen festgestellt werden. Alle Rattenstämme zeigten einen Aktivitätspeak zu Beginn der Dunkelphase, und einen weiteren mehr oder weniger großen Peak vor Beginn der Hellphase. Die beobachteten Aktivitätsmuster reichten von drei Aktivitätspeaks (trimodales Aktivitätsmuster) über zwei Peaks (bimodales Aktivitätsmuster) bis hin zu einem eher konstanten Aktivitätslevel über die gesamte Dunkelphase hinweg. Dabei zeigten alle Stämme einen nahezu perfekten 24-Stunden-Rhythmus der Aktivität (BÜTTNER und WOLLNIK 1984).

Genanalysen im Jahre 1987 bewiesen, dass zirkadiane und ultradiane Aktivitätsrhythmen vererbbar sind (WOLLNIK et al. 1987).

Altersunterschiede

Die lokomotorische Aktivität von Ratten scheint altersabhängig zu sein. So führten WEBHOFF und HAVLENA (1962) einen intra-individuellen Vergleich an Ratten zu verschiedenen Lebenszeitpunkten durch (90, 180, 360 und 540 Tage), wobei sie einen signifikanten Aktivitätsrückgang zwischen 180 und 360 Tagen feststellen konnten.

Auch bezüglich der Verteilung der Aktivität auf die Hell- und Dunkelphase existieren Altersunterschiede. Einjährige Ratten zeigen im Vergleich zu dreimonatigen in der Dunkelphase eine geringere Aktivität. Zwei- bis dreijährige Ratten weisen darüber hinaus im Vergleich zu jüngeren Tieren eine höhere Aktivität in der Hellphase auf (MARTIN et al. 1986, DAWSON und CROWNE 1988).

Geschlechtsunterschiede

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass ein Unterschied in der spontanen Aktivität zwischen männlichen und weiblichen Ratten besteht. Weibliche Tiere unternehmen allgemein eine größere Anzahl an Bewegungen (HENDERSON 1963). Sie laufen schneller, legen in ihren Laufstrecken größere Distanzen zurück und zeigen allgemein kürzere Ruhephasen (HITCHCOCK 1925, HARGREAVES et al. 1990, WURSTER 2003). Dagegen weisen männliche Ratten eine deutlich höhere Aufrichtungsdauer auf (WURSTER 2003). Die geschlechtsbezogenen Unterschiede entwickeln sich mit dem Eintritt der Geschlechtsreife und verringern sich mit zunehmendem Alter wieder (WEBHOFF und HAVLENA 1962, VALLE und BOLS 1976).

Gewichtsunterschiede

WURSTER (2003) konnte zeigen, dass bei männlichen Ratten Unterschiede in der lokomotorischen Aktivität verschiedener Gewichtsklassen bestehen. In einem Vergleich zwischen 200g, 400g und 700g schweren männlichen Wistar-Ratten erschienen die 200g-Ratten am aktivsten und die 400g-Tiere am inaktivsten. Dafür richteten sich sowohl die 400g- als auch die 700g-Ratten häufiger auf als die 200g-Ratten. Bei weiblichen Ratten konnten hingegen keine Aktivitätsunterschiede zwischen den Gewichtsklassen 200g und 400g beobachtet werden (WURSTER 2003).

2.1.2 Explorationsaktivität

Aktivitätsdaten aus einem ersten Versuchsdurchlauf in einer für die Versuchstiere neuen Testapparatur weichen häufig stark von in den folgenden Durchläufen erhobenen Daten ab. OSSENKOPP et al. (1987) verwenden für dieses Phänomen den Ausdruck „first-time encounter“-Effekt. Werden Ratten in ein neues Umfeld verbracht, zeigen sie initial eine erhöhte Aktivität, die durch Erkundungsverhalten (abwechselndes Herumlaufen und Stops, um zu schnüffeln, sich umzusehen, Schnauzenkontakt mit der Umgebung aufzunehmen oder sich aufzurichten) verursacht wird (DRAI et al. 2001). Diese Explorationsaktivität, die höhere Werte als die Dunkelphasenaktivität erreicht, fällt über die ersten dreißig bis sechzig Minuten hinweg langsam ab und ein Basisaktivitätslevel, die sogenannte „home-cage activity“, stellt sich ein (NORTON et al. 1975, LARSEN und ARNT 1985, ALOISI et al. 1995, MILLS et al. 2001).

2.1.3 Messung der motorischen Aktivität von Ratten

Die Messung von Bewegungsverhalten kann grundsätzlich mit Hilfe relativ einfacher Mittel wie der direkten Beobachtung bis hin zu hoch entwickelten automatisierten Methoden erfolgen (OSSENKOPP et al. 1987).

Direkte Beobachtung

Die Messung von Bewegungsverhalten unter Einsatz eines menschlichen Beobachters gestaltet sich bei nachtaktiven Tieren schwierig. Um Bewegungsverhalten während der Dunkelphase also der Zeit der höchsten Aktivität dieser Tiere beobachten zu können, benötigt das menschliche Auge eine Lichtquelle. Dieses so genannte Restlicht kann aber gerade bei nachtaktiven Tieren wie den Ratten zur Beeinflussung des Bewegungsverhaltens führen (MOORE-EDE et al. 1982). Ratten reagieren zudem bereits auf die reine Anwesenheit eines Beobachters mit Verhaltensänderungen, vor allem wenn es sich dabei um eine fremde Person handelt (MORLOCK et al. 1971). Wird ein menschlicher Beobachter eingesetzt, besteht darüber hinaus generell die Gefahr der subjektiven Beeinflussung von Ergebnissen. Persönliche Erwartungen hinsichtlich des Versuchsausgangs und die Kenntnis früherer Ergebnisse seitens des Versuchsdurchführenden mögen hierbei eine Rolle spielen (HENDERSON 1963).

Beim Einsatz mehrerer Beobachter können durch individuelle Unterschiede in der Verfahrensweise und der Technik der Datenerhebung Abweichungen in den Ergebnissen entstehen (SANBERG et al. 1985, EVANS et al. 1986). So zeigte BROADHURST (1960), dass verschiedene Beobachter selbst bei gleicher Versuchsanordnung zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen können. Die vorherige präzise Definition und Abgrenzung der zu beobachtenden Verhaltenselemente ist gerade beim Einsatz mehrerer Beobachter von großer Bedeutung. Als erheblicher Nachteil der direkten Beobachtung ist nicht zuletzt der hohe Zeitaufwand anzusehen, der für die Datenerhebung und –auswertung notwendig ist (DE CASTRO COSTA et al. 1981).

Stabilimeter

Das Versuchstier befindet sich bei dieser Messmethode in einem auf eine gleitende Plattform montierten Käfig, an dem ein Pendel befestigt ist. Bewegungen des Versuchstieres führen zu horizontalen Bewegungen des Käfigs, die über den Kontakt des Pendels mit einem Ring den Schluss eines Stromkreises bewirken und so zur Registrierung von Aktivität führen.

Nachteilig bei dieser Messmethode ist der Erhalt nur sehr undifferenzierter Ergebnisse. Ein Stabilimeter ermöglicht zwar, über die Veränderung der Sensitivität des Gerätes die Messung

bestimmter Verhaltensweisen gegenüber anderen zu betonen (SANBERG et al. 1985), aber grundsätzlich werden nur die Bewegungen, die groß genug sind, um den Käfig zu bewegen, tatsächlich registriert. Gemessen wird allein die allgemeine Aktivität. Eine Differenzierung einzelner Verhaltenselemente und eine Unterscheidung zwischen lokomotorischer und stationärer Bewegung sind nicht möglich (REITER 1978, CHUDLER und DONG 1983).

Automatisierte Methoden: Videogeräte, Infrarotstrahlen-Geräte

Die Verwendung automatisierter Methoden bei Verhaltensanalysen birgt gegenüber dem Einsatz eines menschlichen Beobachters den großen Vorteil der Objektivität der Messungen (HENDERSON 1963, JOURDAN et al. 2001). Automatisierte Methoden ermöglichen, im Vergleich zur direkten Beobachtung unter relativ geringem Arbeits- und Zeitaufwand, die parallele Aufzeichnung einer Vielzahl motorischer Aktivitäten. Die Interaktion zwischen Mensch und Tier wird hierbei auf ein Minimum reduziert (JOURDAN et al. 2001).

Ein großer Nachteil bei der Verwendung von Videogeräten liegt darin, dass keine Versuche in absoluter Dunkelheit durchgeführt werden können. Ebenso wie ein Beobachter benötigen Videogeräte bei ihrem Einsatz in der Dunkelphase immer eine Lichtquelle (VORHEES et al. 1992). Werden hingegen Anlagen mit Infrarotstrahlenrastern verwendet, können Aktivitätsmessung sowohl in der Hellphase als auch in absoluter Dunkelheit ohne die Anwesenheit eines Beobachters durchgeführt werden. Bei entsprechender Gerätewahl können viele unterschiedliche Aspekte der Aktivität (z.B. Laufstrecken, Aufrichtungen, Geschwindigkeit) ausgewählt, gemessen und analysiert werden. Locomotorische und stationäre Aktivität können getrennt erfasst werden. Lange Messdauern, vor allem kontinuierliche Messungen ohne Ermüdungserscheinungen seitens eines Beobachters, sind möglich. Mehrere Käfige können parallel gemessen werden, wodurch viel Zeit eingespart werden kann (SANBERG et al. 1985, 1987, OSSENKOPP et al. 1987).

2.2 Das Analgetikum Buprenorphin

Buprenorphin (Temgesic®) gehört als halbsynthetisches Opioid zu den zentral wirkenden narkotischen Analgetika, welche allgemein als die potentesten Schmerzmittel gelten (LEESE et al. 1988). Es wird seit ca. zwei Jahrzehnten in der Tiermedizin zur Analgesie sowohl bei Haus- als auch bei Labortieren verwendet (ROUGHAN und FLECKNELL 2002). Von großem Vorteil gegenüber anderen für die klinische Anwendung bei Tieren zur Verfügung stehenden Opioiden hat sich seine relativ lange Wirkdauer erwiesen. Gerade bei kleinen Labornagern kann dies zu einer Reduktion von Stress, der im Zusammenhang mit der wiederholten Immobilisierung und Applikation auftritt, führen und zudem die Aufrechterhaltung einer kontinuierlichen analgetischen Versorgung auch über Nacht erheblich vereinfachen (DOBROMYLSKYJ et al. 2000).

2.2.1 Wirkungsmechanismus von Opioiden

Opioide imitieren die Wirkung endogener Opioiden. Sie erzielen ihre analgetische Wirkung durch die Bindung an Opioid-Rezeptoren, die im Zentralen Nervensystem sowohl auf spinaler als auch supraspinaler Ebene liegen.

Es sind drei unterschiedliche Rezeptor-Typen, μ , δ und κ bekannt, von denen Subtypen existieren. Für die Analgesie der μ -Agonisten auf supraspinaler Ebene wird der μ_1 -Rezeptor verantwortlich gemacht, während spinale Analgesie, Atemdepression und die gastrointestinalen Effekte von Opioiden dem μ_2 -Rezeptor zugeschrieben werden (BOVILL 1997). Die δ -Rezeptoren vermitteln Analgesie primär auf spinaler Ebene, während die κ -Rezeptoren Analgesie sowohl auf spinaler als auch supraspinaler Ebene bewirken.

Auch die Existenz einer peripheren Opioid-Analgesie wird vermutet, die über eine Aktivierung von in der Peripherie in entzündetem Gewebe lokalisierten Opioid-Rezeptoren vermittelt wird (STEIN 1993). So konnten ABBOTT und BONDER (1997) im Formalin-Test nach lokaler Applikation von Buprenorphin eine geringe, aber konsistente Reduktion sowohl der Entzündungsreaktion als auch der Verhaltensantwort (Anheben der Pfote, Lecken der Pfote) bei Ratten verzeichnen.

Opioid-Rezeptoren sind an Schlüsselstellen der an der Transmission, Modulation und Perzeption von Schmerz beteiligten Leitungsbahnen lokalisiert. Opioide modulieren die Empfindung des zweiten Schmerzes („second pain“), die durch nicht-myelinisierte, langsam leitende C-Fasern getragen wird, haben aber wenig oder keinen Einfluss auf den ersten Schmerz („first pain“), der über myelinisierte, schnell leitende A- δ -Fasern vermittelt wird.

Im Dorsalhorn des Rückenmarks verhindern sie zum einen durch die Bindung an auf der präsynaptischen Membran der afferenten Neurone gelegene Opioid-Rezeptoren eine Ausschüttung der zur Weiterleitung der nozizeptiven Impulse nötigen Neuropeptide (z.B. Substanz P, Neurokinin A), zum anderen führen sie aber auch zu einer direkten Hyperpolarisation der postsynaptischen Membran der Neuronen des Dorsalhorns (ABBOTT und BONDER 1997).

Auf supraspinaler Ebene resultiert eine Aktivierung der Opioid-Rezeptoren in einer Transmission absteigender Impulse, die spinale nozizeptive Reflexe blockieren, spinale nozizeptive Neurone inhibieren und Analgesie produzieren. Vor allem das periaquäduktale Grau (PAG) enthält eine hohe Dichte an μ -Rezeptoren und stellt den Hauptort der supraspinalen Komponente der Opioid-Analgesie dar. Das PAG erhält hemmende Projektionen aus dem Hypothalamus und dem Nucleus raphe magnus (NRM) der Formatio reticularis und vermittelt eine absteigende Hemmung der nozizeptiven Transmission (BOVILL 1997) (siehe Abbildung 1).

Peripher können Opioide die Wirkung von Prostaglandinen stören. μ -Agonisten verhindern speziell die PGE₂-induzierte Hyperalgesie in dosisabhängiger Form (FERREIRA und NAKAMURA 1979).

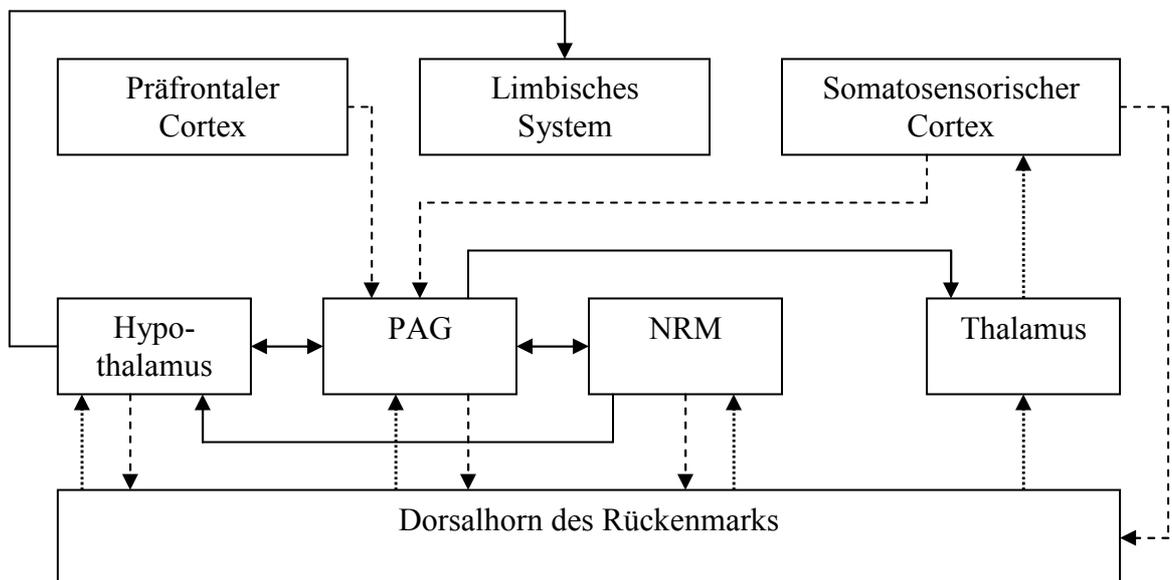


Abbildung 1: Verbindungen zwischen den verschiedenen an der Verarbeitung und Wahrnehmung von Schmerzreizen beteiligten Anteilen des Zentralnervensystems. (PAG = Periaquäduktales Grau, NRM = Nucleus raphe magnus des retikulären aktivierenden Systems) (modifiziert nach BOVILL 1997).

2.2.2 Pharmakologie

Buprenorphin [N-cyclopropylmethyl-7-(1-5-hydroxy,1,2,2, trimethylpropyl)6-14 endoethano-6,7,8,14-tetrahydronororipavin] (siehe Abbildung 2) ist ein hochlipophiles C-Brücken-Oripavin-Derivat des Thebain (LEESE et al. 1988) und wird zu den partiellen μ -Opioid-Agonisten gezählt (MARTIN et al. 1976, LEANDER 1988).

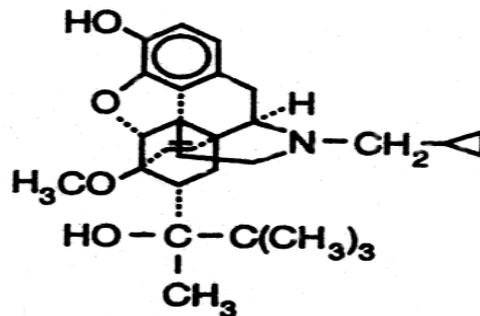


Abbildung 2: Strukturformel von Buprenorphin (nach MUTSCHLER et al. 2001).

Buprenorphin verfügt über ein außergewöhnliches pharmakologisches Profil. So zeigen Untersuchungen, dass Buprenorphin auf komplexe Weise mit den verschiedenen Opioid-Rezeptoren interagiert. In Rezeptorbindungsstudien zeigt Buprenorphin gleiche Potenz und Affinität für μ - und κ -Opioid-Rezeptor-Subtypen, aber keine Affinität für δ -Rezeptoren (SU 1985). Abhängig von der Dosierung treten unterschiedliche Effekte agonistischer oder antagonistischer Art an μ - und κ -Rezeptoren auf (PICK et al. 1997). Buprenorphin wird zumeist als μ -Rezeptor-Agonist mit antagonistischer Aktivität am κ -Rezeptor beschrieben (LEANDER 1988). Es existieren aber auch Studien, die auf eine agonistische Aktivität an κ -Rezeptor-Subtypen (κ_3 , κ_1) hinweisen, wobei der Aktivität am κ -Rezeptor ein Teil seiner antinozizeptiven Eigenschaften zugeschrieben wird (PICK et al. 1997).

Niedrige Dosen von Buprenorphin können eine durch Morphin induzierte Analgesie antagonisieren, während hohe Dosen die Morphin-Analgesie verstärken (PICK et al. 1997).

Bereits eine Dosis von 1,0 mg/kg löst bei Morphin-toleranten und -abhängigen Ratten Abstinenzsymptome wie Vokalisation bei Berührung, Durchfall, „writhing“-Verhalten und „wet dog shaking“ aus (DUM und HERZ 1981).

In verschiedenen analgesiometrischen Tests erreicht der analgetische Effekt von Buprenorphin ein Plateau, über das hinaus keine zusätzliche Wirkungssteigerung erzielt werden kann. Ist dieser maximale Effekt einmal erreicht, führt eine weitere Erhöhung der Dosis entweder zu abträglichen Effekten, wie z.B. zu einer Reduktion von Körpergewicht und Futteraufnahme bei Ratten in einem Versuch von JABLONSKI et al. (2001), oder zumindest zu keiner zusätzlichen Analgesie, wobei die Dauer der analgetischen Wirkung aber möglicherweise verlängert wird. Diesen so genannten „ceiling-effect“ konnten auch DUM und HERZ (1981) in Versuchen an Ratten nachweisen. Auch zeigen analgesiometrische Tests eine „glockenförmige“ Dosis-Wirkungskurve (COWAN et al. 1977 a, b, DUM und HERZ 1981), wobei 1,0 mg/kg allgemein als die „cut-off“ Dosierung akzeptiert wird, oberhalb derer bei Messungen mithilfe von Standard analgesiometrischen Techniken die Potenz von Buprenorphin abnimmt. Als zugrunde liegenden Mechanismus vermuten DUM und HERZ (1981) kooperative Rezeptor-Interaktionen während COWAN et al. (1977a) einen nicht-kompetitiven Auto-Antagonismus des Buprenorphin durch die Bindung an einen zweiten unabhängigen Rezeptor als ursächlich vermuten. Bis heute sind diese den speziellen Wirkungsweisen von Buprenorphin zugrunde liegenden Mechanismen nicht zufriedenstellend geklärt.

2.2.3 Pharmakokinetik

Nach i.v. Applikation fällt der Plasma-Buprenorphin-Spiegel bei Ratten biexponentiell ab (OHTANI et al. 1997). Seine terminale Halbwertszeit ($T_{1/2}$) liegt bei 2,1 bis 3,0 Stunden. Das Verteilungsvolumen im Gleichgewichtszustand (Steady-state volume of distribution, $V_{d_{ss}}$) beträgt 3,2 bis 4,4 l/kg. Die systemische Clearance (systemic clearance CL_s) liegt bei 19 bis 27 ml/kg/min. Nach i.v. Administration gelangt Buprenorphin rasch in das Gehirn, wobei es die maximale Konzentration bereits nach zwei Minuten erreicht (Gehirn:Plasma-Relation 1:1 bis 3:3).

Buprenorphin wird primär zu Buprenorphin-Glukuronid metabolisiert und über die Galle ausgeschieden. Als weiterer Metabolit entsteht das N-dealkylierte Norbuprenorphin, das nachfolgend auch glukuronidiert wird (OHTANI et al. 1997). Beim Menschen zeigt sich ein hoher „first-pass“ Effekt in der Leber.

Es besteht kein direkter Zusammenhang zwischen Plasmakonzentration und pharmakologischem Effekt. So überdauern die Effekte von Buprenorphin den Plasmalevel bei weitem (BULLINGHAM et al. 1980).

2.2.4 Analgetische Effektivität

In analgesiometrischen Tests zur Untersuchung der analgetischen Effektivität erweist sich Buprenorphin in äqui-analgetischer Dosierung bei Ratten parenteral verabreicht 25- bis 40-mal und oral verabreicht 7- bis 10-mal potenter als Morphin (COWAN et al. 1977a).

Da Buprenorphin hochlipophil ist, aber nur langsam an Opioid-Rezeptoren assoziiert und wieder dissoziiert (HALL et al. 2001), tritt der maximale antinozizeptive Effekt nach subkutaner Gabe bei Ratten erst nach ca. 30 Minuten ein (ABBOTT und BONDER 1997), und die Wirkdauer von Buprenorphin ist mit acht bis zwölf Stunden außergewöhnlich lang (DOBROMYLSKYJ et al. 2000).

Analgesiometrische Tests

Aus Mangel an kontrollierten klinischen Studien wird bei Dosierungsangaben für eine effektive Analgesie häufig auf Ergebnisse analgesiometrischer Tests zurückgegriffen. ABBOTT und BONDER (1997) zweifeln an der Übertragbarkeit der Ergebnisse solcher Tests auf die klinische Anwendung. So lösen phasische analgesiometrische Tests (z.B. Tail-flick-Test, Hot-plate-Test), in denen kurzzeitige nozizeptive Effekte hervorgerufen werden, wahrscheinlich nur einen spinal vermittelten Reflex aus und involvieren primär A- δ -mechanothermale Rezeptoren, die die Information zu Kernen des Dorsalhorns im Rückenmark weiterleiten (ABBOTT und BONDER 1997). In tonischen analgesiometrischen Tests, in denen Stimuli mit verlängertem Effekt verwendet werden, sind hingegen komplexere zentralnervöse Mechanismen involviert. C-polymodale Fasern werden aktiviert, wie dies auch bei postoperativem Schmerz der Fall ist (YEOMANS und PROUDFIT 1994, 1996).

So zeigt Buprenorphin in einem intra-individuellen Vergleich an Ratten zwischen Formalin-Test (biphasischer Test; anfangs phasisch, später tonisch) und Tail-flick-Test (phasischer Test) nur im ersten volle Effizienz, während es im Tail-flick-Test, im Gegensatz zu Morphin, einen signifikanten Mangel an Effizienz aufweist. Im Formalin-Test tritt zudem im phasischen Teil ein Rückgang der analgetischen Effektivität oberhalb von 1,0 mg/kg auf („Ceiling-Effekt“), der im tonischen Teil des Tests nicht zu beobachten ist (WHEELER-ACETO und COWAN 1991). ROUGHAN und FLECKNELL (2002) geben daher zu bedenken, dass die erwähnte Glockenform der Dosis-Wirkungskurve und der Ceiling-Effekt von Buprenorphin für die klinische Anwendung möglicherweise von geringer Bedeutung sind. Bei einem Vergleich effektiver Dosisraten aus tonisch analgesiometrischen Tests mit solchen aus kontrollierten klinischen Versuchen fanden sie Übereinstimmung (ca. 0,02 bis 0,05 mg/kg s.c.), während effektive Dosisraten aus phasischen Tests um einen

Faktor von 10 bis 20 höher lagen (ROUGHAN und FLECKNELL 2002). Gerade aber Ergebnisse solcher phasischer Studien führten in der Vergangenheit zu Bedenken gegenüber der Anwendung von Buprenorphin zur Kontrolle hochgradiger Schmerzen bei Ratten und Mäusen (GADES et al. 2000). ROUGHAN und FLECKNELL (2002) empfehlen daher sich in Bezug auf Aussagen hinsichtlich des therapeutischen Nutzens eines Analgetikums vor allem auf direkte Beweise klinischer Effizienz zu stützen und bei deren Fehlen auf Ergebnisse tonischer analgesiometrischer Tests (z.B. Formalin-Test) zurückzugreifen.

Klinische Tests

Schmerz kann in klinischen Studien nicht direkt gemessen werden. Es wurde aber nachgewiesen, dass unterschiedliche operative Eingriffe (Laparotomie, Gallengangligatur, Nephrektomie) bei Ratten postoperativ zu einer Reduktion der Wasser- und Futteraufnahme und der allgemeinen lokomotorischen Aktivität führen. Mithilfe von Buprenorphin konnten diese Effekte sowohl durch subkutane als auch orale Gabe (FLECKNELL und LILES 1991, LILES und FLECKNELL 1992, 1993a, b, 1994, LILES et al. 1998, FLECKNELL et al. 1999, HAYES und FLECKNELL 1999) verringert werden. Die Annahme, dass diese positiven Auswirkungen des Buprenorphin tatsächlich auf einer Bekämpfung von Schmerz beruht haben, setzt voraus, dass ähnliche Einflüsse auf die Parameter Futteraufnahme, Wasseraufnahme und allgemeine lokomotorische Aktivität nicht auftreten, wenn Buprenorphin normalen, schmerzfreien Ratten verabreicht wird.

In Untersuchungen von LILES und FLECKNELL (1992) bewirkte Buprenorphin bei schmerzfreien Kontrolltieren keine Veränderung der Wasseraufnahme, aber eine signifikante Reduktion der Futteraufnahme. Nachdem die Verbesserung der Futteraufnahme nach operativen Eingriffen bei Tieren, die Buprenorphin erhielten, größer war als bei denen, die unoperiert blieben oder postoperativ lediglich physiologische Kochsalzlösung erhielten, gingen die Untersucher von einer erfolgreichen Bekämpfung von Schmerz durch Buprenorphin aus (ROUGHAN und FLECKNELL 2000). Da Buprenorphin in verschiedenen Studien bei normalen Ratten zu einer Erhöhung der allgemeinen lokomotorischen Aktivität führte (COWAN et al. 1977b, LILES und FLECKNELL 1992, ROUGHAN und FLECKNELL 2000) konnte aus der Verbesserung der nach Operationen oftmals reduzierten lokomotorischen Aktivität durch die Verabreichung von Buprenorphin nicht in gleicher Weise auf eine erfolgreiche Behandlung von Schmerz geschlossen werden (ROUGHAN und FLECKNELL 2002).

Auch bei der Bekämpfung hochgradiger Schmerzen erweist sich Buprenorphin als potentes Analgetikum bei der Ratte. So beobachteten LEESE et al. (1988) an Ratten mit akuter Pankreatitis nach kontinuierlicher i.v. Verabreichung von 0,1 bis 0,5 mg/kg alle acht Stunden eine signifikante Reduktion von Verhaltensweisen, die auf Schmerz hindeuten. Unerwünschte Nebeneffekte oder Verhaltensänderungen traten selbst bei der höchsten Dosierung nicht auf (LEESE et al. 1988).

In einer Studie von GILLINGHAN et al. (2001) zeigte sich Buprenorphin nach einer Darmresektion bei Ratten weniger effektiv als Oxymorphon. So beobachteten die Autoren nach der Applikation von Buprenorphin in einer Dosierung von 0,5 mg/kg s.c. im Abstand von sechs Stunden bis zu 32 Stunden post operationem Verhaltensweisen, die auf Schmerz hindeuteten (GILLINGHAN et al. 2001). Aufgrund des Fehlens einer parallelen Kontrollgruppe zur Überprüfung dieser Verhaltenseffekte und nachdem ähnliche Verhaltenseffekte in einer Studie von COWAN et al. (1977b) an normalen Ratten bereits nach einer Dosierung von 0,1 bis 0,3 mg/kg s.c. beschrieben wurden, gehen ROUGHAN und FLECKNELL (2002) davon aus, dass die beobachteten Verhaltenseffekte auf unspezifische Effekte des Analgetikums nach Verabreichung unnötig hoher Dosen zurückzuführen sind.

Applikationsroute

Buprenorphin kann sowohl subkutan als auch intravenös verabreicht werden. Für die subkutane Applikation empfehlen HENKE und ERHARDT (2001) bei der Ratte eine Dosierung von 0,01 bis 0,05 bis 0,1 mg/kg im Abstand von acht bis zwölf Stunden.

Klinische Studien zeigen, dass auch eine orale Verabreichung, die bei Kleinnagern den Vorteil der geringeren Stressbelastung durch Handling birgt, analgetisch ausreichend effektiv ist (LILES et al. 1998, FLECKNELL et al. 1999).

BREWSTER et al. (1981) demonstrierten nach intraduodener im Vergleich zu intravenöser Gabe für Buprenorphin bei Ratten eine Plasma-Verfügbarkeit von ca.10%, was ungefähr einer Differenz in Höhe des Faktors zehn zwischen subkutaner und oraler Dosierung entspricht. ROUGHAN und FLECKNELL (2002) gehen daher davon aus, dass eine oral verabreichte Dosis von 0,5 mg/kg einer subkutan verabreichten Dosis von 0,05 mg/kg entspricht und hierbei von einer Verfügbarkeit im klinisch effektiven Bereich ausgegangen werden kann. Das Unvermögen von MARTIN et al. (2001), im Tail-flick-Test einen signifikanten analgetischen Effekt nach oraler Gabe von 0,5 mg/kg Buprenorphin eingebettet in Gelatine („buprenorphin-jello“, PEKOW 1992) zu demonstrieren, führen ROUGHAN und FLECKNELL (2002) auf einen Fehler bei der Zubereitung der Buprenorphin-Gelatine zurück, durch den eine Veränderung des pH-Wertes der ursprünglichen Buprenorphin-Lösung aufgetreten sein könnte.

2.2.5 Nebenwirkungen

Sedation

BARTOK und CRAFT stellten 1997 in ihren Versuchen an Sprague-Dawley-Ratten nach Gabe von Buprenorphin in Dosierungen von 0,3 und 0,56 mg/kg bei der Hälfte der getesteten Ratten einen sedativen Effekt fest, der ca. 15 Minuten nach der Injektion einsetzte und nach 90 bis 120 Minuten post injektionem wieder verschwand (BARTOK und CRAFT 1997). ABBOTT und BONDER (1997) konnten diesen Effekt bei Long Evans-Ratten bereits bei einer Dosierung von 0,2 mg/kg beobachten. Auch in einem Versuch von PITSCHI (2001) zeigten die Wistar-Ratten nach Buprenorphin-Gabe diesen sedativen Effekt, der sich durch eine reduzierte Anteilnahme und verringerte Motilität bemerkbar machte. Auf laute Geräusche reagierten die Tiere trotz Sedation mit erhöhter Schreckhaftigkeit und kurzfristiger Motilitätssteigerung.

KARETI et al. (1980) beschrieben anhand von Verhaltens- und EEG-Messungen an Sprague-Dawley-Ratten einen biphasischen Effekt von Buprenorphin, der durch eine initiale Dämpfung und eine anschließende Erregung gekennzeichnet war. Bei einer Dosierung von 1,0 mg/kg i.v. dauerte die anfängliche Sedation zwei Stunden und wurde von einer sieben bis acht Stunden anhaltenden Phase der Erregung abgelöst (KARETI et al. 1980).

ABBOTT und BONDER (1997) vermuten, dass sich gegenüber dem sedativen Effekt von Buprenorphin rasch Toleranz entwickelt, sodass bei einer Behandlung über einige Tage hinweg der Grad der Sedation zunehmend geringer wird.

Atemdepression

COWAN et al. (1977b) berichteten vom Auftreten einer Atemdepression nach der Buprenorphin-Applikation bei Ratten. Diese Atemdepression trat bei einer intraarteriell applizierten Dosis von 0,01 mg/kg auf. Eine weitere Dosissteigerung bewirkte einen Plateau-Effekt (Ceiling-Effekt) über eine Dosisspanne von 0,1 bis 10 mg/kg (COWAN et al. 1977b).

OHTANI et al. (1997) konnten hingegen nach intravenöser Gabe von Buprenorphin in Dosierungen von 0,008 bis 3,0 mg/kg weder Veränderungen der Atemfrequenz noch des arteriellen pCO₂ beobachten.

ABBOTT und BONDER (1997) führten den Tod von ca. 25% der Versuchsratten nach Gabe von Buprenorphin in einer Dosis von 0,6 mg/kg in Abwesenheit von Schmerz und Handling auf respiratorische Komplikationen zurück. Sie wiesen darauf hin, dass Schmerz als natürlicher Antagonist starker Opioid-Agonisten wirkt und daher Tiere, die Schmerzen haben, möglicherweise höhere Dosen vertragen als schmerzfreie Tiere. Daher sollte bei der

Anpassung der Dosis der Schmerzlevel immer mit berücksichtigt werden (ABBOTT und BONDER 1997).

Tritt eine Atemdepression durch Buprenorphin auf, so kann sie durch den Opioid-Antagonisten Naloxon nicht vollständig aufgehoben werden. Stattdessen sollte eine direkte Stimulation des Atemzentrums mithilfe von Doxapram (Dopram®) vorgenommen werden (HALL et al. 2001).

Toleranz und physische Abhängigkeit

Die Gefahr der physischen Abhängigkeit wird für Buprenorphin als ausgesprochen gering eingeschätzt. Eine Rolle mag hierbei die extrem langsame Dissoziation von Opioid-Rezeptoren spielen. Diese ermöglicht zumindest eine partielle Aufrechterhaltung der Homöostase und sorgt dafür, dass das Ungleichgewicht, das durch den Entzug der hemmenden Effekte von Opiaten entsteht, limitiert bleibt (JACOB et al. 1979).

Toleranz gegenüber dem analgetischen Effekt von Buprenorphin tritt bei Dosierungen von 0,1 bis 0,5 mg/kg im Abstand von acht Stunden selbst bei einer Anwendungsdauer von 72 Stunden nicht auf (LEESE et al. 1988).

Wund- und Knochenheilung, Immunabwehr

In Untersuchungen zum Einfluss von Buprenorphin auf die Wundheilung stellte PITSCHI (2001) fest, dass die Zugfestigkeit von Wunden durch Buprenorphin nur in unerheblichem Ausmaß und nur zu bestimmten Zeiten herabgesetzt wird. Studien zum Einfluss verschiedener Analgetika auf die Knochenheilung zeigten, dass Buprenorphin (0,3 mg/kg s.c. alle zwölf Stunden) auch diese nicht negativ beeinflusst (HABERKERN 2002).

Laut einer Studie von VOLKER et al. (2000) bewirkt oral verabreichtes Buprenorphin (2,0 mg/kg alle zwölf Stunden) bei arthritischen Ratten einen signifikanten anti-inflammatorischen Effekt und moduliert die destruktive arthritische Phase in Gelenken.

VAN LOVEREN et al. (1994) konnten bei Wistar-Ratten nach Applikation von Buprenorphin in therapeutischen Dosierungen einen geringfügig stimulierenden Effekt auf das Immunsystem feststellen.

Urinproduktion und Magen-Darm-Passage

COWAN et al. (1977b) berichteten, dass Buprenorphin bei Ratten die Urinausscheidung hemmt, während LILES und FLECKNELL (1994) bei Kontrolltieren nach der zweimaligen Applikation von 0,05 mg/kg Buprenorphin im Abstand von neun Stunden einen signifikanten Anstieg des „urine-output“ verzeichneten.

Zudem verursacht Buprenorphin in Dosierungen von 0,01 bis 1,0 mg/kg s.c. eine dosisabhängige Verlangsamung der Magen-Darm-Passage, die oberhalb von 1,0 mg/kg wieder abnimmt. Tiere, die mit Buprenorphin behandelt werden, sollten daher auf Anzeichen einer Konstipation hin beobachtet werden (COWAN et al. 1977b).

2.2.6 Auswirkungen auf das Verhalten von Ratten

Verschiedene Versuche haben gezeigt, dass Buprenorphin bereits in therapeutischen Dosierungen einen starken Einfluss auf das Normalverhalten von Ratten ausübt.

Bewegungsverhalten

Eine Dosis von 0,1 bis 3,0 mg/kg Buprenorphin s.c. erhöhte in einem Versuch von COWAN et al. (1977b) die lokomotorische Aktivität von Sprague-Dawley-Ratten über sechs Stunden. Initial zeigten die Tiere dagegen Immobilität und nahmen eine charakteristische Körperhaltung mit aufgewölbtem Rücken („hunchbacked/hedgehog position“) ein. Die Reaktion auf akustische und taktile Stimuli war normal. Vier bis fünf Stunden nach der Applikation des Buprenorphin trat wiederholtes Lecken und Beißen der Gliedmaßen und des Käfigs auf (COWAN et al. 1977b).

LILES und FLECKNELL (1992) untersuchten den Einfluss von Buprenorphin auf die Bewegungsaktivität von Wistar-Ratten. Sie konnten einen Aktivitäts-erhöhenden Effekt von Buprenorphin bereits nach einer einmalig subkutan verabreichten Dosis von 0,05 mg/kg beobachten. Der Effekt hielt über acht Stunden an. Auch die zweimalige Gabe von Buprenorphin in Dosen von 0,05 oder 0,01 mg/kg s.c. nach einer Halothan-Anästhesie führte zu einer signifikanten Erhöhung der Aktivitätswerte gegenüber den Werten nach alleiniger Halothan-Anästhesie. Zudem schien Buprenorphin die zirkadiane Rhythmik zu beeinflussen, da der normale abendliche Anstieg der Aktivität unter Behandlung mit Buprenorphin eine Stunde früher einsetzte und auch der Aktivitätsabfall vor Beginn der Hellphase verfrüht eintrat (LILES und FLECKNELL 1992).

1998 beobachtete die gleiche Arbeitsgruppe durch Videoaufzeichnung während der Dunkelphase nach oral verabreichtem Buprenorphin in der Höhe von 0,5 mg/kg eine Verkürzung der Schlafdauer. Die Ratten des Wistar-Stammes putzten sich deutlich öfter, und auch Verhaltensweisen wie Sitzen, Erkunden und Laufen waren häufiger zu beobachten (LILES et al. 1998).

ROUGHAN und FLECKNELL (2000) berichteten von weit gefächerten Verhaltensänderungen bei Wistar-Ratten während der ersten vierundzwanzig Stunden nach Gabe von Buprenorphin in einer Dosierung von 0,05 mg/kg s.c.. Die Tiere erschienen ruhelos und

zeigten wechselhaftes Verhalten. Es war ein Anstieg sowohl der aktiven Verhaltensweisen als auch der Inaktivität zwischen den Aktivitätsschüben zu beobachten. Vor allem Verhalten, das erhöhte Aufmerksamkeit signalisiert (Ausrichten des Kopfes verbunden mit Schnüffeln), trat deutlich häufiger auf. Auch der normale Schlafrhythmus schien gestört (ROUGHAN und FLECKNELL 2000).

Futteraufnahme, Wasseraufnahme, Körpergewicht

In verschiedenen Untersuchungen beobachteten LILES und FLECKNELL (1992, 1994) sowie LILES et al. (1998) bei normalen Ratten nach subkutaner oder oraler Applikation von Buprenorphin eine deutliche Reduktion der Nahrungsaufnahme. Der depressive Effekt war dosisabhängig und nach mehrfacher Applikation größer als nach einer Einzeldosis.

So führte die zweimalige postanästhetische Gabe von Buprenorphin in einer Höhe von 0,05 mg/kg s.c. im Abstand von fünf Stunden zu einer Reduktion der Futteraufnahme um 52%. Auf die Wasseraufnahme und das Körpergewicht hatte Buprenorphin hingegen wenig oder keinen Einfluss (LILES und FLECKNELL 1992, 1994, LILES et al. 1998).

In Untersuchungen von FÜRST (2000) und HABERKERN (2002) zum Einfluss von Buprenorphin auf die Wundheilung finden dagegen beide Autoren nach 28 Tagen Einsatz von Buprenorphin (0,3 mg/kg s.c. alle zwölf Stunden) Anzeichen für eine Hämokonzentration. Dies lässt vermuten, dass unter dauerhaftem Buprenorphin-Einfluss die Flüssigkeitsaufnahme möglicherweise doch reduziert ist (FÜRST 2000, HABERKERN 2002).

Pica-Verhalten

Ein wiederholt berichteter Nebeneffekt von Buprenorphin bei Ratten ist die Aufnahme von Einstreu, bekannt als Pica-Verhalten. Dieses Verhalten tritt auf, wenn Buprenorphin in klinisch effektiven Dosen zwischen 0,03 und 0,3 mg/kg verabreicht wird (CLARKE et al. 1997, BENDER 1998). Die resultierende Magenobstruktion kann so schwerwiegend sein, dass sie den Tod des Versuchstieres verursacht (JACOBSON 2000). Es zeigt sich, dass dieser Effekt verhindert werden kann, wenn den Tieren direkt nach einem operativen Eingriff für kurze Zeit der Zugang zu leicht aufnehmbarer Einstreu verwehrt wird, z.B. indem sie in Käfigen mit Gitterboden (JACOBSON 2000) oder auf künstlicher Einstreu gehalten werden (ROUGHAN und FLECKNELL 2002). Unter diesen Umständen verlieren die Ratten, die Buprenorphin erhalten, postoperativ weniger Gewicht (JACOBSON 2000, ROUGHAN und FLECKNELL 2002) und zeigen eine verbesserte Futter- und Wasseraufnahme im Vergleich zu Kontrolltieren, die nur physiologische Kochsalzlösung erhalten (ROUGHAN und FLECKNELL 2002).

2.3 Schmerz

2.3.1 Definition und Schmerzqualitäten

Definition von Schmerz

Das Phänomen Schmerz wird als eine der größten wissenschaftlichen Herausforderungen in der Medizin und Biologie betrachtet. Eine allgemein anerkannte Definition existiert nicht (FELASA 1994).

Die International Association for the Study of Pain definiert Schmerz 1979 bezogen auf den Menschen als eine „unwillkommene, sensorische und emotionale Wahrnehmung, die in Verbindung mit akutem oder möglichem Gewebeschaden steht oder in umschriebenen Bereichen des Schadens auftritt“. Eine Definition von ZIMMERMAN (1986) bezogen auf das Tier beschreibt Schmerz hingegen als eine „unwillkommene, sensorische Erfahrung, die protektive motorische Handlungen hervorruft, in erlerntem Meidungsverhalten resultiert und spezies-spezifische Verhaltenszüge einschließlich des Sozialverhaltens modifizieren kann“ (ZIMMERMAN 1986). Während also die Definition für den Menschen Schmerz eher ursächlich beschreibt, liegt die Betonung in der Definition für das Tier dagegen auf dessen Auswirkungen auf das Verhalten. Beide Definitionen beziehen sich jedoch auf physischen Schmerz, der ein während der Evolution hochkonserviertes Merkmal darstellt und als protektiver Mechanismus dem Überleben des Individuums und der Arterhaltung dient (MORTON 2000). Beide Definitionen betonen, dass Schmerz eine Erfahrung darstellt. Aufgrund der Ähnlichkeit in Anatomie, Physiologie und vor allem Neurophysiologie kann man zumindest für die Klasse der Säugetiere die Fähigkeit zur bewussten Wahrnehmung von Schmerzreizen als gegeben annehmen (FELASA 1994).

Schmerzqualitäten

Abhängig von Entstehungsort und Dauer können verschiedene Schmerzqualitäten unterschieden werden.

Nach der Schmerzdauer unterscheidet man akuten und chronischen Schmerz. Akuter Schmerz ist von begrenzter Dauer. Er dient als Warnsignal, ist gut lokalisierbar, Reizintensität und Schmerzintensität stehen in einem proportionalen Verhältnis, und nach Beseitigung der Ursache klingt er rasch ab. Der chronische Schmerz ist im Gegensatz dazu durch sein kontinuierliches oder immer wiederkehrendes Auftreten gekennzeichnet. Gehen Schmerzreize von Haut, Muskulatur, Gelenken, Knochen oder Bindegewebe aus, so bezeichnet man den Schmerz als somatisch. Entsteht die Schmerzempfindung durch Dehnung, Spasmen,

Entzündung oder Durchblutungsstörungen der Eingeweide, so spricht man von viszeralem Schmerz (MUTSCHLER et al. 2001).

Somatischer Schmerz, der von der Haut ausgeht, wird auch als Oberflächenschmerz bezeichnet. Im Gegensatz zu dem von tiefer gelegenen Strukturen wie Muskeln, Gelenken, Knochen und Bindegewebe ausgehenden so genannten Tiefenschmerz ist der Oberflächenschmerz gut lokalisierbar. Er hat zunächst einen hellen Charakter, klingt schnell wieder ab und dient allgemein der Einleitung von Fluchtreflexen (erster Schmerz, „first pain“). Dieser Empfindung kann bei hoher Reizintensität ein weniger gut lokalisierbarer, eher dumpfbrennender Schmerz folgen, der nur langsam abklingt (zweiter Schmerz, „second pain“). Tiefenschmerz ähnelt diesem zweiten Schmerz in seiner dumpfen Qualität und schlechten Lokalisierbarkeit. Er kann zusätzlich in die Umgebung ausstrahlen. Affektive und vegetative Reaktionen wie Übelkeit und Blutdruckabfall treten meist begleitend auf (MUTSCHLER et al. 2001).

2.3.2 Nozizeption

Die Auslösung, Weiterleitung und zentrale Verarbeitung von Schmerzimpulsen wird als Nozizeption bezeichnet (MUTSCHLER et al. 2001).

Transduktion

Schmerzreize werden durch Noxen mechanischer, thermischer, elektrischer oder auch chemischer Natur ausgelöst. So genannte Nozizeptoren, die als spezifische sensorische Organe vor allem in der Haut liegen, generieren bei Stimulation über eine Reizschwelle hinaus elektrische Impulse (= Transduktion), die über afferente Leitungsbahnen zum Zentralnervensystem weitergeleitet werden (KATZ und FERRANTE 1992, FELASA 1994, HENKE und ERHARDT 2001).

Auch endogene, algogene Substanzen, die bei Gewebeschädigungen in den Extrazellulärraum freigesetzt werden oder im Blut zirkulieren (z.B. H^+ - und K^+ -Ionen, NO, Serotonin, Histamin, Bradykinin, Acetylcholin), erregen Nozizeptoren. Serotonin, das aus Thrombozyten stammt, stellt im peripheren Nervensystem den effektivsten algogenen Transmitter dar. Das Neuropeptid Substanz P, das aus den Nozizeptoren in die Peripherie abgegeben wird, löst eine präkapilläre Vasodilatation und eine postkapilläre Plasmaextravasation aus. Es aktiviert Mastzellen, die wiederum Histamin sezernieren, was eine Ausbreitung des Entzündungsgeschehens fördert (MUTSCHLER et al. 2001).

Selbst nicht algogen wirkende Prostaglandine und Leukotriene, die im Rahmen des Entzündungsgeschehens produziert werden - auch Acetylcholin in geringen Konzentrationen -

sensibilisieren die Nozizeptoren, was zu einer Herabsetzung ihrer Aktivierungsschwelle führt (FELASA 1994, HENKE und ERHARDT 2001, ILLES und ALLGAIER 2001, MUTSCHLER et al. 2001).

Transmission

Zwei Arten von afferenten Leitungsbahnen leiten die Schmerzinformation aus der Peripherie weiter zum Rückenmark (= Transmission) (KATZ und FERRANTE 1992, HENKE und ERHARDT 2001). Die myelinisierten, daher schnell leitenden A- δ -Fasern vermitteln einen schnellen, gut abgegrenzten Sofortschmerz, dessen Nutzen in der Auslösung von Fluchtreflexen liegt. Die unmyelinisierten langsam leitenden C-Fasern, zu denen die meisten kutanen und viszeralen nozizeptiven Afferenzen gehören, vermitteln den Zweitschmerz, eine dumpfe, brennende, eher diffuse Empfindung, die auch nach Reizeinwirkung noch anhält. Er zieht tonische Muskelspannungen und vegetative Begleiterscheinungen nach sich (SANFORD et al. 1986, FELASA 1994).

Aus der Peripherie werden die Schmerzimpulse entlang der afferenten Fasern in das Hinterhorn (Dorsalhorn) des Rückenmarks geleitet, wo sie in der Substantia gelatinosa synaptisch auf ein zweites Neuron übertragen werden, das sie auf der kontralateralen Seite, hauptsächlich über den Tractus spinothalamicus (Vorderseitenstrang) und den Tractus spinoreticularis, zum Gehirn führt (LIVINGSTON und CHAMBERS 2000, HENKE und ERHARDT 2001).

Bereits auf der Ebene des Rückenmarks kommt es zu Verschaltungen innerhalb der Impulleitung. Es existieren Verbindungen zum Ventralhorn und anderen Bereichen innerhalb des Rückenmarks, die vor der tatsächlich bewussten Schmerzwahrnehmung nozizeptive Reflexantworten sowohl motorischer aber auch vegetativ-sympathischer Art ermöglichen (z.B. Fluchtreflexe, Vasokonstriktion in der Haut) (LIVINGSTON und CHAMBERS 2000). Chronische Gewebeschädigungen können auf diesem Wege durch anhaltende Aktivierung Dauerkontraktionen der Muskulatur bewirken (Muskelverspannungen, Schonhaltungen) (ILLES und ALLGÄUER 2001).

Perzeption

Nach Eintritt in das Gehirn enden die Leitungsbahnen des Tractus spinothalamicus im Thalamus von dem aus Verbindungen zum somatosensorischen Kortex führen. Diesen Bereichen wird die eigentlich bewusste Schmerzempfindung zugeschrieben. Über sie erfolgt die Lokalisation des Schmerzreizes und die Registrierung der Schmerzstärke (HENKE und ERHARDT 2001, ILLES und ALLGÄUER 2001).

Die über den Tractus spinoreticularis eintreffenden Impulse werden in der Formatio reticularis verschaltet, um schließlich ebenso im Thalamus zu enden. Über die Formatio retikularis des Hirnstammes werden Atem- und Kreislaufzentrum beeinflusst. Durch diese Verbindung werden autonome sympathische Reflexantworten möglich wie ein Anstieg der Herzfrequenz und des Blutdrucks, eine veränderte Respiration, eine Dilatation der Pupillen, eine Erhöhung der Schweißsekretion und die Hemmung der gastrointestinalen Motilität (FELASA 1994).

Über Verbindungen mit dem tonisch aktiven Aufsteigenden-Retikulären-Aktivierenden-System („ascending reticular activating system“ = ARAS) beeinflussen Schmerzreize den Wachheitsgrad und die Aufmerksamkeit (HENKE und ERHARDT 2001). Dies macht es möglich, dass bei steigender retikulärer Aktivität aufgrund gesteigerten nozizeptiven Inputs sogar der Effekt einer allgemeinen Anästhesie überwunden werden kann (LIVINGSTON und CHAMBERS 2000).

Verbindungen des Thalamus mit dem limbischen System (Hippocampus) und dem frontalen zerebralen Kortex sorgen für die Wahrnehmung der affektiv-emotionalen Komponente von Schmerzreizen (HENKE und ERHARDT 2001, ILLES und ALLGÄUER 2001). Auch zum endokrinen System bestehen über die Hypophyse Verbindungen. Schmerzimpulse bewirken eine Ausschüttung von ACTH und β -Endorphin, die über den Hypophysenvorderlappen in die Blutbahn abgegeben werden (HENKE und ERHARDT 2001).

Modulation

Die innerhalb des nozizeptiven Systems geleiteten Schmerzimpulse unterliegen auf unterschiedlichen Ebenen der Modulation in Form einer Dämpfung, Unterbrechung oder Potenzierung (KATZ und FERRANTE 1992).

Körpereigene Opioide, die entweder als Neurotransmitter aus Nervenendigungen freigesetzt werden oder aus dem Hypophysenhinterlappen stammen, wie das β -Endorphin, hemmen die Freisetzung von Neurotransmittern wie Glutamat oder Substanz P aus schmerzleitenden Nervenzellen (MUTSCHLER et al. 2001).

Aus der Peripherie aufsteigende myelinisierte A- β -Fasern inhibieren die Transmission der Dorsalhornzellen über Interneurone (segmentale Modulation). Ihre Stimulation drosselt offensichtlich die Impulsgenerierung der A- δ - und C-Fasern (FELASA 1994, PADDLEFORD 1999).

Aus dem periaquäduktalen Grau des Mittelhirns (PAG) führen absteigende Neuronen zum Rückenmark, die bei Schmerz hemmende Interneurone aktivieren. Diese verhindern über die Ausschüttung von Opioiden die synaptische Übertragung der Schmerzimpulse von

primär-afferenten nozizeptiven Fasern auf spinothalamische Neurone im Hinterhorn des Rückenmarks (supraspinaler Hemmmechanismus) (ILLES und ALLGÄUER 2001).

Über das umfassende System der „diffuse-noxious-inhibitory-controls“ (= DNIC), kann ein Schmerzreiz einen anderen, selbst in großer Entfernung stattfindenden nozizeptiven Reiz mithilfe segmentaler ebenso wie supraspinaler Komponenten inhibieren (FELASA 1994). Diese schmerzhemmenden Systeme erlauben dem Organismus, in Notsituationen durch die Unterdrückung lähmender Schmerzreaktionen seine Handlungsfähigkeit vorübergehend aufrecht zu erhalten (MUTSCHLER et al. 2001).

Im Rahmen entzündlicher oder neuropathischer Prozesse kann es nach einer bestimmten Stimulationsdauer auch zu einer verstärkten Wahrnehmung von Schmerzreizen kommen (Hyperalgesie) (WOOLF und CHONG 1993). Die aus afferenten Neuronenendigungen ausgeschütteten Entzündungsmediatoren führen über eine Herabsetzung der Erregungsschwelle der Nozizeptoren (periphere Sensibilisierung) dazu, dass normalerweise nicht schmerzhaft stimulierte Intensitäten Schmerz verursachen (Allodynie). Die Verstärkung der neuronalen Transduktionsmechanismen bis hin zur ihrer Spontanaktivität und eine zusätzliche Aktivierung bislang inaktiver Afferenzen ziehen Veränderungen in der sensorischen Transmission nach sich (WOOLF und CHONG 1993). Auf der Ebene des Rückenmarks und des Gehirns wird durch die vermehrte Ausschüttung von Neuropeptiden wie Glutamat und Substanz P die Reaktionsbereitschaft von Neuronen dauerhaft hochgeschraubt. Es kommt zu einer Verstärkung der Schmerzsignale. Zudem können die genannten Transmitter innerhalb weniger Minuten bis Stunden bereits zu einer Geninduktion im Dorsalhorn führen. Eine erhöhte Produktion von Neuropeptiden und eine veränderte Rezeptorsynthese sind die Folgen (Zentrale Sensibilisierung) (WOOLF und CHONG 1993). Werden diese Vorgänge nicht frühzeitig verhindert oder durchbrochen, können Schmerzen chronifizieren (Schmerzgedächtnis) (MUTSCHLER et al. 2001).

Die Wahrnehmung von Schmerz wird zusätzlich durch den Charakter des Reizes (dumpf oder hell), seine Dauer (akut oder chronisch) und Intensität beeinflusst (BAUMBERGER 1983). Verschiedene Organe und Gewebe sind, abhängig von ihrer Innervation (Rezeptortypen, Rezeptor-Dichte, Größe des Rezeptorfeldes) unterschiedlich sensibel (FELASA 1994). Faktoren wie Stress und Angst beeinflussen die Schmerzerfahrung zusätzlich (BAUMBERGER 1983). Die eigentlich bewusste, subjektive und emotionale Schmerzerfahrung (Perzeption) entsteht also erst nach Ablauf und Integration einer Vielzahl

komplexer Vorgänge in den verschiedenen Teilen des nozizeptiven Systems (KATZ und FERRANTE 1992, HENKE und ERHARDT 2001).

2.3.3 Auswirkungen und Bedeutung von Schmerz im Tierversuch

Die Beachtung der Bedürfnisse und des Wohlergehens der Versuchstiere ist bei der Durchführung von wissenschaftlichen Experimenten von großer Bedeutung, damit auftretende Abweichungen vom Normalen eindeutig mit der wissenschaftlichen Fragestellung in Verbindung gebracht werden können (LASA 1990). Durch unbehandelten Schmerz ausgelöste kompensatorische Vorgänge können die Beurteilung von Versuchsergebnissen erheblich komplizieren (MORTON und GRIFFITHS 1985, HENKE et al. 1999).

Schmerzhafte Eingriffe können zur Auslösung von motorischen (Flexorreflex), autonomen (Atemfrequenz-, Herzfrequenz-, Blutdruckanstieg, Salivation, Mydriasis) und endokrinen (Erhöhung des Katecholamin-, Kortisol-, β -Endorphinspiegels) Schmerzantworten führen (CRANE 1987, BENSON et al. 1991, ROBERTSON 1992, SAEKI und YAKSH 1993, FOX 1994). Hypoventilation, Störungen der Magen-Darm-Motorik und Störungen des Flüssigkeitshaushaltes treten auf (KEERI-SZANTO 1983, ERHARDT 1992, ERHARDT et al. 1996, SAGER 1996).

Auch die im Zuge der körpereigenen Schmerzbekämpfung ausgeschütteten antinozizeptiven Neurotransmitter haben Einfluss auf verschiedene Körpersysteme. So können zum Beispiel Endorphine immunologische Faktoren beeinflussen (JOHNSON und TORRES 1988), und von der Substanz P ist bekannt, dass sie nachweislich kardiovaskuläre Funktionen verändert (URBANSKI et al. 1989). Vorhandener Schmerz kann daher zu einer erheblichen Beeinflussung des Allgemeinzustandes, der Wundheilung und der Rekonvaleszenz führen (BONIKA 1990).

In Untersuchungen über postoperativen Schmerz am Menschen wurde bei Patienten, die unter Schmerzen litten, eine erhöhte Inzidenz schwerer Infektionen festgestellt. Angemessene postoperative Analgesie hingegen konnte Morbidität und Mortalität drastisch reduzieren (BENEDETTI 1990). Abgesehen von Versuchen, die sich mit der Untersuchung von Schmerz an sich befassen (FELASA 1994), ist eine postoperative analgetische Behandlung somit nicht nur aus tierschutzrechtlichen (TSchG §9 (2) 4. Satz) und moralisch-ethischen Gründen geboten, sondern für den Erhalt reproduzierbarer Versuchsergebnisse essentiell (FELASA 1994, ERHARDT et al. 1996, FLECKNELL 1996).

2.3.4 Schmerzerkennung beim Tier

Die Voraussetzung für eine angemessene Schmerzbehandlung stellt eine genaue und zuverlässige Schmerzerkennung und –quantifizierung dar (DOBROMYLSKYJ et al. 2000).

Da Tieren die Fähigkeit zur verbalen Mitteilung ihrer subjektiven Erfahrungen nicht gegeben ist (FELASA 1994), gestaltet sich eine angemessene Schmerzerkennung und -einschätzung oft schwierig.

Objektive Messungen viszeraler Körperreaktionen, resultierend aus einer erhöhten Aktivität in Teilen des sympathischen Nervensystems, erweisen sich bezüglich der Schmerzerkennung als unzuverlässig. So können Veränderungen der Herzfrequenz, der Atemfrequenz, des Atmungsmusters, der Körpertemperatur (CONZEMIUS et al. 1997), des Blutdrucks, der Pupillengröße, der Schweißsekretion und der Magen-Darm-Motilität auf das Vorhandensein von Schmerzen hinweisen, eine tatsächlich bewusste Schmerzempfindung beweisen sie aber nicht, da sie auch unter Ausschaltung des Bewusstseins (z.B. unter Anästhesie) auftreten können (FELASA 1994).

Auch Messungen physikalischer oder biochemischer Faktoren sind bei ihrer alleinigen Verwendung zur Schmerzerkennung von sehr begrenzter Aussagekraft. So werden die Zahl der weißen Blutkörperchen, die Höhe des Katecholamin-, β -Endorphin-, Kortikosteroid-, ACTH-, Freie Fettsäuren-, Glukagon- oder Sexualsteroidspiegels (MORTON und GRIFFITHS 1985, FELASA 1994, DOBROMYLSKYJ et al. 2000) durch zahlreiche Stressoren beeinflusst (DOBROMYLSKYJ et al. 2000) und unterliegen daher bereits bei der Probennahme zur Bestimmung der Normwerte Veränderungen (MORTON und GRIFFITHS 1985, FELASA 1994, HENKE und ERHARDT 2001). Die meisten der erwähnten Messungen bergen zudem aufgrund der begleitenden Manipulationen die Gefahr einer starken zusätzlichen Beeinträchtigung des Versuchstieres (FELASA 1994).

Nachdem bisher kein verlässlicher Marker für Schmerz gefunden werden konnte und jedes genannte Symptom auch unter Umständen auftreten kann, unter welchen Schmerz als Ursache unwahrscheinlich ist, ist man in Bezug auf die Schmerzerkennung beim Tier auf die Registrierung von beobachtbaren Veränderungen des Verhaltens, des äußeren Erscheinungsbildes und klinischer Symptome wie z.B. Körpergewichtsveränderungen angewiesen (MORTON und GRIFFITHS 1985, SANFORD et al. 1986, LASA 1990, FELASA 1994, OTTO 1998).

Grundsätzlich sollte davon ausgegangen werden, dass Eingriffe, die beim Menschen Schmerzen verursachen, auch beim Tier schmerzhaft sind (MORTON und GRIFFITHS 1985, LASA 1990). Vor allem bei Nagetieren wird die postoperative analgetische Versorgung

häufig unterlassen, vielfach mit dem Argument, dass ihr Verhalten nicht darauf hindeute, dass sie unter Schmerzen leiden (PRATT 1980, FLECKNELL 1996, LAWSON et al. 2001). Die Verhaltensweisen, die im Zusammenhang mit Schmerz stehen, sind bei diesen Tierarten subtiler Art (DOBROMYLSKYJ et al. 2000) und werden daher wahrscheinlich oft übersehen (ROUGHAN und FELCKNELL 2003). Die Interpretation der am Tier gemachten Beobachtungen darf nicht allein auf einer Extrapolation menschlichen Verhaltens beruhen (BATESON 1992, LASA 1990). Fundierte Kenntnisse der Physiologie und des Verhaltens, des Erscheinungsbildes und der anatomischen Charakteristika der jeweiligen Spezies (MORTON und GRIFFITHS 1985, BATESON 1992, FELASA 1994, GEBHART 1994), bei Nagern aufgrund enormer Abweichungen sogar auf der Ebene der Stämme (JONES und BRAIN 1985), werden heute allgemein als Schlüssel zur Erkennung und Beurteilung von Schmerz beim Tier angesehen (MORTON und GRIFFITHS 1985, SANFORD et al. 1986, LASA 1990, FELASA 1994).

Nachdem Schmerzerfahrung, Schmerztoleranz und -reaktion für jedes Individuum einzigartig sind (YOXALL 1978, LASA 1990, DOBROMYLSKYJ et al. 2000), kann die zusätzliche Kenntnis des den Veränderungen vorausgehenden Verhaltens des Einzeltieres für eine Beurteilung ausschlaggebend sein (MORTON und GRIFFITHS 1985). Erschwerend kommt hinzu, dass bei Tieren der Ausdruck von Schmerz allein durch Beobachtung nur schwer von den durch Stress und emotionale Beeinträchtigung verursachten Veränderungen des Verhaltens zu unterscheiden ist (LASA 1990).

Zeigen sich bei einem Tier nach einem Eingriff Verhaltensänderungen, die möglicherweise durch Schmerz verursacht werden, so kann über die Applikation eines Analgetikums als Testdosis weitere Information darüber gewonnen werden ob tatsächlich Schmerz ursächlich für die beobachteten Veränderungen war (HENKE und ERHARDT 2001). Bei einem solchen Vorgehen muss allerdings die Möglichkeit der Beeinflussung der zu untersuchenden Parameter durch unspezifische Effekte dieser Substanzen abgeklärt werden (MORTON und GRIFFITHS 1985).

Die systematische Schmerzerkennung und -beurteilung erfolgt allgemein in zwei getrennten Schritten. Der erste Schritt der Datensammlung kann heute unter Verwendung geeigneter Methoden als relativ objektiv bezeichnet werden. Der darauf folgende zweite Schritt der „Übersetzung“ der erhaltenen Daten beruht aber immer noch auf der rein subjektiv menschlichen Interpretation der Ergebnisse (BEYNEN et al. 1988, HENKE et al. 1999) und bleibt daher von den Fähigkeiten, der Erfahrung und Einstellung des jeweiligen Untersuchers abhängig (LASA 1990).

2.3.5 Anzeichen für Schmerz bei der Ratte

Chronischer Schmerz

Relativ ausführliche Studien zu den Auswirkungen von chronischem somatischem Schmerz bei Ratten wurden in den 80er Jahren durchgeführt. Es zeigte sich, dass an experimentell induzierter Arthritis leidende Ratten verschiedene Verhaltensänderungen aufweisen.

So zeigten erkrankte Tiere eine verminderte Futter- und Wasseraufnahme und verloren signifikant mehr an Gewicht als die Vergleichstiere (COLPAERT et al. 1982, COLPAERT und VAN DEN HOOGEN 1983). In Versuchen zur Selbstadministration von Analgetika nahmen arthritische Ratten signifikant größere Mengen an Analgetika-Lösung auf als ihre Kontrollen (COLPAERT et al. 1980, 1982). Auch konnten bei arthritischen Tieren eine auffällige Hyperventilation (COLPAERT et al. 1987) und eine deutliche Hypomotilität festgestellt werden, die sich in einer Abnahme des Laufverhaltens und der Anzahl der Aufrichtungen, dafür aber vermehrtem Ruhen zeigte (DE CASTRO COSTA et al. 1981, COLPAERT 1987). Weiterhin konnte bei an experimentell induzierter Arthritis leidenden Ratten eine Verminderung des Körperpflegeverhaltens und vermehrtes Kratzen beobachtet werden. Die Tiere zeigten sich deutlich aggressiver und vokalisiert häufiger (PIRCIO et al. 1975, DE CASTRO COSTA et al. 1981, COLPAERT et al. 1982). Nachdem alle genannten Veränderungen auf denselben Stimulus reagierten, gingen die Autoren davon aus, dass sie durch das Vorhandensein von Schmerz verursacht wurden.

LARSEN und ARNT (1985) konnten bei an Arthritis leidenden Ratten eine bis zu vier Wochen andauernde verringerte Explorationsaktivität feststellen, die sich durch die Verabreichung von Morphin in einer Dosierung, die die Aktivität der Kontrollen nicht veränderte, verbesserte.

LANDIS et al. wiesen 1988 nach, dass experimentell induzierte Arthritis bei Ratten eine Fragmentierung des Schlafes und einen Verlust der täglichen rhythmischen Variation der Schlaf- und Wachperioden verursacht.

Somatischer Schmerz

ALOISI et al. zeigten 1995 in einem Versuch zum Vergleich der Auswirkungen zweier verschiedener Formalin-Konzentrationen, dass der durch höhere Konzentrationen von Formalin induzierte Schmerz zu einer Verminderung der spontanen lokomotorischen Aktivität führt. Die Injektion von Formalin in die Hinterfüße von Ratten hatte zur Folge, dass sich die Anzahl der Aufrichtungen und das olfaktorische Explorationsverhalten im Vergleich zu den Kontrollen verringerten. Die Lokomotion war inhibiert bis hin zu völliger Inaktivität. Im

Gegensatz dazu bewirkte die Injektion einer niedrigeren Konzentration eine allgemeine Aktivierung des Verhaltens (ALOISI et al. 1995).

Viszeraler Schmerz

Auch in verschiedenen Untersuchungen zu viszeralem Schmerz bei Ratten zeigen sich signifikante Veränderungen des Verhaltens.

FRENCH et al. beobachteten 1986 an Ratten, die einer Laparotomie einschließlich Manipulation der Leber unterworfen waren, eine signifikante Reduktion der Futteraufnahme während des ersten postoperativen Tages. Die Arbeitsgruppe um FLECKNELL und LILES konnte bei einer ganzen Reihe von schmerzhaften Eingriffen (Unilaterale Nephrektomie, Laparotomie, Gallengangsligatur) an Ratten postoperativ eine signifikante Reduktion der Futter- und Wasseraufnahme, des Körpergewichtes und der lokomotorischen Aktivität feststellen (FLECKNELL und LILES 1992, LILES und FLECKNELL 1993 a, b, 1994). Auch zeigte sich, dass das Ausmaß der Veränderungen der genannten Parameter die Schwere des chirurgischen Eingriffs reflektierte (LILES und FLECKNELL 1993a, b).

FARR et al. zeigten 1988 in einer Untersuchung an Ratten, dass ein operativer Eingriff in Form einer Laparotomie Veränderungen der zirkadianen Rhythmik verursacht, deren Ausmaß mit der Dauer der Rekonvaleszenzphase in Zusammenhang gebracht werden kann.

1995 untersuchten GIAMBERARDINO et al. die Verhaltensmanifestationen von viszeralem Schmerz nach experimenteller Stein-Implantation in den Ureter. Nach der Implantationsoperation zeigten 98% der Ratten im Gegensatz zu den kontrollierten Tieren vor allem in den ersten drei Tagen post operationem Episoden mit Haltungs- und Verhaltensänderungen (siehe Abbildung 3) in Form einer Aufwölbung des Rückens (a), Lecken des Unterbauches und/oder der Flanke (b), Strecken des Körpers (d), Andrücken des Bauches an den Boden (e) oder auch Rückenlage, verbunden mit dem Andrücken einer Hintergliedmaße gegen das Abdomen (f). Zudem traten wiederholte Kontraktionswellen der Flankenmuskulatur auf, assoziiert mit einer Einwärtsdrehung der Hintergliedmaße (c). Da diese Episoden dosisabhängig durch Morphin reduziert werden konnten und die Verhaltensmanifestationen dem „writhing-Verhalten“ glich, das für schmerzhafte Stimulationen der Eingeweide bei Tieren charakteristisch ist, schlossen die Autoren, dass die Episoden ein Index für wahrgenommenen viszeralen Schmerz darstellen (GIAMBERARDINO et al. 1995).

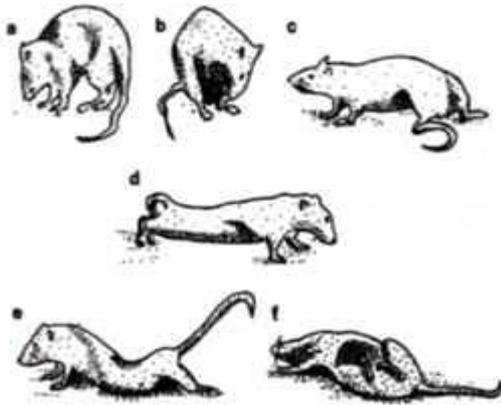


Abbildung 3: Phasen des Verhaltens während viszeraler Episoden
(nach GIAMBERARDINO et al. 1995).

- a) Haltung mit aufgewölbtem Rücken
- b) Lecken des Unterbauches und/oder der Flanke
- c) wiederholte Kontraktionen der Flankenmuskulatur
assoziiert mit einer Einwärtsdrehung der Hintergliedmaße
- d) Strecken des Körpers
- e) Andrücken des Bauches an den Boden
- f) Rückenlage und Andrücken einer Hintergliedmaße gegen das Abdomen

Dieselben Verhaltensweisen konnten GONZALES et al. (2000) bei der weiblichen Ratte nach Ovariohysterektomie über einen Zeitraum von vier bis fünf Stunden feststellen. Auch in einer Analyse 150 verschiedener Verhaltenselemente nach Laparotomie von ROUGHAN und FLECKNELL (2001) zeigten die Versuchstiere postoperativ eine signifikante Erhöhung der Frequenz von Verhaltensweisen wie Aufwölben des Rückens, horizontales Strecken des Körpers gefolgt von abdominalen Zuckungen und Windungen während körperlicher Inaktivität und kurzzeitige Verluste der Balance. Die Reduktion dieser Verhaltensweisen nach Analgetika-Gabe unterstützte die These, dass diese Verhaltenweisen auf vorhandenen Schmerz zurückzuführen waren (ROUGHAN und FLECKNELL 2001).

Dieselben Autoren beobachteten in einer Studie an laparotomierten Ratten postoperativ eine allgemeine Reduzierung der Diversität des Verhaltens. Vor allem aktive Verhaltensweisen und Verhaltenselemente, die erhöhte Aufmerksamkeit signalisieren, waren postoperativ vermindert (ROUGHAN und FLECKNELL 2000).

An Ratten mit akuter Pankreatitis beobachteten LEESE et al. (1988) Verhaltensänderungen wie Immobilität, fehlendes Putzverhalten, eine Aufwölbung des Rückens und eine verringerte Futter- und Wasseraufnahme. Auch zeigten die Tiere Veränderungen des äußeren

Erscheinungsbildes wie blasse Augäpfel und eine Entfärbung des Fells über den Schultern (LEESE et al. 1988).

HOUGHTON et al. stellten 1997 in einem Pankreatitis-Modell eine signifikante Reduktion der allgemeinen Aktivität und des Aufrichtungsverhaltens der an experimenteller Pankreatitis leidenden Ratten gegenüber ihren Kontrollen fest. Außerdem streckten sich die Pankreatitis-Tiere häufiger und zeigten eine Einwärtsdrehung der Hintergliedmaßen während des Laufens, Verhaltensweisen, die schon GIAMBERARDINO et al. (1995) in ihrer Untersuchung zu viszeralem Schmerz beobachten konnten (HOUGHTON et al. 1997).

Neurogener Schmerz

In Untersuchungen von MILLS et al. (2001) zu neurogenem chronischem Schmerz in einem „Spinal-Cord-Injury-Modell“ beobachten die Autoren, dass die nach einer schmerzhaften Operation am Rückgrat unbehandelten Ratten im Unterschied zu ihren mit Analgetika behandelten Kontrollen Veränderungen der spontanen lokomotorischen Aktivität in Form von reduziertem Explorationsverhalten aufwiesen.

1983 erwogen CHUDLER und DONG Körpergewichtsveränderungen und Veränderungen der lokomotorischen Aktivität von Ratten als Indikatoren für das Vorhandensein von Schmerz nach Transsektion des Nervus ischiadicus. Es zeigte sich, dass die kontrolloperierten Tiere signifikant mehr an Gewicht zunahmen als die Ratten, die der Nerven-Transsektion unterworfen wurden. Alle operierten Ratten verringerten ihre motorische Aktivität direkt nach der Operation im Vergleich zu den präoperativen Messungen, jedoch erreichten die kontrolloperierten Tiere ihre präoperativen Aktivitätswerte, vor allem in der Dunkelphase, wesentlich schneller wieder als die nerventranssektierten Tiere, woraus die Autoren schlossen, dass sich schmerzhafte Empfindungen bei Ratten stärker auf das motorische Verhalten in der aktiveren Phase des zirkadianen Aktivitätszyklus auswirken (CHUDLER und DONG 1983).

Zusammenfassung der Anzeichen für Schmerz bei der Ratte

Verschiedene Autoren trugen für Ratten spezifische Anzeichen, die auf Schmerz und starkes Unwohlsein hinweisen, zusammen (MORTON und GRIFFITHS 1985, SANFORD et al. 1986, FELASA 1994, DOBROMYLSKYJ et al. 2000, HENKE und ERHARDT 2001).

Veränderungen des äußeren Erscheinungsbildes

- ungepflegtes, gesträubtes Haarkleid (Piloerektion)
- rötliche Verklebungen um die Nasenöffnungen und die Augen (sog. „Brillenaugen“ durch mangelndes Putzverhalten nicht weggeputztes Hämatoporphyrin aus den Harderschen Drüsen)

Veränderungen von Haltung und Gang

- abnormale Haltung
- aufgewölbter Rücken (v.a. bei Schmerz im Abdominalbereich) durch angespannte Bauch- und Rückenmuskulatur
- vermehrtes Strecken des Körpers
- zusammengekauerte Position, bei der der Kopf gegen den Bauch gedrückt wird
- Andrücken des Abdomen an den Boden
- verspannter Gang
- Ataxie

Allgemeine Verhaltensänderungen

- exzessives Lecken und Kratzen
- Winden des Körpers
- häufige, abrupte Bewegungen während des Ruhens
- Vokalisation bei Einwirkung von akutem Schmerz (vielfach im Hochfrequenzbereich, außerhalb des für das menschliche Ohr Wahrnehmbaren)
- reduziertes Putzverhalten
- gestörtes Schlafmuster
- Automutilation
- Allotriophagie (Auffressen der Jungtiere und/oder der Einstreu)

Veränderungen des Verhaltens gegenüber dem Menschen

- ungewöhnlich aggressives Verhalten während des Handlings
- auffällig ruhiges Verhalten während des Handlings

Veränderungen des Sozialverhaltens

- Isolation /Absonderung von den Käfiggenossen
- Ausgestoßenwerden /Angegriffenwerden durch Gruppenmitglieder

Veränderungen des Bewegungsverhaltens

- verringerte Aktivität bis hin zur Immobilität
- verringertes Erkundungsverhalten

Veränderungen des Ernährungsverhaltens

- Verringerung der Wasser- und Futterraufnahme
- Inappetenz

Veränderungen des Ausscheidungsverhaltens

- verringerter Harn- und Kotabsatz

Veränderungen physiologischer Parameter

- Gewichtsverlust
- kardiovaskuläre Anzeichen, wie dunkel verfärbte Klauen und Gliedmassenspitzen, vorgewölbte, blasse Augäpfel
- respiratorische Anzeichen, wie oberflächliche, schnelle Atmung, Grunzen bei der Expiration

3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.1 Zielsetzung

Zur Schmerzbekämpfung eingesetzte Analgetika wie das häufig bei Labornagern verwendete Buprenorphin können über unspezifische Wirkungen durch Schmerz hervorgerufene Auswirkungen auf Verhaltensparameter maskieren und damit eine Beurteilung des Schmerzzustandes und der Effektivität eines postoperativen Schmerzmanagements erschweren (LILES und FLECKNELL 1992, DOBROMYLSKYJ et al. 2000). Um eine Differenzierung dieser Effekte zu ermöglichen, sind genaue Kenntnisse der durch ein Analgetikum selbst hervorgerufenen Veränderungen notwendig.

Ziel der vorliegenden Verhaltensstudie ist es, den Einfluss zweier klinisch relevanter therapeutischer Dosierungen des Opioid-Analgetikums Buprenorphin auf die nächtliche Bewegungsaktivität von Ratten vor und nach einem schmerzhaften Eingriff differenziert darzustellen. Hierzu sollen präoperative Aktivitätsmessungen zunächst für jede Dosisgruppe den Einfluss jeweils einer Einzeldosis und mehrfacher Dosierungen von Buprenorphin auf die Bewegungsaktivität normaler nicht schmerzbelasteter Ratten klären. Ein Vergleich der postoperativen Aktivität der so voruntersuchten Tiere mit den präoperativ erhobenen Daten soll Aufschluss über den Einfluss verschiedener Dosierungen von Buprenorphin auf die Aktivität schmerzbelasteter Tiere klären. Von besonderem Interesse ist hierbei die Frage, ob mit dem verwendeten Bewegungsmesssystem ACTIFRAME[®] ein Zusammenhang zwischen Schmerz und Veränderungen der Bewegungsaktivität festgestellt werden kann.

Auf postoperativ unbehandelte Kontrollgruppen wird in dem vorliegenden Versuch aus ethischen Gründen verzichtet. Um einen Anhaltspunkt für die Beurteilung und Interpretation eventuell postoperativ auftretender Veränderungen der Bewegungsaktivität zu schaffen, werden an den einzelnen Versuchstagen zusätzlich Daten zu Körpergewichtsveränderung der Futter- und der Wasseraufnahme erhoben.

Alle verwendeten Versuchstiere stammen aus einem von dem vorliegenden Versuch unabhängigen Tierversuchsvorhaben, das gemäß § 8 des Deutschen Tierschutzgesetzes ordnungsgemäß von der Regierung von Oberbayern genehmigt wurde.

3.2 Versuchstiere, Material und Methoden

3.2.1 Versuchstiere und Haltungsbedingungen

Für den durchzuführenden Versuch werden aus einem unabhängigen Forschungsvorhaben stammende männliche Wistar-Ratten (n=20) (Fa. Harlan Winkelmann GmbH, Borcheln) verwendet. Bei der Anlieferung wiegen die Tiere zwischen 200 g und 300 g.

Während des Eingewöhnungszeitraumes von mindestens sieben Tagen werden die Ratten in Gruppen zu vier bis sechs Tieren in Makrolon®-Käfigen Typ IV (Fa. Ehret, Emmendingen) auf entstaubtem und entkeimtem Weichholzgranulat (Fa. Altromin, Lage/Lippe) gehalten, das alle drei Tage gewechselt wird. Sie erhalten Diätfutter für Ratten (altromin 1324, Fa. Altromin, Lage/Lippe) und Trinkwasser ad libitum (kommunales Leitungswasser aus Flaschentränken mit Kugelventil).

Der Versuchsraum liegt am Ende des Tierstalls, in dem ausreichend Ruhe während der Versuchszeit gewährt ist. Sowohl der Tierstall als auch der Versuchsraum sind voll klimatisiert. Die durchschnittliche Raumtemperatur beträgt 20 bis 23°C. Es herrscht bei gleich bleibendem Luftwechsel eine relative Luftfeuchte von 50 bis 60%. Ein automatisiertes Beleuchtungsprogramm regelt den Tag-Nacht-Rhythmus im Tierstall wie auch im Versuchsraum im 12-Stunden-Wechsel (7:00 Uhr hell, 19:00 Uhr dunkel). Die Lichtintensität beträgt 50 bis 100 Lux.

Bei Versuchsbeginn sind die Versuchstiere durchschnittlich 278 g (211 g bis 345 g) schwer. Postoperativ werden die Ratten auf sterilisiertem, kurzgeschnittenem Heu gehalten.

3.2.2 Pharmaka

In dem vorliegenden Versuch kommt das Analgetikum Buprenorphin (Temgesic®, Ampullen, Injektionslösung 0,324 mg/ml Buprenorphinhydrochlorid, Fa. Essex Pharma GmbH, München) in den Dosierungen 0,05 mg/kg s.c. und 0,1 mg/kg s.c. zum Einsatz.

Als Kontrolllösung zur Überprüfung der Auswirkungen des Injektionsvorganges wird physiologische Kochsalzlösung (isotone Natriumchloridlösung 0,9%, Lösung zur intravenösen oder subkutanen Injektion, Fa. B. Braun Melsungen AG, Deutschland) verwendet.

3.2.3 Versuchsplan

Die Gesamtdauer eines Versuchsdurchgangs beträgt zehn Tage (d1 bis d10).

Es werden 20 Wistar-Ratten randomisiert auf zwei Dosis-Gruppen verteilt. Die Ratten der Gruppe-0,05 (n=10) erhalten Buprenorphin grundsätzlich in einer Dosierung von 0,05 mg/kg s.c., während den Versuchstieren der Gruppe-0,1 (n=10) Buprenorphin jeweils in einer

Dosierung von 0,1 mg/kg s.c. gegeben wird. Wird Buprenorphin mehrmals täglich appliziert so erfolgt dies jeweils im Abstand von zwölf Stunden (7:00 Uhr und 19:00 Uhr).

Zur Registrierung der Bewegungsdaten wird das ACTIFRAME[®]-System, ein mit Infrarotstrahlern ausgestatteter Testkäfig verwendet, der die Messung der Aktivität kleiner Labortiere unbeeinflusst von der Anwesenheit eines Beobachters und der Einwirkung von Restlicht ermöglicht. Die einzelnen Aktivitätsmessungen beginnen grundsätzlich um 19:00 Uhr, zeitgleich mit dem Einsetzen der Dunkelperiode. Die Messungen dauern jeweils zwölf Stunden an und enden um 7:00 Uhr mit dem Einsetzen der Hellphase. Die Applikation einer Buprenorphin- oder Kontrollinjektion vor einer Aktivitätsmessung erfolgt immer 30 bis 15 Minuten vor dem Messbeginn. Es werden zehn Parameter der Bewegungsaktivität untersucht. Parallel zu den Bewegungsdaten werden Daten zu Körpergewicht, Futter- und Wasseraufnahme erhoben.

Während eines Versuchsdurchlaufs werden jeweils zwei Ratten einer Dosisgruppe parallel gemessen. Alle sechs Tage startet ein neuer Versuchsdurchlauf.

Um angesichts der hohen interindividuellen Variabilität der Bewegungsaktivität bei Ratten die Vergleichbarkeit der Daten zu gewährleisten, durchlaufen alle Versuchstiere sämtliche Versuchsschritte und dienen dabei als ihre eigenen Kontrollen.

Zunächst werden für beide Dosisgruppen der Einfluss einer Einzeldosis und der Einfluss mehrfacher Dosierungen Buprenorphin auf die Bewegungsaktivität bestimmt. Hierzu werden nacheinander vier Aktivitätsmessungen durchgeführt.

Nach einer Eingewöhnungszeit von drei Tagen (d1 bis d3) erfolgt am vierten Versuchstag (d4) zunächst die Aufzeichnung der unbeeinflussten nächtlichen Basisaktivität. Am Tag darauf (d5) wird den Versuchstieren zur Kontrolle der Auswirkungen des Injektionsvorganges vor Beginn der Aktivitätsaufzeichnung ein den späteren Buprenorphin-Injektionen äquivalentes Volumen physiologischer Kochsalzlösung subkutan verabreicht. Am sechsten Tag (d6) erhalten die Tiere vor der Aktivitätsmessung eine ihrer Dosisgruppe entsprechende Einzeldosis Buprenorphin. Am darauf folgenden siebten Tag (d7) wird den Versuchstieren zweimal Buprenorphin im Abstand von zwölf Stunden appliziert und ihre Bewegungsaktivität aufgezeichnet.

Die so voruntersuchten Tiere werden am achten Versuchstag (d8) im Rahmen eines genehmigten kardiologischen Tierversuchsvorhabens einer interkostalen Thorakotomie unterworfen. Dieser Umstand wird genutzt, um die Bewegungsaktivität schmerzbelasteter Tiere beobachten zu können. Da die Versuchstiere am Operationstag vermehrter Manipulation

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

ausgesetzt sind und sich, um für die operative Nachsorge zugänglich zu sein, nicht in der Versuchsanlage befinden, wird an diesem Tag keine Aktivitätsmessung durchgeführt.

Am neunten (d9) und zehnten (d10) Versuchstag, also dem ersten und zweiten postoperativen Tag, werden daraufhin zwei weitere Aktivitätsmessungen wie am Tag d7 unter Einfluss mehrfacher Dosierungen von Buprenorphin im Abstand von zwölf Stunden durchgeführt.

Nach Versuchsabschluss werden die Daten aus den sechs Aktivitätsmessungen analysiert, ausgewertet und innerhalb der Dosisgruppen miteinander verglichen.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Versuchstag (d)	Gruppe-0,05 (Buprenorphin 0,05 mg/kg s.c.) (n=10)	Gruppe-0,1 (Buprenorphin 0,1 mg/kg s.c.) (n=10)
d1-d3	Habituation (keine Aktivitätsmessung)	Habituation (keine Aktivitätsmessung)
d4	Messung der Basisaktivität	Messung der Basisaktivität
d5	Messung der Aktivität nach Gabe einer Kontrollinjektion (0,9% NaCl-Lsg. s.c.)	Messung der Aktivität nach Gabe einer Kontrollinjektion (0,9% NaCl-Lsg. s.c.)
d6	Messung der Aktivität nach einer Einzeldosis Buprenorphin (0,05 mg/kg s.c.)	Messung der Aktivität nach einer Einzeldosis Buprenorphin (0,1 mg/kg s.c.)
d7	Messung der Aktivität nach mehrfacher Buprenorphin-Gabe (0,05 mg/kg s.c. alle 12 Stunden)	Messung der Aktivität nach mehrfacher Buprenorphin-Gabe (0,1 mg/kg s.c. alle 12 Stunden)
d8	Thorakotomie (keine Aktivitätsmessung)	Thorakotomie (keine Aktivitätsmessung)
d9	Messung der Aktivität am 1. postoperativen Tag nach mehrfacher Buprenorphin-Gabe (0,05 mg/kg s.c. alle 12 Stunden)	Messung der Aktivität am 1. postoperativen Tag nach mehrfacher Buprenorphin-Gabe (0,1 mg/kg s.c. alle 12 Stunden)
d10	Messung der Aktivität am 2. postoperativen Tag nach mehrfacher Buprenorphin-Gabe (0,05 mg/kg s.c. alle 12 Stunden)	Messung der Aktivität am 2. postoperativen Tag nach mehrfacher Buprenorphin-Gabe (0,1 mg/kg s.c. alle 12 Stunden)

Abbildung 4: Versuchsplan

3.2.4 Bewegungsregistriersystem ACTIFRAME[©]

In den durchzuführenden Untersuchungen wird das Bewegungsregistriersystem ACTIFRAME[©] (Fa. GERB Elektronik GmbH, Berlin) verwendet. Das Prinzip der Bewegungsmessung beruht hierbei auf einer Unterbrechung von Lichtstrahlen innerhalb eines Infrarotlichtstrahlen-Rasters durch das Versuchstier. Es ermöglicht die automatisierte, beobachter- und restlichtunabhängige, differenzierte Registrierung einer Vielzahl von Parametern der Aktivität kleiner Labortiere.

3.2.4.1 Aufbau, Funktionsweise und Voreinstellungen

Das ACTIFRAME[©]-System besteht aus drei funktionellen Anteilen, den mit Infrarotlicht-Sendern und -Empfängern ausgestatteten Sensorrahmen, die die Käfige mit den Versuchstieren umschließen, den Steuereinheiten und einem angeschlossenen Personal Computer.



Abbildung 5: ACTIFRAME[©]-System.
Zwei mit Infrarotlicht-Sendern und -Empfängern ausgestattete Sensorrahmen.

Käfige

Die Versuchskäfige haben eine Grundfläche von 39 x 39 cm und eine Wandhöhe von 25 cm. Sie bestehen aus transparentem Plexiglas. An jeweils einer Seite, in Höhe von 8,5 cm, weisen sie ein Loch auf, durch das der Hals einer Tränkeflasche bis zu einer Höhe von 7,5 cm in den Käfiginnenraum hineinragt. Zur Versorgung der Versuchstiere mit Nahrung befindet sich in einer Ecke auf der der Wasserflasche gegenüberliegenden Seite des Käfigs ein mit Futterpellets gefülltes Plexiglasrohr, das nach unten hin von einem Gitter abgeschlossen wird (Höhe des Gitters: 13 cm). Nach oben hin sind die Versuchskäfige durch ein Metallgitter verschlossen. Der Boden des Käfigs ist mit Weichholzgranulat bzw. kurzgeschnittenem Heu bedeckt. Jeder Käfig beherbergt jeweils nur ein Versuchstier (siehe Abbildung.6).

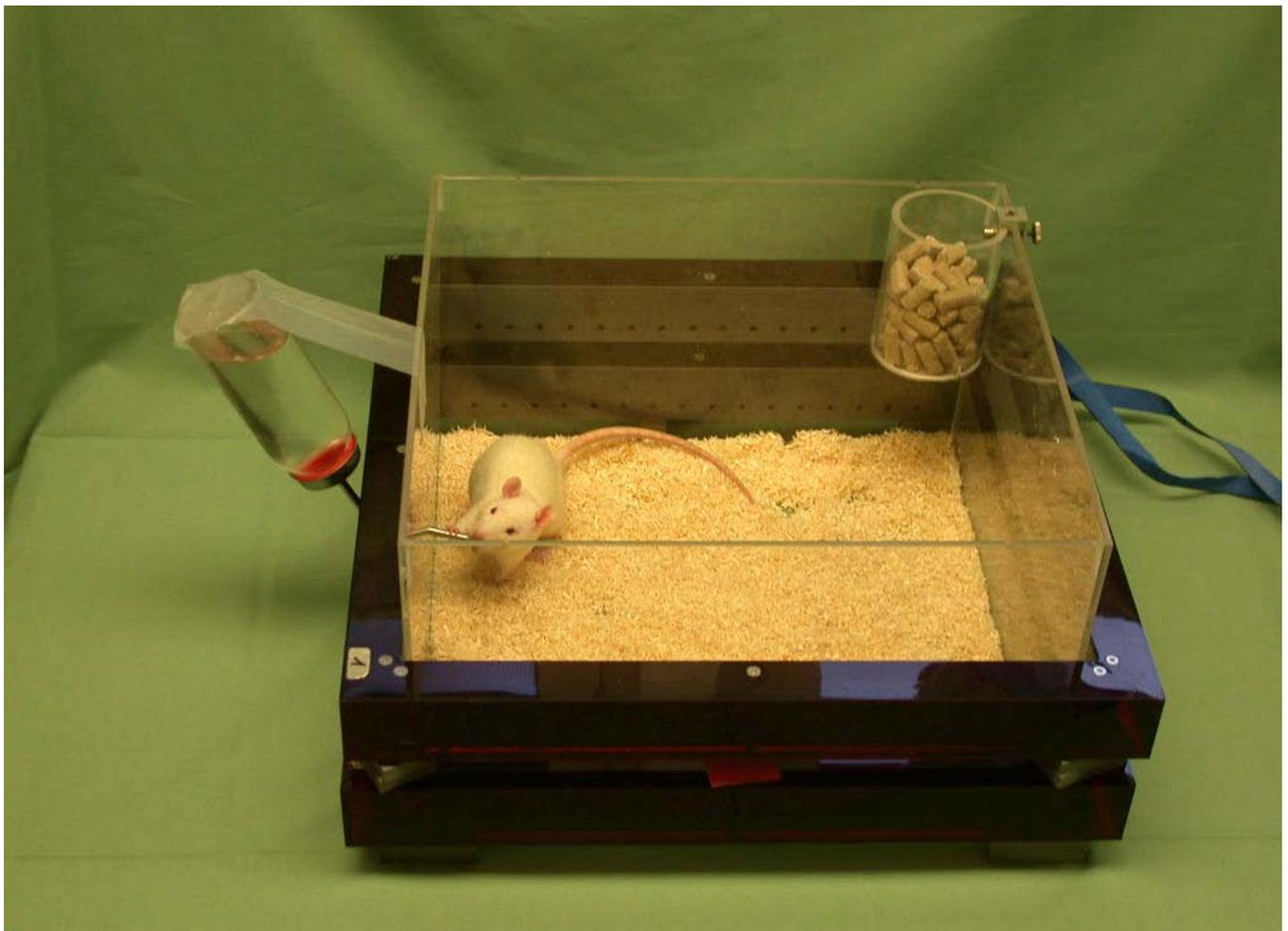


Abbildung.6: ACTIFRAME[®]-System.
Versuchskäfig mit Sensorrahmen.

Sensorrahmen

(siehe Abbildung 5)

Um den Versuchskäfig herum befinden sich zwei übereinander gestapelte, mit Infrarotlicht-Sendern und -Empfängern ausgestattete Rahmen. Die Infrarotlicht-Sender eines jeden Rahmens bilden eine Matrix von je 16 x 16 Lichtstrahlen. Es entsteht so pro Rahmen jeweils ein Strahlenraster in horizontaler Ebene, das in seiner Funktion einem Koordinatensystem gleichkommt. Bewegt sich das Versuchstier innerhalb des Käfigs, so kommt es zur Unterbrechung von Lichtschranken. Das Tier wirft mit seinem Körper einen „Schatten“ in x- und y-Richtung. Die Koordinaten des Mittelpunktes dieses Schattens werden von der jeweils angeschlossenen Steuereinheit registriert. Horizontale Bewegungen werden über den unteren Sensorrahmen wahrgenommen (Höhe der Strahlenebene 4,5 cm). Vertikale Bewegungen (Aufrichthandlungen) führen zu Unterbrechungen der Lichtschranken des oberen Rahmens (Höhe der Strahlenebene 11 cm).

Steuereinheiten

Jeder Sensorrahmen ist mit einer Steuereinheit verbunden. Diese fragt in einem zeitlichen Abstand von 50 Millisekunden die Lichtschranken des angeschlossenen Rahmens ab, registriert die Schwerpunktkoordinaten (x, y-Koordinaten) und leitet diese zusammen mit dem Zeitpunkt ihrer Registrierung an den angeschlossenen Rechner weiter.

Personal Computer (PC)

Die im PC eintreffenden Rohdaten werden in Form von Binärdateien gespeichert. Mithilfe der Auswertungssoftware „ARNO = Actiframe Recording by Normal Operating“ (PD Dr. J. Wolffgramm, Berlin) werden die ausgewählten Bewegungsparameter offline in ihrem zeitlichen Ablauf berechnet.

Voreinstellungen

Die für die Aktivitätsmessung notwendigen numerischen Vorgaben werden in Anlehnung an WURSTER (2003) wie folgt gewählt.

Versuchsdauer (min)

Als Versuchsdauer werden 720 Minuten (= 12 Stunden) gewählt und der Beginn der Messungen auf 19:00 Uhr eingestellt.

Analyseintervall (min)

Die Dauer eines einzelnen Auswertzeitraums innerhalb der Versuchsdauer wird auf 60 Minuten festgesetzt.

Mindestweg (LSE)

Als Mindestweg, um den der Schwerpunkt des Versuchstiers sich verlagern muss, damit eine Lokomotion festgestellt werden kann, wird hier eine Strecke von 4 Lichtschrankeneinheiten (LSE) vorgewählt. Wird dieser Minimalabstand nicht erreicht, so gelten gemessene Veränderungen als „stationäre Bewegungen“ (= Bewegungs-Unruhe).

Zeitgrenze Ruhen (sec)

Wenn das registrierte Tier über eine Mindest-Zeitspanne, die hier auf 10 Sekunden eingestellt wird, keine Lokomotion ausführt (stationäre Bewegungen im Rahmen von 4 LSE sind zugelassen), so wird diese Zeit als „Ruhen“ gewertet.

Zeitgrenze Laufen (sec)

Bei schneller Lokomotion darf das Tier nicht länger als 1 Sekunde an einem Standort verweilen, damit eine Bewegung als zusammenhängende Laufstrecke erfasst wird.

Länge Eckenbereich (LSE)

Die Länge des Eckenbereichs, in dem Aufrichtungen gesondert erfasst werden sollen, wird auf 8 LSE festgesetzt. Es ergeben sich so vier Eckenbereiche von jeweils 8 x 8 LSE.

Aufricht-Dauer (sec) und Aufricht-Pause (sec)

Um Aufrichthandlungen zählen zu können, muss festgelegt werden, wo Beginn und Ende dieser Handlung anzusetzen sind. Die Mindest-Aufricht-Dauer wird hier auf 2 Sekunden festgelegt und die Mindest-Aufricht-Pause auf 0,5 Sekunden.

X- und Y-Koordinaten für den Futterbereich

Zur Abgrenzung des Futterbereiches, für den Aufrichthandlungen gesondert gezählt werden sollen, wird ein Bereich um die Futterapparatur mit den x-Koordinaten Lichtschanke 1 bis 8 und den y-Koordinaten Lichtschanke 23 bis 31 festgelegt.

3.2.4.2 Analyseparameter

Als zu untersuchende Parameter werden zehn Aktivitätsparameter ausgewählt, die nach WURSTER (2003) bei Wistar-Ratten den geringsten interindividuellen Schwankungen unterliegen.

Allgemeine lokomotorische Aktivität

Weg-gesamt (WG)

Der Parameter „Weg-gesamt“ gibt die Strecke in cm bezogen auf eine Zeitdauer von einer Minute an, die das Versuchstier im Analyseintervall (60 min) zurückgelegt hat. Hierunter werden nur die Bewegungen summiert, bei denen der Mindestweg von 4 LSE (= 4,44 cm) überschritten wird. Bewegungen, die diesen vorgegebenen Mindestweg nicht überschreiten, werden als stationäre Bewegung unter dem Parameter „Bewegungs-Unruhe“ (BU) zusammengefasst.

Weg-Laufstrecke (WL)

Unter diesem Parameter werden Bewegungstrecken erfasst, die an einem Stück oder unterbrochen von kurzen Pausen, die eine maximale Dauer von einer Sekunde nicht überschreiten, zurückgelegt werden (= Laufstrecken). Die unter diesem Parameter zusammengefassten Bewegungen bilden eine Teilmenge der unter dem Parameter „Weg-gesamt“ fallenden Bewegungen und werden wie diese in cm bezogen auf eine Zeitdauer von einer Minute angegeben.

Länge-Laufstrecke (LL)

Der Parameter „Länge-Laufstrecke“ gibt die durchschnittliche Länge der innerhalb des Analyseintervalls von einer Stunde zurückgelegten Laufstrecken in cm an.

Geschwindigkeit-Laufstrecke (GL)

Die durchschnittliche in den Laufstrecken des Analysezeitraumes erreichte Geschwindigkeit wird in cm/min angegeben.

stationäre Bewegung

Bewegungs-Unruhe (BU)

Alle horizontalen Bewegungen des Körperschwerpunktes, die eine Strecke von mindestens 1 LSE (= 1,11 cm) nicht unter- und maximal 4 LSE (= 4,44 cm) nicht überschreiten, werden unter dem Parameter „Bewegungs-Unruhe“ erfasst (= stationäre Bewegungen). Hierunter fallen Bewegungen im Rahmen der Körperpflege, Kratzen, Schnuppern, Nagen an Wunden,

Körperrotation, Bewegungstereotypien sowie gegebenenfalls Tremor. Dieser Parameter wird in cm bezogen auf eine Zeitdauer von einer Minute angegeben.

Explorationsaktivität/Aufrichthandlungen

Aufrichtungen-gesamt (AG)

Eine Unterbrechung der Lichtschranken des oberen Sensorrahmens zählt dann als Aufrichthandlung, wenn sie eine Mindestdauer von 2 Sekunden überschreitet und von vorherigen und nachfolgenden Aufrichthandlungen durch eine Pause von einer Mindestzeitdauer von 0,5 Sekunden getrennt ist. Der Parameter gibt die Zahl der Aufrichthandlungen im Analyseintervall bezogen auf jeweils 1 Minute an.

Aufrichtungen-Ecke (AE)

Als Eckbereiche gelten die 4 Käfigecken in einer Ausdehnung von jeweils 8 Lichtschrankeinheiten (LSE) in x- und y-Achsenrichtung. Aufrichtungen in diesem Bereich werden gesondert wie unter Parameter „Aufrichtungen-gesamt“ gezählt.

Mittlere-Aufrichtungsdauer (MAD)

Die Dauer der im Analyseintervall begonnenen Aufrichthandlungen wird gemittelt und in Sekunden angegeben.

Inaktivität

Dauer-Ruheperiode (DR)

Als Ruheperiode gilt die Zeitspanne, in der das Versuchstier seinen Standort für mindestens 10 Sekunden nicht lokomotorisch verlässt. Dabei sind stationäre Bewegungen (siehe Parameter Bewegungs-Unruhe) erlaubt. Der Parameter „Dauer-Ruheperiode“ gibt die mittlere Dauer aller in dem Analyseintervall aufgetretenen Ruheperioden in Sekunden an.

Aktivität zur Futteraufnahme

Aufrichtungen-Futterbereich (AF)

Als Futterbereich wird der Bereich unterhalb der Futterapparatur in einer Ausdehnung von 8 LSE in x- und y-Achsenrichtung festgelegt. Aufrichtungen in diesem Bereich werden gesondert wie unter Parameter „Aufrichtungen-gesamt“ gezählt.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tabelle 1: Messparameter der Bewegungsaktivität.

Messparameter	Beschreibung	Einheit
Weg-gesamt (WG)	insgesamt zurückgelegte Wegstrecke	(cm)
Weg-Laufstrecke (WL)	insgesamt in zusammenhängenden Strecken (= Laufstrecken) zurückgelegte Wegstrecke (maximal erlaubte Unterbrechung 1 sec)	(cm)
Länge-Laufstrecke (LL)	Durchschnittliche in Laufstrecken zurückge- legte Wegstrecke	(cm)
Geschwindigkeit-Laufstrecke (GL)	Durchschnittlich in Laufstrecken erreichte Geschwindigkeit	(cm/min)
Bewegungs-Unruhe (BU)	Insgesamt durch Bewegung in einem Um- kreis von maximal 4 LSE zurückgelegte Wegstrecke (= stationäre Bewegung)	(cm)
Aufrichtungen-gesamt (AG)	Zahl der Aufrichthandlungen (Mindestlänge einer Aufrichthandlung 2 sec)	(n/min)
Aufrichtungen-Ecke (AE)	Zahl der Aufrichthandlungen im Eckbereich (Mindestlänge einer Aufrichthandlung 2 sec)	(n/min)
Mittlere-Aufrichtungsdauer (MAD)	Durchschnittliche Dauer der Aufricht- handlungen	(sec)
Dauer-Ruheperiode (DR)	Durchschnittliche Dauer der Ruheperioden (Ruhezeit = mindestens 10 sec keine Orts- bewegung über 4 LSE hinaus)	(sec)
Aufrichtungen-Futterbereich (AF)	Zahl der Aufrichthandlungen im Futterbe- reich (Mindestlänge einer Aufrichthandlung 2 sec)	(n/min)

3.2.5 Interkostale Thorakotomie

Am achten Versuchstag (d8) unterliegen die Versuchstiere einer interkostalen Thorakotomie. Die Operation wird stets durch denselben Operateur ausgeführt.

Vorbereitung und Nachsorge

Die zu operierende Ratte wird am achten Versuchstag (d8) kurz vor dem operativen Eingriff dem Versuchskäfig entnommen, gewogen und in einen Makrolon[®]-Käfig Typ III gesetzt, der zur Einschränkung der schädlichen Auswirkungen des Pica-Verhaltens als Einstreu kurzgeschnittenes, sterilisiertes Heu enthält. In diesem Käfig wird das Versuchstier sowohl zum Operationssaal transportiert als auch nach der Operation gehalten, um für die postoperative Versorgung während der ersten Nacht zugänglich zu sein.

Anästhesie

Das Versuchstier wird mit einer voll antagonistischen intramuskulären Injektionsanästhesie, bestehend aus Midazolam (Dormicum[®] 2 mg/kg), Medetomidin (Dormitor[®] 0,15 mg/kg) und Fentanyl (Fentanyl[®] 0,005 mg/kg) in Narkose gelegt.

Nach Eintritt der Narkose wird das Versuchstier intubiert und kontrolliert beatmet (volumen-gesteuerte Beatmungspumpe, Anesthesia Workstation, Hallowell EMC, Fa. Völker GmbH, 24568 Altenkirchen).

Präemptive Analgesie

Unmittelbar nach Wirkungseintritt der Anästhesie noch vor Beginn des chirurgischen Eingriffs erhält jede Ratte im Sinne der präemptiven Analgesie einmalig eine Dosis Carprofen (Rimadyl[®] 5 mg/kg) s.c..

Operativer Eingriff

Nach Rasur und Desinfektion der linken Thoraxseite wird ein 1,5 cm langer Hautschnitt fingerbreit hinter dem kaudalen Rand der Skapula parallel zu den Rippen auf Höhe des Herzens gelegt. Anschließend werden der M. cutaneus trunci, der M. latissimus dorsi und der M. serratus ventralis thoracis in gleicher Länge durchtrennt. Die Thoraxeröffnung erfolgt durch stumpfes Präparieren durch die Mm. intercostales zwischen der dritten und vierten Rippe. Nach Einlegen eines Rippenspreizers wird der über dem linken Herzen liegende Lungenanteil nach dorsal verdrängt, das Perikard eröffnet und das Herz für eine Herzinfarktstudie (KNÖDLER in Vorbereitung) kurzzeitig herausgelagert. Anschließend wird die Lunge

wieder in ihre ursprüngliche Lage verbracht und gebläht. Dann verschließt man den Thorax mithilfe von Einzelheften. Die Adaptation der Muskulatur erfolgt durch eine fortlaufende Naht. Die Haut wird mit Einzelheften verschlossen.

Postoperative Analgesie

Die erste postoperative Dosis Buprenorphin (Temgesic[®]) wird wegen der langsamen Anflutungszeit bereits 20 min vor Antagonisierung der Narkose i.m. verabreicht (Gruppe-0,05: 0,05 mg/kg, Gruppe-0,1: 0,1 mg/kg).

Antagonisierung der Narkose

Zur Antagonisierung der Narkose werden Atipamezol (Antisedan[®] 0,75 mg/kg), Flumazenil (Anexate[®] 0,2 mg/kg) und Naloxon (Narcanti[®] 0,12 mg/kg) s.c. gegeben. Das Versuchstier wird bis zum vollständigen Erwachen auf ein Heizkissen gelagert, das seine Körpertemperatur bei $37 \pm 2^\circ\text{C}$ aufrechterhält.

3.2.6 Versuchsvorbereitung

Das ACTIFRAME[®]-Programm wird über den Timer so eingestellt, dass der Messbeginn mit dem Einsetzen der Dunkelphase (19:00 Uhr) übereinstimmt. Zwischen die einzelnen Käfige werden Pappwände gestellt um Sichtkontakt zwischen den Versuchstieren zu vermeiden. Die Futter- und Wasserbehälter werden gefüllt, gewogen und an den Versuchskäfigen angebracht. Der Versuchsraum darf außer zu den Wiegezeiten und zu den Zeiten, in denen die Applikation des Analgetikums erfolgt, nicht betreten werden.

3.2.7 Versuchsdurchführung

Am ersten Versuchstag (d1) werden zwei Ratten einer Dosisgruppe um ca. 14:00 Uhr aus dem Gruppenkäfig entnommen, gewogen und einzeln in jeweils einen der Versuchskäfige gesetzt. Die Ratten bleiben während der ersten vier Versuchstage (d1 bis d4) bis auf das tägliche Wiegen ungestört.

Das Wiegen erfolgt über den gesamten Versuchsablauf einmal täglich immer zur gleichen Zeit (14:00 Uhr). Hierzu werden die Versuchstiere samt zugehöriger Futterbehälter und Wasserflaschen der Versuchsapparatur entnommen, gewogen und ihr Futter- und Wasserverbrauch bestimmt. Eine Ausnahme bildet der achte Tag (d8), an dem der operative Eingriff erfolgt. Da sich die Versuchstiere an diesem Tag nicht kontinuierlich in der Versuchsapparatur befinden, können vergleichbare Daten zu Futter- und Wasserverbrauch nicht erhoben werden.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Am Abend des vierten Tages (d4) erfolgt mit dem Einsetzen der Dunkelphase (19:00 Uhr) die Aufzeichnung der Basisaktivität.

Am fünften Tag (d5) werden die Versuchstiere 30 bis 15 Minuten vor Beginn der abendlichen Aktivitätsmessung nacheinander einzeln ihren Käfigen entnommen und mithilfe eines Operationstuches vorsichtig fixiert. Nach einer subkutanen Injektion einer den späteren Buprenorphin-Gaben äquivalenten Menge physiologischer Kochsalzlösung (Gruppe-0,05: 0,05 ml; Gruppe-0,1: 0,10 ml) werden sie sofort wieder in die Testkäfige gesetzt und ihre nächtliche Aktivität aufgezeichnet.

Am sechsten Versuchstag (d6), wiederum 30 bis 15 Minuten vor dem Beginn der Dunkelphase, werden die Ratten nacheinander einzeln den Versuchskäfigen entnommen, mithilfe eines Operationstuches vorsichtig fixiert und mit einer ihrer Dosisgruppe entsprechenden subkutanen Injektion des Analgetikums Buprenorphin (Gruppe-0,05: 0,05 mg/kg; Gruppe-0,1: 0,10 mg/kg) versehen. Unmittelbar anschließend werden sie für die folgende Aktivitätsmessung zurück in die Testkäfige gesetzt.

Am siebten Tag (d7) werden die Tiere wie am Tag d6 behandelt, erhalten aber zusätzlich um 7:00 Uhr eine zweite Dosis Buprenorphin.

Am achten Versuchstag (d8) werden die Ratten gewogen und einzeln im Abstand von ca. einer Stunde in gesonderten, mit kurzgeschnittenem Heu eingestreuten Käfigen zum Operationssaal transportiert und operiert. Postoperativ erhalten die Versuchstiere eine ihrer Dosisgruppe entsprechende Menge Buprenorphin (Gruppe-0,05: 0,05 mg/kg i.m.; Gruppe-0,1: 0,10 mg/kg i.m.). Nach dem Erwachen aus der Narkose werden die operierten Tiere wieder in die mit kurzgeschnittenem Heu eingestreuten Transportkäfige zurückgesetzt, in denen sie zur Überwachung und operativen Nachsorge die Nacht verbringen.

Am ersten postoperativen Tag (d9) erhalten die Versuchstiere morgens um ca. 7:00 Uhr wiederum eine Dosis Buprenorphin. Nachmittags nach dem Wiegen erfolgt das Wiedereinsetzen in die nun auch mit kurzgeschnittenem Heu eingestreuten Testkäfige. Am Abend, 30 bis 15 Minuten vor Beginn der nächsten Messung, wird eine zweite Dosis Buprenorphin subkutan injiziert. Auch am zweiten postoperativen Tag (d10) werden die Ratten zweimal im Abstand von zwölf Stunden (7:00 und 18:45) den Versuchskäfigen entnommen, mit Buprenorphin behandelt und ihre nächtliche Aktivität aufgezeichnet. Am Tag darauf um 14:00 Uhr werden die Versuchstiere sowie ihre Futter- und Wasserbehälter abschließend gewogen. Daraufhin werden die Ratten in die Gruppenkäfige zurückgesetzt.

Im Anschluss an den Versuch erfolgt die Analyse der Bewegungsdaten. Zur späteren Auswertung werden die Analysedaten in Excel-Dateien gespeichert.

3.3 Rechnerische Auswertung und Dokumentation

Die rechnerische Auswertung des Datenmaterials erfolgt mit dem Statistikprogrammpaket SAS Version 6.12. Es werden jeweils der über die zehn Versuchstiere einer Dosisgruppe für jede Versuchsstunde (19h, 20h, 21h,...) errechnete Mittelwert (MW) und der über den gesamten Messzeitraum von zwölf Stunden gemittelte Wert einer Dosisgruppe (12-Std-MW) dargestellt, mit Standardabweichung (SD), Minimum (Min) und Maximum (Max). Die Standardabweichung hat jeweils die Einheit des angegebenen Parameters.

Der Vergleich der Werte für die Basisaktivität am Tag d4 zwischen den beiden Dosisgruppen mit dem Student's t-Test ergibt, dass sich die Messwerte aller Parameter mit Ausnahme des Parameters Aufrichtungen-Futterbereich (AF) zu mindestens einem Zeitpunkt signifikant ($p \leq 0,05$) unterscheiden. Aufgrund dieser Variabilität zwischen den beiden Dosisgruppen kann kein direkter Vergleich der Bewegungsdaten zwischen den beiden Dosisgruppen vorgenommen werden.

Körpergewichtsveränderung sowie Wasser- und Futteraufnahme werden mithilfe des Differenztests (t-Test für gepaarte Stichproben) aus den Gewichten vor und nach dem Versuch errechnet.

Für jede Dosisgruppe wird zur Berechnung von signifikanten Unterschieden in den Messparametern zwischen den Versuchstagen eine Varianzanalyse durchgeführt. Als Signifikanzniveau wird jeweils $p = 0,05$ vorgewählt.

Signifikante Abweichungen der Ergebnisse der Messungen an den einzelnen Versuchstagen werden jeweils in einer Tabelle zusammengefasst dargestellt und verbal beschrieben. Die Bezeichnung der Versuchsstunden erfolgt analog zur tatsächlichen Uhrzeit ihres Beginns (z.B. ist unter der Bezeichnung „19h“ somit die Versuchsstunde mit Beginn um 19:00 und Ende um 20:00 Uhr zu verstehen).

Anhang A enthält Grafiken, die den Verlauf der einzelnen Parameter über 12 Stunden abbilden. Signifikante Veränderungen des 12-Std-MW werden mit einem der jeweiligen Kurve vorangestellten „s“ gekennzeichnet. Signifikante Veränderungen der Mittelwerte einzelner Versuchsstunden werden mit einem Stern „*“ markiert.

Im Anhang B sind die an den einzelnen Versuchstagen erhobenen Messdaten nach Aktivitätsparameter und Dosisgruppe getrennt in jeweils einer Tabelle dargestellt. Die Signifikanzen sind in den Tabellen für jeden Vergleich mit einem „s“ gekennzeichnet.

3.4 Ergebnisse

3.4.1 Aktivität am Tag d4, Basisaktivitätsmessung

Gruppe-0,05: Basisaktivitätsmessung (d4)

Allgemeine lokomotorische Aktivität (Parameter WG, WL, LL, GL)

(siehe Anhang B Tabellen 9 bis 12)

Der Parameter WG zeigt einem deutlichen Rhythmus mit vier Phasen erhöhter Aktivität. Die erste Phase tritt mit dem Einsetzen der Dunkelphase um 19h auf und dauert ca. zwei Stunden an. Die zweite Aktivitätsperiode liegt in der Mitte der Dunkelphase und erreicht um 23h ihren Höhepunkt. Die dritte Periode hat ihren Höhepunkt um 3h. Eine letzte Phase erhöhter Aktivität zeigt sich in der vorletzten Stunde vor Beginn der Hellphase. Zwischen den Aktivitätsphasen liegen weniger aktive Perioden um 21h bis 22h, in der Mitte der Dunkelphase um 1h und 4h und in der letzten Stunde der Dunkelphase. Es ergibt sich ein Rhythmus mit Abständen von ein bis drei Stunden zwischen den Aktivitätsmaxima.

Die Ratten der Gruppe-0,05 laufen in der vorletzten Stunde der Dunkelphase am weitesten. Auch der als Laufstrecke zurückgelegte Weg ist hier am größten. Die kürzeste insgesamt gelaufene Wegstrecke und die kürzesten Laufstrecken werden von Gruppe-0,05 in der letzten Stunde der Dunkelphase zurückgelegt. Die durchschnittliche Länge der Laufstrecken ist dagegen in der ersten Stunde der Dunkelphase am größten und in der letzten Stunde vor Beginn der Hellphase am geringsten. Die höchste Geschwindigkeit erreichen die Tiere der Gruppe-0,05 um 3h, während sie um 22h am langsamsten laufen.

Stationäre Bewegung (Parameter BU)

(siehe Anhang B Tabelle 13)

Die stationäre Bewegungsaktivität der Gruppe-0,05 zeigt einen Rhythmus, der dem der allgemeinen lokomotorischen Aktivität entspricht.

Explorationsaktivität/Aufrichtungshandlungen (Parameter AG, AE, MAD)

(siehe Anhang B Tabellen 14 bis 16)

Die Aufrichthandlungen der Gruppe-0,05 erfolgen insgesamt und auch bezogen auf den Eckbereich vor allem in der ersten Stunde der Dunkelphase, um 3h und in der vorletzten Stunde der Dunkelphase. Am seltensten werden Aufrichthandlungen sowohl insgesamt als auch in den Ecken um 6h registriert. Die Aufrichtungen sind um 23h in der Mitte der Dunkelphase und um 4h besonders lang. In der vorletzten Stunde ist die Aufrichtdauer am geringsten.

Inaktivität (Parameter DR)

(siehe Anhang B Tabelle 17)

Am längsten ruhen die Ratten der Gruppe-0,05 um 22h, während sie um 5h am kürzesten ruhen. Die Ruheperioden zeigen einen regelmäßigen Rhythmus mit Peaks um 22h, 24h, 2h, 4h und 6h im regelmäßigen Abstand von jeweils einer Stunde.

Aktivität zur Futteraufnahme (Parameter AF)

(siehe Anhang B Tabelle 18)

Im Futterbereich richten sich die Ratten der Gruppe-0,05 am häufigsten um 3h und am seltensten um 23h in der Mitte der Dunkelphase auf. Es zeigen sich Maxima um 20/21h, 24h, 3h und 5h im Abstand von ein bis zwei Stunden.

Körpergewicht, Futteraufnahme, Wasseraufnahme

(siehe Anhang A Abbildungen 47 bis 49, Anhang B Tabelle 19)

Die Versuchstiere der Gruppe-0,05 nehmen am Tag d4 bei einer durchschnittlichen Futteraufnahme von $22,80 \pm 3,19$ g/24h und einer durchschnittlichen Wasseraufnahme von $28,80 \pm 13,33$ g/24h im Mittel $1,20 \pm 13,46$ g/24h zu.

Gruppe-0,1: Basisaktivitätsmessung (d4)

Allgemeine lokomotorische Aktivität (Parameter WG, WL, LL, GL)

(siehe Anhang B Tabellen 20 bis 23)

Der Parameter WG zeigt einen deutlichen Rhythmus mit vier Phasen erhöhter Aktivität. Die erste Phase zeigt sich mit dem Einsetzen der Dunkelphase und dauert ca. zwei Stunden an. Hier zeigt sich die höchste Aktivität. Die zweite Aktivitätsperiode liegt in der Mitte der Dunkelphase und erreicht um 23h ihren Höhepunkt. Die dritte Periode hat ihren Höhepunkt um 2h. Eine letzte Phase erhöhter Aktivität tritt in der vorletzten Stunde vor Beginn der Hellphase auf. Zwischen den Aktivitätsphasen liegen weniger aktive Perioden um 21h bis 22h, in der Mitte der Dunkelphase um 1h, um 3h und in der letzten Stunde der Dunkelperiode. Es ergibt sich ein Rhythmus mit Abständen von zwei bis drei Stunden zwischen den Aktivitätsmaxima. Die Ratten der Gruppe-0,1 legen die längste Wegstrecke in der ersten Stunde der Dunkelphase zurück. Auch der in Laufstrecken zurückgelegte Weg ist hier am größten. Die durchschnittliche Länge der Laufstrecken und die Geschwindigkeit sind in der Mitte der Dunkelphase am höchsten. Alle Parameter erreichen in der letzten Stunde vor Ende der Dunkelphase ihr Minimum.

Stationäre Bewegung (Parameter BU)

(siehe Anhang B Tabelle 24)

Die stationäre Bewegungsaktivität der Gruppe-0,1 zeigt einen Rhythmus, der dem der allgemeinen lokomotorischen Aktivität entspricht.

Explorationsaktivität/Aufrichtungshandlungen (Parameter AG, AE, MAD)

(siehe Anhang B Tabellen 25 bis 27)

Die Ratten der Gruppe-0,1 richten sich sowohl insgesamt als auch auf den Eckbereich bezogen vor allem in der ersten Stunde der Dunkelperiode, um 23h, um 2h und in der vorletzten Stunde der Dunkelphase auf. Am häufigsten erfolgen Aufrichtungen in der ersten Stunde und am seltensten in der letzten Stunde der Dunkelphase. Die kürzesten Aufrichtungen erfolgen in der zweiten Stunde der Dunkelphase, während die längsten in der letzten Stunde gemessen werden.

Inaktivität (Parameter DR)

(siehe Anhang B Tabelle 28)

Am längsten ruhen die Ratten der Gruppe-0,1 in der dritten Stunde der Dunkelphase, während sie in der vorletzten Stunde der Dunkelphase am wenigsten ruhen. Peaks treten um 21h, 2h, 4h und 6h auf im Abstand von ein bis vier Stunden auf.

Aktivität zur Futteraufnahme (Parameter AF)

(siehe Anhang B Tabelle 29)

Im Futterbereich richten sich die Ratten der Gruppe-0,1 am häufigsten um 23h, 4h und 5h auf, während sie sich dort am seltensten in der letzten Stunde der Dunkelphase aufrichten. Es zeigen sich Maxima um 20h, 23h und 4h/5h im Abstand von zwei bis vier Stunden.

Körpergewicht, Futteraufnahme, Wasseraufnahme

(siehe Anhang A Abbildungen 47 bis 49, Anhang B Tabelle 30)

Die Versuchstiere der Gruppe-0,1 nehmen am Tag d4 bei einer durchschnittlichen Futteraufnahme von $25,30 \pm 7,21$ g/24h und einer durchschnittlichen Wasseraufnahme von $28,40 \pm 4,99$ g/24h im Mittel $4,70 \pm 4,85$ g/24h zu.

3.4.2 Vergleich der Messergebnisse nach einer Kontrollinjektion (d5) mit den Messergebnissen der Basisaktivitätsmessung (d4)

Tabelle 2: Signifikante Veränderungen der Messparameter nach Gabe einer Kontrollinjektion (d5) im Vergleich zur Basisaktivität (d4).

	Gruppe 0,05		Gruppe 0,1	
	12-Stdn-MW	MW Einzelstunden	12-Stdn-MW	MW Einzelstunden
Weg-gesamt	-	-	-	-
Weg-Laufstrecke	-	-	-	-
Länge-Laufstrecke	-	-	-	-
Geschwindigkeit-Laufstrecke	-	-	-	-
Bewegungs-Unruhe	-	↑ 6h	-	-
Aufrichtungen-gesamt	-	-	-	-
Aufrichtungen-Ecke	-	↑ 6h	-	↓ 19h
Mittlere-Aufrichtungsdauer	-	↑ 4h	-	↓ 1h
Dauer-Ruheperiode	-	-	-	↑ 3h
Aufrichtungen-Futterbereich	-	-	-	-
Körpergewichtsveränderung	-	-	-	-
Futtermaufnahme	-	-	-	-
Wasseraufnahme	-	-	-	-

↑ = Wert signifikant erhöht, ↓ = Wert signifikant erniedrigt

Gruppe-0,05: Aktivität nach einer Kontrollinjektion (d5)

Allgemeine lokomotorische Aktivität (Parameter WG, WL, LL, GL)

(siehe Anhang A Abbildungen 7 bis 10, Anhang B Tabellen 9 bis 12)

Die Messwerte für die Parameter der allgemeinen lokomotorischen Aktivität weichen nach einer Kontrollinjektion zu keinem Zeitpunkt signifikant von denen der Basisaktivität (d4) ab.

Die Werte für den Parameter Weg-gesamt zeigen nun fünf Maxima um 19h, 21h, 23h, 2h und 5h im Abstand von ein bis zwei Stunden.

Stationäre Bewegung (Parameter BU)

(siehe Anhang A Abbildung 11, Anhang B Tabelle 13)

In der letzten Stunde der Dunkelphase zeigen die Ratten der Gruppe-0,05 eine gegenüber der Basisaktivität (d4) signifikant erhöhte Bewegungs-Unruhe.

Explorationsaktivität/Aufrichtungshandlungen (Parameter AG, AE, MAD)

(siehe Anhang A Abbildungen 12 bis 14, Anhang B Tabellen 14 bis 16)

In der letzten Stunde der Dunkelperiode richten sich die Ratten der Gruppe-0,05 signifikant häufiger im Eckbereich auf. Die Aufrichtungen dauern um 4h signifikant länger als während der Basisaktivitätsmessung (d4).

Inaktivität (Parameter DR)

(siehe Anhang A Abbildung 15, Anhang B Tabelle 17)

Der Parameter Dauer-Ruheperiode zeigt zu keinem Zeitpunkt signifikante Veränderungen gegenüber der Basisaktivität (d4). Die registrierten Maxima treten zu denselben Zeitpunkten 21h, 24h, 4h und 6h auf wie auch während der Basisaktivitätsmessung. Nur der relativ kleine Peak um 2h zeigt sich nun nicht mehr.

Aktivität zur Futteraufnahme (Parameter AF)

(siehe Anhang A Abbildung 16, Anhang B Tabelle 18)

Es zeigt sich gegenüber der Basisaktivität (d4) eine Verschiebung des Rhythmus der Aufrichtungen im Futterbereich. Maxima treten nun jeweils eine Stunde früher auf, um 19h/20h, 23h, 1h/2h und 6h im Abstand von ein bis drei Stunden.

Körpergewichtsveränderung, Futteraufnahme, Wasseraufnahme

(siehe Anhang A Abbildungen 47 bis 49, Anhang B Tabelle 19)

Körpergewichtsveränderung, Futteraufnahme und Wasseraufnahme der Gruppe-0,05 zeigen keine signifikanten Abweichungen gegenüber Tag d4.

Gruppe-0,1: Aktivität nach einer Kontrollinjektion (d5)

Allgemeine lokomotorische Aktivität (Parameter WG, WL, LL, GL)

(siehe Anhang A Abbildungen 17 bis 20, Anhang B Tabellen 20 bis 23)

Die Messwerte für die Parameter der allgemeinen lokomotorischen Aktivität weichen nach einer Kontrollinjektion zu keinem Zeitpunkt signifikant von denen der Basisaktivität (d4) ab. Bezogen auf den Parameter Weg-gesamt zeigt sich ein veränderter Rhythmus. Maxima treten um 20h, 24h und 5h im Abstand von drei bis vier Stunden auf.

Stationäre Bewegung (Parameter BU)

(siehe Anhang A Abbildung 21, Anhang B Tabelle 24)

Der Parameter Bewegungs-Unruhe zeigt zu keinem Zeitpunkt signifikante Veränderungen.

Explorationsaktivität/Aufrichtungshandlungen (Parameter AG, AE, MAD)

(siehe Anhang A Abbildungen 22 bis 24, Anhang B Tabellen 25 bis 27)

Die Ratten der Gruppe-0,1 richten sich in der ersten Stunde der Dunkelphase signifikant seltener auf als während der Basisaktivitätsmessung (d4). Um 1h richten sich die Ratten signifikant kürzer auf.

Inaktivität (Parameter DR)

(siehe Anhang A Abbildung 25, Anhang B Tabelle 28)

Um 3h ruhen die Ratten der Gruppe-0,1 signifikant länger als während der Basisaktivitätsmessung (d4). Es treten vier Peaks um 21h, 1h, 3h, 6h im Abstand von ein bis drei Stunden auf.

Aktivität zur Futteraufnahme (Parameter AF)

(siehe Anhang A Abbildung 26, Anhang B Tabelle 29)

Gegenüber der Basisaktivität (d4) tritt ein zusätzlicher Peak in der Mitte der Dunkelphase auf, sodass sich nun für die Aufrichtungen im Futterbereich vier Maxima um 20h, 23h, 1h/2h, 5h im Abstand von ein bis zwei Stunden ergeben.

Körpergewichtsveränderung, Futteraufnahme, Wasseraufnahme

(siehe Anhang A Abbildungen 47 bis 49, Anhang B Tabelle 30)

Körpergewichtsveränderung, Futteraufnahme und Wasseraufnahme der Gruppe-0,1 zeigen keine signifikanten Abweichungen gegenüber Tag d4.

3.4.3 Vergleich der Messergebnisse nach einer Einzeldosis Buprenorphin (d6) mit den Messergebnissen nach einer Kontrollinjektion (d5)

Tabelle 3: Signifikante Veränderungen der Messparameter nach Gabe einer Einzeldosis Buprenorphin (d6) im Vergleich zum Tag der Kontrollinjektion (d5).

	Gruppe 0,05		Gruppe 0,1	
	12-Stdn-MW	MW Einzelstunden	12-Stdn-MW	MW Einzelstunden
Weg-gesamt	↑	↑ 22h, 24h, 1h, 2h	↑	↑ 1h, 2h, 3h, 4h, 5h, 6h
Weg-Laufstrecke	↑	↑ 24h, 1h, 2h	↑	↑ 1h, 2h, 3h, 5h
Länge-Laufstrecke	↑	↑ 2h	↑	↑ 1h, 5h
Geschwindigkeit-Laufstrecke	↑	↑ 24h, 1h, 4h	↑	↑ 1h
Bewegungs-Unruhe	↑	↑ 22h, 24h	-	↓ 19h, 20h, 21h ↑ 24h, 1h, 2h, 3h, 6h
Aufrichtungen-gesamt	↑	↑ 22h, 23h, 24h, 1h, 2h	-	↓ 19h, 20h ↑ 1h, 2h, 6h
Aufrichtungen-Ecke	-	↑ 22h, 24h	-	↓ 19h, 20h ↑ 1
Mittlere-Aufrichtungsdauer	-	↓ 4h	-	↑ 19h, 20h ↓ 3h
Dauer-Ruheperiode	-	-	-	↑ 19h, 20h ↓ 1h, 3h
Aufrichtungen-Futterbereich	-	↓ 6h	↓	-
Körpergewichtsveränderung	-	-	-	-
Futteraufnahme	-	-	-	↓
Wasseraufnahme	-	-	-	↑

↑ = Wert signifikant erhöht, ↓ = Wert signifikant erniedrigt

Gruppe-0,05: Aktivität nach einer Einzeldosis Buprenorphin (d6)

Allgemeine lokomotorische Aktivität (Parameter WG, WL, LL, GL)

(siehe Anhang A Abbildungen 7 bis 10, Anhang B Tabellen 9 bis 12)

Alle vier Parameter der allgemeinen lokomotorischen Aktivität zeigen gegenüber der Kontrollmessung (d5) eine signifikante Erhöhung des 12-Stdn-Mittelwertes. Dies zeigt sich vor allem in der Mitte der Dunkelphase zwischen 22h und 4h. Hier sind die Mittelwerte aller vier Parameter zwischen einer und vier Stunden signifikant erhöht. Der Parameter WG weist einen ähnlichen Rhythmus wie am Vortag auf. Die Peaks zu Beginn und kurz vor dem Ende der Dunkelperiode um 19h und 5h bleiben erhalten. Dazwischen treten zwei um eine Stunde

verzögerte Peaks um 22h und 24h auf. Der 2h Peak aus der Kontrollmessung wird nicht mehr registriert.

Stationäre Bewegung (Parameter BU)

(siehe Anhang A Abbildung 11, Anhang B Tabelle 13)

Der 12-Std-Mittelwert des Parameters Bewegungs-Unruhe ist bei den Tieren der Gruppe-0,05 nach der Gabe einer Einzeldosis Buprenorphin im Vergleich zur Kontrollmessung (d5) signifikant erhöht. Dies zeigt sich vor allem in der Mitte der Dunkelphase mit signifikant höheren Werten in den Stunden 22h und 24h.

Explorationsaktivität/Aufrichtungshandlungen (Parameter AG, AE, MAD)

(siehe Anhang A Abbildungen 12 bis 14, Anhang B Tabellen 14 bis 16)

Die Ratten der Gruppe-0,05 richten sich unter Einfluss einer Einzeldosis Buprenorphin durchschnittlich signifikant häufiger auf als nach einer Kontrollinjektion (d5). Von 22h bis 2h ist die Aufrichtungszahl über fünf Stunden kontinuierlich signifikant erhöht. Auch Aufrichtungen im Eckbereich treten in der Mitte der Dunkelphase um 22h und 24h signifikant häufiger auf als am Vortag. Die Aufrichtungsdauer ist um 4h signifikant kürzer als während der Kontrollmessung.

Inaktivität (Parameter DR)

(siehe Anhang A Abbildung 15, Anhang B Tabelle 17)

Es zeigen sich zu keinem Zeitpunkt signifikante Veränderungen der Ruhedauer. Es treten nur noch drei Maxima um 19h, 3h und 6h im Abstand von zwei bis sieben Stunden auf.

Aktivität zur Futteraufnahme (Parameter AF)

(siehe Anhang A Abbildung 16, Anhang B Tabelle 18)

Die Tiere der Gruppe-0,05 richten sich in der letzten Stunde der Dunkelphase nach einer Einzeldosis Buprenorphin signifikant seltener im Futterbereich auf als während der Kontrollmessung (d5). Es zeigt sich ein Rhythmus mit Maxima um 20h, 22h, 24h, 3h und 5h im Abstand von ein bis zwei Stunden.

Körpergewichtsveränderung, Futteraufnahme, Wasseraufnahme

(siehe Anhang A Abbildungen 47 bis 49, Anhang B Tabelle 19)

Die Körpergewichtsveränderung, Futteraufnahme und Wasseraufnahme der Gruppe-0,05 wird durch eine Einzeldosis Buprenorphin nicht signifikant beeinflusst.

Gruppe-0,1: Aktivität nach einer Einzeldosis Buprenorphin (d6)

Allgemeine lokomotorische Aktivität (Parameter WG, WL, LL, GL)

(siehe Anhang A Abbildungen 17 bis 20, Anhang B Tabellen 20 bis 23)

Alle vier Parameter der allgemeinen lokomotorischen Aktivität zeigen gegenüber der Kontrollmessung (d5) eine signifikante Erhöhung des 12-Std-Mittelwertes. Dies zeigt sich vor allem ab der zweiten Hälfte der Dunkelperiode zwischen 1h und 6h. Hier sind die Mittelwerte aller vier Parameter zwischen einer und sechs Stunden signifikant erhöht. Die Maxima für den Parameter Weg-gesamt fallen wesentlich niedriger aus und treten nun um 19h, 1h und 6h im Abstand von vier bis fünf Stunden auf.

Stationäre Bewegung (Parameter BU)

(siehe Anhang A Abbildung 21, Anhang B Tabelle 24)

Die Gabe einer Einzeldosis Buprenorphin führt bei der Gruppe-0,1 in den ersten beiden Stunden zunächst zu einer signifikanten Verringerung der Bewegungs-Unruhe im Vergleich zur Kontrollmessung (d5). Ab der Mitte der Dunkelphase tritt hingegen über vier Stunden von 24h bis 3h und um 6h eine signifikante Erhöhung der stationären Bewegungsaktivität auf.

Explorationsaktivität/Aufrichtungshandlungen (Parameter AG, AE, MAD)

(siehe Anhang A Abbildungen 22 bis 24, Anhang B Tabellen 25 bis 27)

In den ersten beiden Stunden der Dunkelphase richten sich die Tiere der Gruppe-0,1 insgesamt und auch im Eckbereich signifikant seltener auf als während der Kontrollmessung (d5). Im Gegensatz dazu ist die Aufrichtungsdauer in den ersten beiden Stunden der Dunkelphase signifikant erhöht. Ab der Mitte der Dunkelphase erhöht sich die Zahl der Aufrichtungen über zwei Stunden signifikant. Eine signifikante Erhöhung der Aufrichtungszahl zeigt sich auch in der letzten Stunde der Dunkelperiode. Die Aufrichtungen im Eckbereich treten um 1h signifikant häufiger auf als während der Kontrollmessung (d5). Die Aufrichtungsdauer ist hingegen um 3h signifikant erniedrigt.

Inaktivität (Parameter DR)

(siehe Anhang A Abbildung 25, Anhang B Tabelle 28)

In den ersten beiden Stunden nach Messbeginn ruhen die Tiere aus Gruppe-0,1 signifikant länger als während der Kontrollmessung (d5). In der Mitte der Dunkelphase um 1h und 3h ist die Ruhedauer dann signifikant erniedrigt. Maximalwerte werden nun um 19h, 4h und 6h im Abstand von einer bis hin zu acht Stunden erreicht.

Aktivität zur Futteraufnahme (Parameter AF)

(siehe Anhang A Abbildung 26, Anhang B Tabelle 29)

Die Ratten der Gruppe-0,1 richten sich unter dem Einfluss von Buprenorphin insgesamt signifikant seltener im Futterbereich auf als während der Kontrollmessung (d5). Maxima treten um 23h, 2h und 5h im Abstand von zwei Stunden auf.

Körpergewichtsveränderung, Futteraufnahme, Wasseraufnahme

(siehe Anhang A Abbildungen 47 bis 49, Anhang B Tabelle 30)

Unter Einfluss einer Einzeldosis Buprenorphin nehmen die Ratten der Gruppe-0,1 signifikant weniger Futter, aber signifikant mehr Wasser auf als am Tag der Kontrollmessung (d5).

3.4.4 Vergleich der Messergebnisse nach mehrfacher Dosierung von Buprenorphin (d7) mit den Messergebnissen nach einer Kontrollinjektion (d5) bzw. nach einer Einzeldosis Buprenorphin (d6)

Tabelle 4: Signifikante Veränderungen der Messparameter nach Gabe mehrfacher Dosierungen von Buprenorphin (d7) im Vergleich zum Tag der Kontrollinjektion (d5).

	Gruppe 0,05		Gruppe 0,1	
	12-Stdn-MW	MW Einzelstunden	12-Stdn-MW	MW Einzelstunden
Weg-gesamt	↑	-	↑	↑ 21h, 22h, 23h, 2h, 3h, 4h
Weg-Laufstrecke	↑	-	↑	↑ 21h, 22h, 2h, 3h, 4h
Länge-Laufstrecke	↑	↑ 2h	↑	↑ 22h, 1h, 2h, 3h, 4h
Geschwindigkeit-Laufstrecke	↑	-	↑	↑ 22h, 23h, 1h, 2h, 3h
Bewegungs-Unruhe	-	↓ 6h	-	-
Aufrichtungen-gesamt	-	-	-	-
Aufrichtungen-Ecke	-	↓ 6h	-	-
Mittlere-Aufrichtungsdauer	-	↓ 4h	↓	↓ 3h, 4h
Dauer-Ruheperiode	-	↑ 6h	↓	↓ 1h, 3h
Aufrichtungen-Futterbereich	-	↑ 20h, 22h	-	-
Körpergewichtsveränderung				
	-	-	-	-
Futteraufnahme				
	-	-	-	-
Wasseraufnahme				
	-	-	-	-

↑ = Wert signifikant erhöht, ↓ = Wert signifikant erniedrigt

Tabelle 5: Signifikante Veränderungen der Messparameter nach Gabe mehrfacher Dosierungen von Buprenorphin (d7) im Vergleich zur Aktivität nach einer Einzeldosis (d6).

	Gruppe 0,05		Gruppe 0,1	
	12-Stdn-MW	MW Einzelstunden	12-Stdn-MW	MW Einzelstunden
Weg-gesamt	↓	↓ 24h, 1h, 2h	↑	↑ 21h, 22h
Weg-Laufstrecke	-	↓ 24h, 1h, 2h	↑	↑ 21h, 22h
Länge-Laufstrecke	-	-	↑	↑ 20h, 21h, 22h, 2h, 3h
Geschwindigkeit-Laufstrecke	-	-	↑	↑ 20h, 22h, 23h, 2h, 3h
Bewegungs-Unruhe	↓	↓ 24h, 1h, 2h, 3h	-	↑ 19h, 20h, 21h ↓ 2h, 3h, 6h
Aufrichtungen-gesamt	↓	↓ 21h, 22h, 23h, 24h, 1h, 2h, 3h	-	↑ 19h, 20h, 21h ↓ 1h, 2h
Aufrichtungen-Ecke	-	↓ 24h	-	↑ 19h, 20h
Mittlere-Aufrichtungsdauer	↑	-	-	↓ 19h, 20h ↑ 1h
Dauer-Ruheperiode	-	-	-	↓ 19h, 20h
Aufrichtungen-Futterbereich	-	↑ 19h	-	↑ 19h
Körpergewichtsveränderung		-		↓
Futtermaufnahme		↑		-
Wasseraufnahme		↑		-

↑ = Wert signifikant erhöht, ↓ = Wert signifikant erniedrigt

Gruppe-0,05: Aktivität nach mehrfacher Dosierung von Buprenorphin im Abstand von zwölf Stunden (d7)

Allgemeine lokomotorische Aktivität (Parameter WG, WL, LL, GL)

(siehe Anhang A Abbildungen 7 bis 10, Anhang B Tabellen 9 bis 12)

Alle vier Parameter der allgemeinen lokomotorischen Aktivität zeigen nach mehrfacher Dosierung von Buprenorphin gegenüber der Kontrollmessung (d5) eine signifikante Erhöhung des 12-Stdn-Mittelwertes. Für den Parameter Länge-Laufstrecke wird dies vor allem um 2h deutlich. Der Parameter Weg-gesamt weist nur zwei Peaks um 19h und 2h im Abstand von neuen Stunden auf.

Im Vergleich zur Messung nach einer Einzeldosis Buprenorphin (d6) zeigt sich insgesamt eine Verringerung der zurückgelegten Wegstrecke. In der Mitte der Dunkelphase legen die Ratten der Gruppe-0,05 insgesamt und auch auf die Laufstrecken bezogen über drei Stunden hinweg signifikant weniger Weg zurück.

Stationäre Bewegung (Parameter BU)

(siehe Anhang A Abbildung 11, Anhang B Tabelle 13)

Verglichen mit der Kontrollmessung (d5) ist die Bewegungs-Unruhe in der letzten Stunde der Dunkelperiode signifikant verringert. Im Vergleich mit der Messung nach einer Einzeldosis Buprenorphin (d6) zeigen die Ratten der Gruppe-0.05 durchschnittlich signifikant weniger Bewegungs-Unruhe. Dies wird vor allem ab der Mitte der Dunkelphase zwischen 24h und 3h deutlich.

Explorationsaktivität/Aufrichtungshandlungen (Parameter AG, AE, MAD)

(siehe Anhang A Abbildungen 12 bis 14, Anhang B Tabellen 14 bis 16)

Im Vergleich zur Kontrollmessung (d5) richten sich die Ratten der Gruppe-0,05 unter Einfluss mehrfacher Dosierungen von Buprenorphin im Eckbereich in der letzten Stunde der Dunkelphase signifikant seltener auf. Um 4h ist die Aufrichtungsdauer signifikant verkürzt.

Verglichen mit der Messung nach einer Einzeldosis Buprenorphin (d6) richten sich die Tiere insgesamt signifikant seltener auf. Die Mittelwerte für die Einzelstunden sind von 21h bis 3h kontinuierlich signifikant erniedrigt. Im Eckbereich ist die Aufrichtungszahl nur um 24h signifikant verringert. Die Aufrichtungsdauer liegt dagegen insgesamt signifikant höher.

Inaktivität (Parameter DR)

(siehe Anhang A Abbildung 15, Anhang B Tabelle 17)

Im Vergleich zur Kontrollmessung (d5) ruhen die Ratten in der letzten Stunde der Dunkelphase nach mehrfacher Dosierung von Buprenorphin signifikant länger. Maxima zeigen sich um 20h, 24h, 3h und 6h im Abstand von zwei bis drei Stunden. Gegenüber der Aktivität nach einer Einzeldosis (d6) zeigt sich keine signifikante Veränderung.

Aktivität zur Futteraufnahme (Parameter AF)

(siehe Anhang A Abbildung 16, Anhang B Tabelle 18)

Die Gruppe-0,05 richtet sich im Vergleich zur Kontrollmessung (d5) um 20h und 22h und im Vergleich zur Aktivität nach einer Einzeldosis (d6) um 19h signifikant häufiger im Futterbereich auf. Es zeigt sich ein Rhythmus mit Maxima um 20h, 22h und 5h im Abstand von einer bis zu sechs Stunden.

Körpergewichtsveränderung, Futteraufnahme, Wasseraufnahme

(siehe Anhang A Abbildungen 47 bis 49, Anhang B Tabelle 19)

Die Futteraufnahme und die Wasseraufnahme ist im Vergleich zum Tag d6 signifikant erhöht.

Gruppe-0,1: Aktivität nach mehrfacher Dosierung von Buprenorphin im Abstand von zwölf Stunden (d7)

Allgemeine lokomotorische Aktivität (Parameter WG, WL, LL, GL)

(siehe Anhang A Abbildungen 17 bis 20, Anhang B Tabellen 20 bis 23)

Alle vier Parameter der allgemeinen lokomotorischen Aktivität zeigen gegenüber der Kontrollmessung (d5) eine signifikante Erhöhung des 12-Stdn-Mittelwertes. Dies zeigt sich vor allem ab der dritten Stunde der Dunkelperiode zwischen 21h und 4h (siehe Tabelle).

Auch im Vergleich zur Messung nach einer Einzeldosis Buprenorphin (d6) zeigen die 12-Stdn-Mittelwerte der Parameter der allgemeinen lokomotorischen Aktivität eine signifikante Erhöhung. Deutlich wird diese vor allem in der Zeit von 20h bis 3h. Maxima des Parameters Weg-gesamt werden um 20h, 22h, 2h und 4h im Abstand von vier bis fünf Stunden gemessen.

Stationäre Bewegung (Parameter BU)

(siehe Anhang A Abbildung 21, Anhang B Tabelle 24)

Im Vergleich zur Kontrollmessung (d5) zeigt sich keine signifikante Veränderung der Bewegungs-Unruhe. Verglichen mit der Aktivität nach einer Einzeldosis (d6) erhöht sich die Bewegungs-Unruhe in den ersten drei Stunden der Dunkelperiode signifikant, während sie in den Stunden 2h, 3h und 6h dagegen signifikant geringer ist.

Explorationsaktivität/Aufrichtungshandlungen (Parameter AG, AE, MAD)

(siehe Anhang A Abbildungen 22 bis 24, Anhang B Tabellen 25 bis 27)

Gegenüber der Kontrollmessung (d5) ergeben sich keine signifikanten Veränderungen der Gesamtzahl der Aufrichtungen und der Aufrichtungen im Eckbereich. Die Tiere der Gruppe-0,1 richten sich aber in den Stunden 3h und 4h signifikant kürzer auf.

Verglichen mit der Aktivität nach einer Einzeldosis Buprenorphin (d6) erhöht sich die Zahl der Aufrichtungen in den ersten drei Stunden signifikant. Auch die Aufrichtungen im Eckbereich sind in den ersten zwei Stunden der Dunkelphase signifikant erhöht. Um 1h und 2h liegt die Zahl der Aufrichtungen hingegen signifikant niedriger als am Tag d6. Die Aufrichtungsdauer ist in den ersten beiden Stunden gegenüber der Messung nach einer Einzeldosis (d6) signifikant verringert. Um 1h wird dagegen eine signifikante Erhöhung registriert.

Inaktivität (Parameter DR)

(siehe Anhang A Abbildung 25, Anhang B Tabelle 28)

Gegenüber der Kontrollmessung (d5) ruhen die Ratten der Gruppe-0,1 signifikant weniger.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Dies wird vor allem um 1h und um 3h deutlich. Im Vergleich zur Messung nach einer Einzeldosis (d6) ruhen die Tiere in den ersten beiden Stunden der Dunkelperiode signifikant weniger. Peaks werden um 20h, 22h, 1h, 3h und 6h im Abstand von ein bis zwei Stunden registriert.

Aktivität zur Futteraufnahme (Parameter AF)

(siehe Anhang A Abbildung 26, Anhang B Tabelle 29)

Im Vergleich zur Kontrollmessung (d5) zeigen sich keine signifikanten Veränderungen.

Gegenüber der Messung nach einer Einzeldosis (d6) richten sich die Ratten der Gruppe-0,1 in der ersten Stunde der Dunkelphase signifikant häufiger im Futterbereich auf. Es zeigt sich ein Rhythmus mit Maxima um 19h, 24h, 2h/3h und 5h im Abstand von zwei Stunden.

Körpergewichtsveränderung, Futteraufnahme, Wasseraufnahme

(siehe Anhang A Abbildungen 47 bis 49, Anhang B Tabelle 30)

Die Ratten der Gruppe-0,1 nehmen im Vergleich zum Tag d6 signifikant an Gewicht zu.

3.4.5 Vergleich der Messergebnisse des ersten postoperativen Tages (d9) mit den Messergebnissen nach mehrfacher Dosierung von Buprenorphin (d7)

Tabelle 6: Signifikante Veränderungen der Messparameter am ersten postoperativen Tag (d9) im Vergleich zur präoperativen Aktivität nach Gabe mehrfacher Dosierungen von Buprenorphin (d7).

	Gruppe-0,05		Gruppe-0,1	
	12-Std-MW	MW Einzelstunden	12-Std-MW	MW Einzelstunden
Weg-gesamt	-	-	↑	↑ 19h ↓ 2h
Weg-Laufstrecke	-	-	↑	↑ 19h ↓ 22h, 2h
Länge-Laufstrecke	-	-	↑	↑ 19h, 6h ↓ 2h, 3h
Geschwindigkeit-Laufstrecke	-	-	-	↑ 19h ↓ 2h, 3h
Bewegungs-Unruhe	-	-	-	↑ 20h ↓ 2h
Aufrichtungen-gesamt	-	-	↑	↑ 19h, 20h, 22h
Aufrichtungen-Ecke	↑	↑ 4h	↑	↑ 20h, 22h, 4h
Mittlere-Aufrichtungsdauer	-	-	-	-
Dauer-Ruheperiode	-	-	-	-
Aufrichtungen-Futterbereich	-	↓ 19h ↑ 23h, 24h, 4h	↑	↑ 20h, 21h, 22h, 23h, 1h, 3h, 4h
Körpergewichtsveränderung		↓		-
Futteraufnahme		↓		↓
Wasseraufnahme		↓		↓

↑ = Wert signifikant erhöht, ↓ = Wert signifikant erniedrigt

Gruppe-0,05: Aktivität am ersten postoperativen Tag (d9)

Allgemeine lokomotorische Aktivität (Parameter WG, WL, LL, GL)

(siehe Anhang A Abbildungen 27 bis 30, Anhang B Tabellen 9 bis 12)

Am ersten Tag post operationem zeigt sich gegenüber der präoperativen Messung am Tag d7 keine signifikante Veränderung der Parameter der allgemeinen lokomotorischen Aktivität.

Der Parameter Weg-gesamt zeigt Peaks um 19h, 22h, 2h und 5h im Abstand von zwei bis drei Stunden.

Stationäre Bewegung (Parameter BU)

(siehe Anhang A Abbildung 31, Anhang B Tabelle 13)

Im Vergleich zur präoperativen Messung am Tag d7 erfährt die stationäre Bewegung keine signifikanten Veränderungen.

Explorationsaktivität/Aufrichtungshandlungen (Parameter AG, AE, MAD)

(siehe Anhang A Abbildungen 32 bis 34, Anhang B Tabellen 14 bis 16)

Die Tiere der Gruppe-0,05 richten sich insgesamt und vor allem um 4h signifikant häufiger im Eckbereich auf als vor dem operativen Eingriff am Tag d7.

Inaktivität (Parameter DR)

(siehe Anhang A Abbildung 35, Anhang B Tabelle 17)

Die Ruhedauer verändert sich nicht signifikant gegenüber Tag d7 vor dem operativen Eingriff. Maxima zeigen sich um 19h, 22h, 3h und 6h im Abstand von zwei bis vier Stunden.

Aktivität zur Futteraufnahme (Parameter AF)

(siehe Anhang A Abbildung 36, Anhang B Tabelle 18)

Die Gruppe-0,05 richtet sich in der ersten Stunde signifikant seltener und um 23h, 24h und 4h signifikant häufiger im Futterbereich auf als am Tag d7 vor dem operativen Eingriff. Es treten um 20h, 23h, 2h und 4h Maxima im Abstand von ein bis zwei Stunden auf.

Körpergewichtsveränderung, Futteraufnahme, Wasseraufnahme

(siehe Anhang A Abbildungen 47 bis 49, Anhang B Tabelle 19)

Die Ratten der Gruppe-0,05 verlieren im Vergleich zu Tag d7 vor dem operativen Eingriff signifikant mehr Gewicht. Auch die Futter- und Wasseraufnahme sind am ersten postoperativen Tag gegenüber Tag d7 signifikant verringert.

Gruppe-0,1: Aktivität am ersten postoperativen Tag (d9)

Allgemeine lokomotorische Aktivität (Parameter WG, WL, LL, GL)

(siehe Anhang A Abbildungen 37 bis 40, Anhang B Tabellen 20 bis 23)

Bis auf den Parameter Geschwindigkeit-Laufstrecke zeigt sich im Vergleich zu Tag d7 eine signifikante Erhöhung des 12-Std-Mittelwertes für alle Parameter der allgemeinen lokomotorischen Aktivität. In der ersten Stunde der Dunkelperiode liegen die Mittelwerte aller vier Parameter signifikant über den präoperativ am Tag d7 gemessenen. Die durchschnittliche Länge der Laufstrecken ist zudem in der letzten Stunde der Dunkelphase signifikant erhöht.

Ab 2h sind alle vier Parameter dagegen für ein (WG, WL) bis zwei (LL, GL) Stunden signifikant verringert. Der Parameter Weg-Laufstrecke zeigt bereits um 22h eine signifikante Verringerung gegenüber der präoperativen Messung am Tag d7. Der Parameter Weg-gesamt weist Peaks um 19h, 24h und 4h im Abstand von drei bis vier Stunden auf.

Stationäre Bewegung (Parameter BU)

(siehe Anhang A Abbildung 41, Anhang B Tabelle 24)

Die Ratten der Gruppe-0,1 zeigen in der zweiten Stunde der Dunkelphase signifikant mehr und um 2h signifikant weniger stationäre Bewegung als am Tag d7 vor dem operativen Eingriff.

Explorationsaktivität/Aufrichtungshandlungen (Parameter AG, AE, MAD)

(siehe Anhang A Abbildungen 42 bis 44, Anhang B Tabellen 25 bis 27)

Die Ratten der Gruppe-0,1 richten sich sowohl insgesamt als auch im Eckbereich signifikant häufiger auf als am Tag d7 vor der Operation. Diese Erhöhung wird vor allem in den ersten drei Stunden der Messung deutlich. Auch um 4h erfolgen signifikant mehr Aufrichtungen im Eckbereich als am Tag d7.

Inaktivität (Parameter DR)

(siehe Anhang A Abbildung 45, Anhang B Tabelle 28)

Die Dauer der Ruheperioden verändert sich am ersten postoperativen Tag nicht signifikant gegenüber Tag d7 vor dem operativen Eingriff. Peaks treten um 24h, 3h und 6h im Abstand von zwei Stunden auf.

Aktivität zur Futteraufnahme (Parameter AF)

(siehe Anhang A Abbildung 46, Anhang B Tabelle 29)

Die Ratten der Gruppe-0,1 richten sich im Futterbereich nun signifikant häufiger auf als vor der Operation am Tag d7. Dies zeigt sich vor allem von 20h bis 23h und um 1h, 3h und 4h. Peaks treten um 20h, 22h/23h und um 4h im Abstand von ein bis vier Stunden auf.

Körpergewichtsveränderung, Futteraufnahme, Wasseraufnahme

(siehe Anhang A Abbildungen 47 bis 49, Anhang B Tabelle 30)

Die Futter- und Wasseraufnahme der Gruppe-0,1 sind am ersten postoperativen Tag gegenüber Tag d7 vor dem operativen Eingriff signifikant verringert.

3.4.6 Vergleich der Messergebnisse des zweiten postoperativen Tages (d10) mit den Messergebnissen nach mehrfacher Dosierung von Buprenorphin (d7) bzw. den Messergebnissen des ersten postoperativen Tages (d9)

Tabelle 7: Signifikante Veränderungen der Messparameter am zweiten postoperativen Tag (d10) im Vergleich zur präoperativen Aktivität nach Gabe mehrfacher Dosierungen von Buprenorphin (d7).

	Gruppe-0,05		Gruppe-0,1	
	12-Std-MW	MW Einzelstunden	12-Std-MW	MW Einzelstunden
Weg-gesamt	-	-	↓	↓ 21h, 22h, 2h, 3h
Weg-Laufstrecke	-	-	↓	↓ 2h
Länge-Laufstrecke	-	↓ 2h	↓	↓ 3h
Geschwindigkeit-Laufstrecke	-	-	-	↓ 2h, 3h
Bewegungs-Unruhe	↓	↓ 5h	↓	↓ 22h, 24h, 2h, 5h, 6h
Aufrichtungen-gesamt	-	-	-	-
Aufrichtungen-Ecke	-	↑ 3h	-	-
Mittlere-Aufrichtungsdauer	-	-	-	↑ 22h, 6h
Dauer-Ruheperiode	-	↑ 1h	-	↑ 24h, 5h
Aufrichtungen-Futterbereich	↓	↓ 20h	-	-
Körpergewichtsveränderung				
		-		-
Futteraufnahme		↓		-
Wasseraufnahme		↓		-

↑ = Wert signifikant erhöht, ↓ = Wert signifikant erniedrigt

Tabelle 8: Signifikante Veränderungen der Messparameter am zweiten postoperativen Tag (d10) im Vergleich zur Aktivität am ersten postoperativen Tag (d9).

	Gruppe-0,05		Gruppe-0,1	
	12-Stdn-MW	MW Einzelstunden	12-Stdn-MW	MW Einzelstunden
Weg-gesamt	-	↑ 3h	↓	↓ 19h, 20h, 21h, 22h, 4h
Weg-Laufstrecke	-	↑ 3h	↓	↓ 19h, 20h, 22h, 4h
Länge-Laufstrecke	-	↓ 24h	↓	↓ 19h, 4h, 6h
Geschwindigkeit-Laufstrecke	↓	↓ 23h	-	↓ 19h
Bewegungs-Unruhe	-	-	↓	↓ 22h
Aufrichtungen-gesamt	-	-	↓	↓ 21h, 22h
Aufrichtungen-Ecke	-	-	↓	↓ 20h, 22h
Mittlere-Aufrichtungsdauer	-	-	-	↑ 22h, 6h
Dauer-Ruheperiode	-	-	↑	↑ 5h
Aufrichtungen-Futterbereich	↓	↓ 23h, 2h	↓	↓ 19h, 20h, 21h, 23h, 3h
Körpergewichtsveränderung	-	-	-	-
Futteraufnahme	-	-	-	↑
Wasseraufnahme	-	-	-	-

↑ = Wert signifikant erhöht, ↓ = Wert signifikant erniedrigt

Gruppe-0,05: Aktivität am zweiten postoperativen Tag (d10)

Allgemeine lokomotorische Aktivität (Parameter WG, WL, LL, GL)

(siehe Anhang A Abbildungen 27 bis 30, Anhang B Tabellen 9 bis 12)

Am zweiten postoperativen Tag ist die Länge der Laufstrecken gegenüber dem Tag d7 vor dem operativen Eingriff um 2h signifikant verkürzt. Der Parameter Weg-gesamt zeigt Peaks 19h, 3h und 5h im Abstand von einer bis zu sieben Stunden. Gegenüber dem ersten postoperativen Tag (d9) zeigt sich eine signifikante Erhöhung der Parameter Weg-Laufstrecke und Länge-Laufstrecke um 3h. In der Mitte der Dunkelphase um 24h ist die durchschnittliche Länge der Laufstrecken signifikant verringert. Die Geschwindigkeit ist im 12-Stdn-Mittelwert signifikant verringert. Vor allem um 23h laufen die Ratten der Gruppe-0,05 signifikant langsamer als während der Messung am ersten postoperativen Tag (d9).

Stationäre Bewegung (Parameter BU)

(siehe Anhang A Abbildung 31, Anhang B Tabelle 13)

Der 12-Stdn-Mittelwert für die Bewegungs-Unruhe ist gegenüber der präoperativen Messung am Tag d7 signifikant verringert. Vor allem in der vorletzten Stunde vor Ende der Dunkel-

periode zeigen die Tiere der Gruppe-0,05 signifikant weniger Bewegungs-Unruhe als vor der Operation.

Explorationsaktivität/Aufrichtungshandlungen (Parameter AG, AE, MAD)

(siehe Anhang A Abbildungen 32 bis 34, Anhang B Tabellen 14 bis 16)

Die Tiere der Gruppe-0,05 richten sich verglichen mit der präoperativen Messung am Tag d7 um 3h im Eckbereich signifikant häufiger auf.

Inaktivität (Parameter DR)

(siehe Anhang A Abbildung 35, Anhang B Tabelle 17)

Die Versuchstiere der Gruppe-0,05 ruhen ist im Vergleich zur präoperativen Messung am Tag d7 um 1h signifikant länger. Maxima zeigen sich um 19h, 21h, 1h und 6h im Abstand von einer bis vier Stunden.

Aktivität zur Futteraufnahme (Parameter AF)

(siehe Anhang A Abbildung 36, Anhang B Tabelle 18)

Die Gruppe-0,05 richtet sich im Futterbereich insgesamt und vor allem in der zweiten Stunde der Dunkelphase signifikant seltener auf als vor der Operation am Tag d7. Gegenüber dem ersten postoperativen Tag (d9) finden Aufrichtungen im Futterbereich insgesamt und vor allem in der Mitte der Dunkelperiode um 23h und 2h signifikant seltener statt. Peaks treten um 19h, 24h/1h und 3h im Abstand von einer bis zu vier Stunden auf.

Körpergewichtszunahme, Futteraufnahme, Wasseraufnahme

(siehe Anhang A Abbildungen 47 bis 49, Anhang B Tabelle 19)

Im Vergleich zum Tag d7 vor der Operation nehmen die Tiere der Gruppe-0,05 am zweiten postoperativen Tag signifikant weniger Futter und Wasser auf.

Gruppe-0,1: Aktivität am zweiten postoperativen Tag (d10)

Allgemeine lokomotorische Aktivität (Parameter WG, WL, LL, GL)

(siehe Anhang A Abbildungen 37 bis 40, Anhang B Tabellen 20 bis 23)

Für die Parameter Weg-gesamt, Weg-Laufstrecke und Länge-Laufstrecke liegt der 12-Stdn-Mittelwert signifikant niedriger als am Tag d7 vor der Operation. Die Tiere der Gruppe-0,1 legen vor allem zu Beginn in der zweiten und dritten Stunde der Dunkelphase und in der Mitte der Dunkelphase um 2h und 3h signifikant weniger Weg zurück. Die Parameter Weg-Laufstrecke, Länge-Laufstrecke und Geschwindigkeit-Laufstrecke verringern sich um 2h und/oder 3h signifikant. Maxima treten für den Parameter Weg-gesamt um 19h, 23h, 1h und 5h im Abstand von ein bis drei Stunden auf.

Verglichen mit dem ersten postoperativen Tag (d9) zeigt sich eine signifikante Erniedrigung der 12-Std-Mittelwerte für die Parameter Weg-gesamt, Weg-Laufstrecke und Länge-Laufstrecke. Diese Parameter verringern sich alle zu Beginn der Messung über ein bis vier Stunden signifikant. Die Parameter Weg-gesamt, Weg-Laufstrecke und Länge-Laufstrecke sind zudem um 4h signifikant verringert. Für den Parameter Länge-Laufstrecke ist dies auch in der letzten Stunde der Dunkelphase der Fall.

Stationäre Bewegung (Parameter BU)

(siehe Anhang A Abbildung 41, Anhang B Tabelle 24)

Der 12-Std-Mittelwert der Bewegungs-Unruhe verringert sich gegenüber Tag d7 vor der Operation signifikant. Vor allem um 22h, 24h, 2h, 5h und 6h zeigt die Gruppe-0,1 signifikant weniger Bewegungs-Unruhe. Auch gegenüber dem ersten postoperativen Tag (d9) ist der 12-Std-Mittelwert signifikant erniedrigt. Vor allem um 22h ist die Bewegungs-Unruhe signifikant verringert.

Explorationsaktivität/Aufrichtungshandlungen (Parameter AG, AE, MAD)

(siehe Anhang A Abbildungen 42 bis 44, Anhang B Tabellen 25 bis 27)

Am zweiten postoperativen Tag richten sich die Ratten der Gruppe-0,1 um 22h und in der letzten Stunde der Dunkelperiode signifikant länger auf als am Tag d7 vor dem operativen Eingriff. Verglichen mit dem ersten postoperativen Tag (d9) ist der 12-Std-Mittelwert für den Parameter AG und AE signifikant erniedrigt. Vor allem in den ersten Stunden 20h/21h, 22h richten sich die Versuchstiere der Gruppe-0,1 signifikant seltener auf. Die Aufrichtungsdauer ist um 22h und in der letzten Stunde der Dunkelphase gegenüber Tag d9 signifikant erhöht.

Inaktivität (Parameter DR)

(siehe Anhang A Abbildung 45, Anhang B Tabelle 28)

Die Versuchstiere der Gruppe-0,1 ruhen um 22h und in der letzten Stunde der Dunkelphase signifikant länger als am Tag d7 vor dem operativen Eingriff. Gegenüber dem ersten postoperativen Tag (d9) zeigt sich eine signifikante Erhöhung des 12-Std-Mittelwertes. Vor allem in der letzten Stunde der Dunkelphase ruht die Gruppe-0,1 länger. Peaks treten um 19h, 22h, 24h, 2h, 4h und 6h im regelmäßigen Abstand von ein bis zwei Stunden auf.

Aktivität zur Futteraufnahme (Parameter AF)

(siehe Anhang A Abbildung 46, Anhang B Tabelle 29)

Der 12-Std-Mittelwert für die Aufrichtungen im Futterbereich ist gegenüber der Messung am ersten postoperativen Tag (d9) signifikant verringert. Vor allem um 19h, 20h, 21h, 23h und 3h

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

richten sich die Ratten der Gruppe-0,1 signifikant seltener im Futterbereich auf. Maxima treten um 20h, 23h, 1h, 3h und 5h im Abstand von ein bis zwei Stunden auf.

Körpergewichtsveränderung, Futteraufnahme, Wasseraufnahme

(siehe Anhang A Abbildungen 47 bis 49, Anhang B Tabelle 30)

Verglichen mit dem ersten postoperativen Tag (d9) nehmen die Tiere der Gruppe-0,1 am zweiten postoperativen Tag signifikant mehr Futter auf.

4 DISKUSSION

4.1 Zielsetzung der Studie

Zum Erkennen von Schmerzen und zum Beurteilen der Effizienz einer analgetischen Behandlung werden in den letzten Jahren zunehmend Verhaltensparameter verwendet (FLECKNELL und LILES 1991, LILES und FLECKNELL 1992, 1993a, b, 1994). Auch das Bewegungsverhalten zählt zu diesen Parametern.

Die zur Schmerzbekämpfung verwendeten Analgetika, vor allem Opioide wie das häufig eingesetzte Buprenorphin, können durch unspezifische Wirkungen die durch Schmerz hervorgerufenen Auswirkungen auf Verhaltensparameter maskieren und damit die Beurteilung des Schmerzzustandes und der Effektivität des Schmerzmanagements erschweren. Um eine Differenzierung der Effekte zu ermöglichen, sind daher genaue Kenntnisse der durch das Analgetikum selbst hervorgerufenen Veränderungen notwendig.

Bisherige Studien, die sich mit dem Einfluss von Buprenorphin auf die Bewegungsaktivität von Ratten befassten, verwendeten entweder Geräte, die nur eine undifferenzierte Messung allgemeiner Lokomotion ermöglichten (COWAN et al. 1977b, LILES und FLECKNELL 1992, LILES et al. 1998), wurden während der Hellphase, also der inaktiven Phase nachtaktiver Tiere (COWAN et al. 1977b) durchgeführt oder fanden unter Einwirkung von Restlicht statt (ROUGHAN und FLECKNELL 2000), wobei eine Beeinflussung des Verhaltens nachtaktiver Tieren nicht ausgeschlossen werden kann (MOORE-EDE et al. 1982).

Aufgabe der vorliegenden Studie ist es, die nächtliche Bewegungsaktivität von Wistar-Ratten unter Einfluss von Buprenorphin vor und nach einem schmerzhaften Eingriff anhand von zehn Parametern differenziert und unbeeinflusst von Restlicht oder der Anwesenheit eines Beobachters darzustellen.

4.2 Diskussion der Methoden

Verwendetes Messsystem und Auswahl der Parameter

In der vorliegenden Studie wurde zur Registrierung der Bewegungsaktivität das Infrarotstrahlen-Messsystem ACTIFRAME[®] verwendet. Dieses Gerät hat sich bereits in einer Studie von WURSTER als sensible Möglichkeit der Aktivitätsmessung bei Ratten in der Dunkelphase erwiesen (WURSTER 2003).

Der Einsatz eines Infrarotstrahlen-Systems sorgt im Vergleich zu Messungen durch einen menschlichen Beobachter aufgrund der Automatisierung des Messvorganges für ein ungleich höheres Maß an Objektivität in Bezug auf die Datenerhebung (Ausschluss des so genannten „observer bias“) (HENDERSON 1963, BEYNEN et al. 1988). Es ermöglicht zugleich, Beeinflussungen, die durch die reine Anwesenheit einer menschlichen Person ausgelöst werden, von vorneherein auszuschließen (MORLOCK et al. 1971, DOBROMYLSKYJ et al. 2000).

Eine Gefahr bei der Verwendung automatisierter Messmethoden besteht allerdings darin, dass es gelegentlich, verursacht durch ungewöhnliche Verhaltensweisen des Untersuchungs-Objektes oder Funktionsstörungen der Versuchsanlage, zur Registrierung von fälschlicherweise erhöhten oder erniedrigten Werten kommen kann (HENDERSON 1963). So sind die für die Gruppe-0,1 gemessenen relativ hohen Werte für die Mittlere-Aufrichtungsdauer (MAD) am Tag d6 möglicherweise auf die unter Einfluss von Buprenorphin eingenommene ungewöhnliche Schlafposition mancher Tiere zurückzuführen (in eine Ecke geschmiegt mit nach oben gestrecktem Kopf).

Mit dem verwendeten System können Messungen der Bewegungsaktivität in völliger Dunkelheit durchgeführt werden, was gerade bei der Untersuchung der Bewegungsaktivität nachtaktiver Tiere einen großen Vorteil gegenüber der Verwendung von Videogeräten darstellt, die grundsätzlich mit Restlicht arbeiten.

Das in der vorliegenden Studie verwendete System verfügt über zwei Strahlenebenen. Dies erlaubt im Gegensatz zu den in den meisten anderen Studien verwendeten Messsystemen mit nur einer Strahlenebene (COWAN et al. 1977b, LILES und FLECKNELL 1992) neben der Registrierung von Bewegungen in horizontaler Ebene zusätzlich die Messung von Aufricht-handlungen. Ein weiterer Vorteil besteht darin, dass das ACTIFRAME[®]-System, im Gegensatz zu anderen Infrarotstrahlen-Messsystemen wie z.B. dem von LILES und FLECKNELL (1992) häufig verwendeten, über ein engmaschiges Strahlenraster verfügt und auch wieder-

holte Unterbrechungen des selben Lichtstrahls registriert. Es ermöglicht somit auch stationäre Bewegungen und Bewegungen mit geringem Radius zu berücksichtigen.

Von Nachteil ist die mangelnde Differenzierungsmöglichkeit des für eine Erhöhung der stationären Bewegungen ursächlichen Verhaltens. Eine Unterscheidung zwischen normalen, z.B. der Körperpflege zuzuordnenden Verhaltensweisen und stereotypen Verhaltensmustern ist daher nicht möglich. Gerade hier können sich aber bei der Gabe verhaltenswirksamer Substanzen wie den Opioid-Analgetika wichtige Informationen verbergen (COWAN et al. 1977b).

Ein weiteres Manko besteht darin, dass keine Aussagen zum Schlaf-Wachrhythmus gemacht werden können, da unter dem Parameter Dauer-Ruheperiode sowohl Schlafzeiten als auch Ruhezeiten erfasst werden.

Die Wahl der verwendeten Bewegungsparameter erfolgte in Anlehnung an die Arbeit von WURSTER (2003), in der unter Verwendung des ACTIFRAME[®]-Systems Referenzwerte für neun den geringsten interindividuellen Schwankungen unterworfenen Parametern der Bewegungsaktivität von Wistar-Ratten erhoben wurden. In der vorliegenden Studie wurde nach Installation einer Futterapparatur der Parameter Aufrichtungen-Futterbereich (AF) ergänzend hinzugefügt, um Rückschlüsse auf das Fressverhalten zu ermöglichen. In zukünftigen Studien wäre die Ergänzung eines analogen Parameters zu überlegen, der zusätzlich Rückschlüsse auf das Trinkverhalten zulässt. In der vorliegenden Studie musste darauf verzichtet werden, da die Wasserflaschen zur Gewährleistung einer schmerzfreien postoperativen Versorgung der Tiere so angebracht wurden, dass zum Trinken keine Aufrichtungen notwendig waren.

4.3 Diskussion der Versuchsdurchführung

Messzeitpunkt und -dauer

Ratten gehören zu den nachtaktiven Tieren. Während der Hellphase des Tag-Nacht-Zyklus ruhen oder schlafen sie (SLONAKER 1925, NORTON et al. 1975, BROWMAN 1987). Es erscheint daher sinnvoll, Untersuchungen zu den Auswirkungen eines Medikaments auf das Bewegungsverhalten während der aktiven Phase dieser Tiere durchzuführen. Werden Messungen wie in einer Studie von COWAN et al. (1977b) während der Hellphase oder unter Lichteinfluss während der Dunkelphase durchgeführt (LILES et al. 1998, ROUGHAN und FLECKNELL 2000), können Testergebnisse verfälscht werden, indem verringerte oder

DISKUSSION

fehlende Aktivität auf den Einfluss der Testsubstanz zurückgeführt wird. Da Buprenorphin zu den Opioiden gehört musste mit dem Auftreten eines sedativen Effektes (ABBOTT und BONDER 1997, BARTOK und CRAFT 1997) gerechnet werden. Die Detektion und Beurteilung eines solchen Effektes in Bezug auf Dauer und Ausmaß während einer ohnehin inaktiven Phase würde erschwert und erschien daher nicht sinnvoll.

Die Registrierung der Aktivität erfolgt in der vorliegenden Studie kontinuierlich über die gesamten zwölf Stunden der Dunkelphase hinweg. LILES und FLECKNELL griffen 1992 in einer Studie für die Beurteilung der Aktivität drei Zeitfenster von je zwei Stunden Dauer aus dem Tag-Nacht-Zyklus heraus, in denen sich hohe Aktivität zeigte. Ihre Überlegung war, dass Zeiten hoher Aktivität gegenüber Störungen am anfälligsten sein könnten. Die isolierte Betrachtung einzelner Zeitperioden schließt jedoch die Beurteilung von Aktivitätsrhythmen und deren Veränderung über den zeitlichen Ablauf (z.B. Zeitpunkt des Einsetzens und Dauer einer Veränderung) von vorneherein aus. So fanden die Autoren während eben dieser Messungen Anzeichen dafür, dass Buprenorphin die zirkadiane Rhythmik beeinflusst, ohne dass sie diesen Effekt hinsichtlich des Zeitpunktes des Einsetzens und der Dauer genauer beschreiben konnten (LILES und FLECKNELL 1992).

Vor Beginn einer Studie sollte den Versuchstieren eine gewisse Eingewöhnungszeit gewährt werden. Sowohl der Transport als auch die ungewohnte Umgebung kann bei Tieren Stress auslösen, was möglicherweise unerwünschte Verhaltensänderungen nach sich zieht (LASA 1990). Auch ist zu beachten, dass Ratten in einer neuen Umgebung zunächst grundsätzlich eine durch Erkundungsverhalten verursachte erhöhte Aktivität zeigen (OSSENKOPP et al. 1987). In der vorliegenden Studie hatten die Versuchstiere drei Tage Zeit, sich an ihre neue Umgebung zu gewöhnen. Ein Testlauf (Daten nicht aufgeführt) ermöglichte im Nachhinein einen Vergleich der Aktivität des ersten Abends mit der Aktivität am Tag d4 nach drei Tagen Eingewöhnungsphase. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede, sodass eine Verfälschung der Daten ausgeschlossen werden kann. Eine längere Eingewöhnungszeit als drei Tage wurde nicht in Betracht gezogen, weil im Hinblick auf die mögliche Verwendbarkeit der Versuchsapparatur zur postoperativen Überwachung die Vergleichbarkeit mit den Umständen des normalen Klinikbetriebes gewährleistet bleiben sollte. Zudem führt soziale Isolation bei normalerweise in Gruppen lebenden Tieren auf die Dauer zu Stress und kann zur Ausbildung von stereotypem Verhalten führen (LASA 1990).

Am Operationstag (d8) wurde keine Messung der Bewegungsaktivität durchgeführt. Die Versuchstiere erfuhren hier multiple Beeinträchtigungen durch das Umstallen, den Transport zum Operationssaal und häufiges Handling. TULI et al. (1995) konnten in einer Studie an Mäusen nachweisen, dass allein der Transport von Tieren zwischen Räumlichkeiten innerhalb einer Versuchseinrichtung und die Konfrontation mit neuen Käfigen und neuem Einstreumaterial zu Veränderungen der lokomotorischen Aktivität und der Futteraufnahme der Tiere führt. Die Vergleichbarkeit der am Tag d8 erhobenen Daten mit denen der anderen Versuchstage hätte daher nicht gewährleistet werden können. Stabile Werte stellen sich allerdings bereits ca. vierundzwanzig Stunden nach der Umstellung wieder ein (TULI et al. 1995), weshalb davon auszugehen ist, dass die am Tag d9 durchgeführte Aktivitätsmessung von den erwähnten Effekten nicht mehr beeinflusst wurde.

Buprenorphin-Dosierung

In der vorliegenden Studie wurde der Einfluss des Opioid-Analgetikums Buprenorphin auf die Bewegungsaktivität von Ratten getestet, da es sich hierbei um eines der am häufigsten bei kleinen Labornagern eingesetzten Analgetika handelt. Buprenorphin verfügt im Vergleich zu anderen Substanzen über eine besonders lange Wirkdauer. Applikationsintervalle von sechs bis zu zwölf Stunden (DOBROMYLSKYJ et al. 2000) und die Möglichkeit der oralen Anwendung („Buprenorphin-Jello“, PEKOW 1992) können durch häufiges Handling verursachten Stress reduzieren und die Praktikabilität einer analgetischen Behandlung verbessern (FLECKNELL et al. 1999). Im vorliegenden Versuch wurden mit 0,05 mg/kg und 0,1 mg/kg s.c. zwei unterschiedliche Dosierungen getestet, die im therapeutischen Bereich liegen (HENKE und ERHARDT 2001), häufig Anwendung finden und sich in klinischen Studien nach unterschiedlichen operativen Eingriffen an Ratten als analgetisch wirksam erwiesen haben (LILES und FLECKNELL 1993a, b, 1994, LILES et al. 1998). Das empfohlene Applikationsintervall liegt bei zwölf Stunden (HENKE und ERHARDT 2001). Die lange Wirkzeit war für den vorliegenden Versuch besonders günstig, weil sie der Dauer der Dunkelphase entspricht und eine Unterbrechung der Messung so vermieden werden konnte.

Da es sich bei einer Thorakotomie um einen hochinvasiven Eingriff handelt, der ohne Zweifel auch bei der Ratte zu starken Schmerzen führt, wurde angelehnt an die Empfehlungen von HENKE und ERHARDT (2001), und um möglichst normale Abläufe aus dem Versuchsallday widerzuspiegeln, eine postoperative Behandlungsdauer von zwei Tagen eingehalten und auch die Aktivitätsmessungen über diesen Zeitraum ausgedehnt.

Versuchsgruppen und Kontrollen

Im vorliegenden Versuch dient jede Dosisgruppe jeweils als ihre eigene Kontrolle. Dieses Vorgehen wurde aus verschiedenen Gründen der Verwendung unabhängiger Kontrollgruppen vorgezogen.

Zum einen konnte durch diese Maßnahme die verwendete Tierzahl auf ein Minimum beschränkt werden. Zum anderen zählen zu den zahlreichen Faktoren, die das Verhalten von Ratten beeinflussen, vor allem auch individuelle Unterschiede (MITTELMANN und VALENSTEIN 1985). In vielen Untersuchungen zur Bewegungsaktivität von Ratten hat sich gezeigt, dass die hohe interindividuelle Variabilität der Tiere einen limitierenden Faktor für die Vergleichbarkeit zwischen Versuchsgruppen und Einzeltieren darstellt (ROUGHAN und FLECKNELL 2000, FLECKNELL und LILES 1991, LILES und FLECKNELL 1993a, b, WURSTER 2003). Da sich die in der vorliegenden Studie vorgenommenen Vergleiche auf das Verhalten immer derselben Tiere unter unterschiedlichen Bedingungen beziehen, ist anzunehmen, dass der Faktor der interindividuellen Variabilität von relativ geringer Bedeutung für die Ergebnisse war.

Die hier verwendeten Versuchstiere entstammen aus einem von dem Versuchsvorhaben unabhängigen Tierversuch, was zusätzlich zu Einschränkungen sowohl bezüglich der Tierzahl als auch der zeitlichen Ausdehnung des Versuches geführt hat. Um statistisch signifikante Ergebnisse angesichts der erwähnten interindividuellen Unterschiede zu ermöglichen, schlägt KELLY (1993) vor, eine Mindestgruppengröße von acht bis zehn Tieren nicht zu unterschreiten. Für den vorliegenden Versuch wurde daher eine Gruppengröße von je zehn Tieren veranschlagt. In einer Studie von ROUGHAN und FLECKNELL (2001) mussten die Untersucher trotz einer Gruppengröße von jeweils acht Tieren aufgrund starker Abweichungen der normalen Aktivität der verwendeten Tiergruppen auf den angestrebten direkten Vergleich der Daten zwischen den Gruppen verzichten (ROUGHAN und FLECKNELL 2001). Auch in der vorliegenden Studie zeigte ein Vergleich der Basis-Aktivität der beiden Dosisgruppen am Tag d4 signifikante Unterschiede für die Werte aller Parameter mit Ausnahme des Parameters Aufrichtungen-Futterbereich (AF), weshalb hier auch kein direkter Vergleich der Dosisgruppen vorgenommen werden konnte.

Zur Kontrolle des Injektionsvorganges wird den Versuchstieren in der vorliegenden Studie einmalig ein den späteren Buprenorphin-Gaben äquivalentes Volumen physiologischer Kochsalzlösung subkutan appliziert. Eine analoge Kontrollmessung für die mehrmalige Injektion von Buprenorphin konnte aus zeitlichen und logistischen Gründen nicht durch-

geführt werden. Nachdem der Einfluss einer unmittelbar vor der Aktivitätsmessung verabreichten Einzelinjektion physiologischer Kochsalzlösung aber zu keiner signifikanten Veränderung der 12-Std-Mittelwerte der Aktivitätsparameter führte, war anzunehmen, dass der Einfluss zweier zusätzlicher NaCl-Injektionen, von denen die erste analog zu Tag d7 vierundzwanzig Stunden und die zweite zwölf Stunden vor der eigentlichen Messung erfolgen würde, zu vernachlässigen ist. Zudem zeigen Studien von LILES und FLECKNELL (1992), dass auch die dreimalige Gabe einer Kontrollinjektion keinen messbaren Effekt auf die Bewegungsaktivität von Ratten ausübt.

In der vorliegenden Studie wurde aus ethischen Gründen auf unbehandelte Kontrollen zu den postoperativ mit Buprenorphin behandelten Versuchsgruppen verzichtet. Ein Vorgehen, bei dem Versuchstiere nach einem stark schmerzhaften Eingriff unbehandelt bleiben, wurde als nicht vertretbar erachtet und daher von vorneherein ausgeschlossen.

Operativer Eingriff

Autoren verschiedener Studien berichten von teilweise paradoxen Wirkungen von Buprenorphin (LILES und FLECKNELL 1993, HALL et al. 2001). So reduzierte Buprenorphin bei normalen Ratten die Futteraufnahme signifikant (LILES und FLECKNELL 1992), führte aber nach einer Gallengangsoperation bei den Versuchstieren postoperativ zu einer Verbesserung der Futteraufnahme (LILES und FLECKNELL 1993a). Um auch diese Effekte zu untersuchen und die Auswirkungen von Buprenorphin auf normale und schmerzbelastete Tiere vergleichen zu können, wurden Ratten verwendet, die ohnehin im Rahmen eines genehmigten kardiologischen Tierversuchsvorhabens einer interkostalen Thorakotomie unterworfen werden sollten.

Eine interkostale Thorakotomie stellt einen hochschmerzhaften Eingriff dar (HENKE und ERHARDT 2001), nicht zuletzt weil hierbei „respiratorische Muskeln“ durchtrennt werden, die regelmäßig zur Atmung angespannt oder bewegt werden müssen. Auch die unvermeidliche Irritation der Pleura verursacht Schmerz (LASA 1990).

Die den beiden Tiergruppen verabreichten Buprenorphin-Dosierungen 0,05 mg/kg und 0,1 mg/kg s.c. unterscheiden sich um den Faktor zwei. Es wurde angenommen, dass postoperativ trotz der analgetischen Behandlung mit Buprenorphin durch Restschmerz verursachte Aktivitätsänderungen zumindest bei der für einen hochschmerzhaften Eingriff eher geringen Dosierung von 0,05 mg/kg s.c. auftreten würden.

Auswahl des verwendeten Rattenstammes

In verschiedenen Untersuchungen von LILES und FLECKNELL wurden während der letzten Jahre immer wieder Wistar-Ratten für Untersuchungen von Verhaltensparametern bezüglich der Schmerzerkennung und der Beurteilung analgetischer Behandlungen verwendet (FLECKNELL und LILES 1991, LILES und FLECKNELL 1992, 1993a, b, 1994). Aus diesem Grund wurden Wistar-Ratten für den Versuch ausgewählt. Außerdem sollte dadurch ein Vergleich mit den von WURSTER (2003) unter Verwendung desselben Messsystems erhobenen Referenzwerten ermöglicht werden.

4.4 Diskussion der Ergebnisse

Jeweils nur zu einer Einzelstunde auftretende Veränderungen der Aktivitätsparameter werden im Folgenden nicht weiter diskutiert, da diese nahezu in jeder Messung auftreten. Solche Veränderungen sind höchstwahrscheinlich auf die große inter- und intraindividuelle Variabilität der Bewegungsaktivität von Ratten zurückzuführen und stehen nicht in einem plausiblen Zusammenhang.

4.4.1 Basisaktivität

Der Vergleich der Basisaktivität zwischen den beiden verwendeten Versuchsgruppen zeigt signifikante Unterschiede, sodass auf einen direkten Vergleich der Messdaten verzichtet werden muss. Signifikante Abweichungen der Aktivitätswerte zwischen einzelnen Rattengruppen stellen ein bekanntes Phänomen (ROUGHAN und FLECKNELL 2000, FLECKNELL und LILES 1991, LILES und FLECKNELL 1993a, b, WURSTER 2003) dar und sind auf die große interindividuelle Variabilität von Ratten zurückzuführen.

Der Rhythmus der allgemeinen lokomotorischen Aktivität zeigt jedoch für beide Dosisgruppen dasselbe Muster, mit vier Aktivitätsphasen in einem Abstand von ein bzw. zwei bis drei Stunden. Dieser Rhythmus stimmt mit dem von WURSTER (2003) unter Verwendung des auch in der vorliegenden Studie eingesetzten Messsystems für Wistar-Ratten der Gewichtsklasse 200g ermittelten überein. Dass RICHTER (1927) in einer Studie an Ratten mit freiem Zugang zu Futter einen anderen Aktivitäts-Rhythmus fand, ist möglicherweise auf die Verwendung unterschiedlicher Rattenstämme zurückzuführen. BÜTTNER und WOLLNIK (1984) konnten zeigen, dass diese sich in ihren Rhythmen unterscheiden.

RICHTER (1927) brachte die von ihm registrierten Aktivitätsschwankungen mit den ebenso periodisch auftretenden Kontraktionen des leeren Magens in Verbindung, die zur Aufnahme motorischer Aktivität mit dem Ziel der Futteraufnahme führen. Die Ergebnisse der

DISKUSSION

vorliegenden Studie bestätigen trotz des anderen Rhythmus diesen Zusammenhang, nachdem die Maxima für die Aufrichtungen im Futterbereich bei beiden Versuchsgruppen entweder zeitgleich oder eine Stunde später als die der allgemeinen lokomotorischen Aktivität auftreten.

BÜTTNER und WOLLNIK (1982, 1984) beobachteten bei allen von ihnen untersuchten Rattenstämmen zwei konstant auftretende Aktivitätspeaks zu Beginn und kurz vor dem Ende der Dunkelphase. Beide Peaks treten auch in der vorliegenden Studie sowohl bei Gruppe-0,05 als auch bei Gruppe-0,1 auf. Für die Gruppe-0,05 bleiben diese sogar über den gesamten Versuchsablauf in allen durchgeführten Messungen erhalten.

Verschiedene Untersuchungen ergaben, dass Ratten bei einem Hell-Dunkel-Zyklus von 12:12 Stunden typischerweise am wenigsten in den ersten drei Stunden der Dunkelphase schlafen (BORBELY und NEUHAUS 1979, MISTLBERGER et al. 1983). Auch in der vorliegenden Studie sind die Ruhedauern für beide Versuchsgruppen während der ersten zwei, aber auch während der vorletzten Stunde der Dunkelperiode besonders kurz.

Die stationäre Bewegung zeigt in der vorliegenden Untersuchung für beide Versuchsgruppen dieselben deutlichen Maxima und damit denselben Rhythmus wie die allgemeine lokomotorische Aktivität. WURSTER (2003) fand für den Parameter Bewegungs-Unruhe nur zwei eher undeutliche Peaks für männliche Wistar-Ratten. Unter dem Parameter Bewegungs-Unruhe werden Bewegungen zusammengefasst, die im kleinen Kreis erfolgen und zum Beispiel der Körperpflege oder der Nahrungsaufnahme dienen. Die Diskrepanz zwischen den Ergebnissen von WURSTER und der eigenen Studie wird auf den Umstand zurückgeführt, dass bei WURSTER die Futterpellets in der Einstreu verteilt lagen. Es ist zu vermuten, dass die Versuchstiere aufgrund der leichteren Zugänglichkeit des Futters zeitlich gleichmäßiger verteilt Verhaltensweisen der Futteraufnahme gezeigt haben als in der vorliegenden Studie, in der das Futter in einer Futterapparatur in einer Ecke des Käfigs gelagert war.

Bezüglich der Gesamtzahl der Aufrichtungen und der Aufrichtungen im Eckbereich stimmen die Ergebnisse nur näherungsweise mit denen von WURSTER (2003) überein. Die Ursache hierfür ist zum einen darin zu sehen, dass in der vorliegenden Studie um den Futterbehälter herum ein Sonderbereich definiert wurde, in dem Aufrichthandlungen gezählt wurden. Da der Futterbehälter zudem in einem Eckbereich des Käfigs installiert war, wurden im Gegensatz zur Studie von WURSTER (2003) sowohl im Parameter Aufrichtungen-gesamt (AG) als auch Aufrichtungen-Ecke (AE) die Aufrichtungen im Zuge der Futteraufnahme miterfasst. Zum anderen ragen die Hälse der Wasserflaschen in der vorliegenden Studie nicht wie bei WURSTER (2003) von oben sondern von der Seite in den Käfig, sodass in der vorliegenden

Studie zur Wasseraufnahme keine Aufrichtungen nötig waren. Diese Umstände erklären vermutlich auch die Abweichungen der Messdaten für den Parameter Mittlere-Aufrichtungsdauer, der genauso wenig mit den von WURSTER (2003) ermittelten Daten übereinstimmt.

Die längsten Ruhephasen treten für beide Versuchsgruppen wie auch in der Studie von WURSTER (2003) in der zweiten oder dritten Stunde der Dunkelphase auf. Es zeigt sich aber im Gegensatz zu den Ergebnissen von WURSTER für die Gruppe-0,05 ein regelmäßiger Rhythmus mit Ruhephasen im Abstand von einer Stunde. Auch die Tiere der Gruppe-0,1 zeigen ab der Mitte der Dunkelphase dasselbe Muster. Diese Unterschiede lassen sich ebenfalls mit dem unterschiedlichen Versuchsaufbau in Zusammenhang bringen. Bei WURSTER (2003) werden die Ratten durch das in der Einstreu befindliche Futter immer wieder zur Futterraufnahme animiert und damit zur Aktivität.

Die rechnerischen Messergebnisse (Einzelstunden-Mittelwerte, 12-Stunden-Mittelwerte) für die einzelnen Parameter entsprechen nur teilweise den von WURSTER (2003) mit demselben Messsystem ermittelten Werten. Neben den Unterschieden des Versuchsaufbaus ist als Ursache hierfür auch in Betracht zu ziehen, dass die in der vorliegenden Studie verwendeten Wistar-Ratten mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 285 g (Gruppe-0,05) bzw. 298 g (Gruppe-0,1) am Tag d4 zwischen den von WURSTER (2003) untersuchten Gewichtsklassen 200 g und 400 g liegen. Aktivität ist bei Ratten aber nachweislich gewichtsabhängig (WURSTER 2003). Zudem kam WURSTER (2003) in ihrer Studie zu dem Schluss, dass die ermittelten Werte aufgrund großer interindividueller Unterschiede nicht als Normwerte gelten können.

4.4.2 Aktivität nach einer Kontrollinjektion

Die Applikation einer Kontrollinjektion am Tag d5 führt in beiden Versuchsgruppen bei keinem der gemessenen Bewegungsparameter zu einer signifikanten Veränderung des 12-Stunden-Mittelwertes. Die für einzelne Parameter registrierten signifikanten Veränderungen treten ausschließlich zu Einzelstunden auf und betreffen verschiedene Bewegungsparameter zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Dies legt den Schluss nahe, dass die aufgetretenen Abweichungen eher auf interindividuelle Unterschiede innerhalb der Tiergruppen als auf eine Beeinflussung durch den Injektionsvorgang zurückzuführen sind.

In Untersuchungen von LILES und FLECKNELL (1992) rief die einmalige Gabe einer Kontrollinjektion keine Veränderung der allgemeinen lokomotorischen Aktivität - gemessen als Gesamtzahl der Strahlenunterbrechungen pro Zeiteinheit - hervor. Die in der eigenen

Studie der allgemeinen lokomotorischen Aktivität zuzuordnenden Parameter (Parameter WG, WL, LL, GL) erfahren ebenso zu keinem Zeitpunkt signifikante Veränderungen.

Auch die physiologischen Parameter werden durch den Injektionsvorgang nicht verändert.

4.4.3 Aktivität unter Einfluss einer Einzeldosis Buprenorphin

In verschiedenen Studien wurde ein Aktivitäts-erhöhender Effekt von Buprenorphin bei Ratten nachgewiesen (COWAN et al. 1977b, LILES und FLECKNELL 1992, LILES et al. 1998, ROUGHAN und FLECKNELL 2000). Auch von sedativen Effekten wird immer wieder berichtet (ABBOTT und BONDER 1997, BARTOK und CRAFT 1997, PITSCHI 2001). KARETI et al. (1980) beschrieben anhand von Verhaltens- und EEG-Messungen an Sprague-Dawley-Ratten einen biphasischen Effekt von Buprenorphin, der durch eine initiale Dämpfung und eine anschließende Erregung gekennzeichnet war. In der vorliegenden Studie zeigt sich dosis- und parameterabhängig eine Mischung aller beschriebenen Effekte.

Die Applikation einer Einzeldosis von Buprenorphin in Höhe von 0,05 mg/kg s.c. führt gegenüber der Kontrollmessung zu einer signifikanten Erhöhung der allgemeinen lokomotorischen Aktivität. Dieser Aktivitäts-erhöhende Effekt zeigt sich besonders deutlich ab der vierten Stunde nach Buprenorphin-Applikation und hielt ca. fünf Stunden. In der Literatur findet sich kein Hinweis auf den einer Aktivitätserhöhung zugrunde liegenden Wirkungsmechanismus von Buprenorphin. Vermutlich kann dieser Effekt aber auf die über eine Bindung an den μ 1-Rezeptor vermittelte euphorisierende Wirkung (FREYE 1999) von Opioiden zurückgeführt werden.

Auch LILES und FLECKNELL (1992) fanden bei derselben Dosierung sechs Stunden post iniektionem in einem zweistündigen Zeitfenster eine signifikante Erhöhung der allgemeinen lokomotorischen Aktivität. In einem weiteren zweistündigen Zeitfenster vierzehn Stunden nach Buprenorphin-Gabe zeigte sich hingegen eine tendenziell verringerte Aktivität.

Die Autoren schlossen daraus, dass der aktivierende Effekt über acht Stunden anhält. Es ist aber fraglich, ob Anfangs- oder Endpunkt eines Effektes bei der Betrachtung einzelner, weit auseinander liegender Zeitperioden überhaupt bestimmt werden kann. Angaben zum Zeitpunkt des Einsetzens des Effektes sind in der Studie auch nicht enthalten.

ROUGHAN und FLECKNELL (2000) beobachteten nach Gabe von Buprenorphin in einer Dosierung von 0,05 mg/kg s.c. bei Wistar-Ratten eine Erhöhung der lokomotorischen Aktivität über eine Gesamtdauer von vierundzwanzig Stunden. In der vorliegenden Studie wurde die Bewegungsaktivität nur während der zwölf Stunden dauernden Dunkelperiode

DISKUSSION

aufgezeichnet. Ob darüber hinaus Veränderungen auch in der Hellphase aufgetreten sind, kann daher nicht beurteilt werden.

Die in der Studie von ROUGHAN und FLECKNELL (2000) mit einer entsprechenden Dosis Buprenorphin behandelten Tiere erschienen ruhelos und zeigten wechselhaftes Verhalten. Vermehrte Aktivitätsschübe wechselten sich mit ebenso vermehrt auftretenden Perioden der Inaktivität ab. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie scheinen dieses Verhalten zu bestätigen. In dem Zeitraum, in dem eine signifikante Erhöhung der Aktivitätswerte der Parameter für die allgemeine lokomotorische Aktivität auftritt, fallen die Peaks der Ruhedauer, die sich in der Kontrollmessung zeigten, nicht mehr auf, ohne dass insgesamt eine signifikante Verminderung der Ruhezeiten registriert wird. Dies deutet darauf hin, dass auch in der eigenen Untersuchung häufigere, dafür aber kürzere Ruheperioden aufgetreten sind.

Direkt nach der Buprenorphin-Applikation zeigte sich in der Studie von LILES und FLECKNELL (1992) über die ersten zwei Stunden eine tendenzielle Erniedrigung der Aktivität, die in der vorliegenden Untersuchung bei den entsprechenden Parametern der lokomotorischen Aktivität nicht auftritt. Betrachtet man die Ruhedauer, so zeigt auch diese nur eine tendenzielle Erhöhung in der ersten Stunde nach Buprenorphin-Gabe. Höchstwahrscheinlich liegen die Unterschiede der Ergebnisse darin begründet, dass LILES und FLECKNELL (1992) Buprenorphin während der Hellphase applizierten, einer Phase, in der Ratten ohnehin ruhen oder schlafen. Ein sich möglicherweise andeutender sedativer Effekt wirkt sich in dieser Phase sicherlich deutlicher aus als während den ersten Stunden der Dunkelphase, in denen Ratten besonders aktiv sind.

Auf den Rhythmus der lokomotorischen Aktivität scheint Buprenorphin nur während der akuten Phase der Hyperaktivität in geringem Maß in Form einer leichten Verschiebung der Peaks Einfluss zu nehmen.

Das in der vorliegenden Studie vor allem in der Mitte der Dunkelphase vermehrt auftretende, vor allem die Eckbereiche betreffende Aufrichtungsverhalten wurde auch von LILES et al. (1998) nach einer oral verabreichten Dosis von 0,5 mg/kg Buprenorphin (entspricht 0,05 mg/kg s.c.) beobachtet. Die Tiere zeigten während der Dunkelphase häufiger explorative Verhaltensweisen wie Schnüffeln, Exploration des Käfigs und Aufrichtungen. LILES et al. (1998) stellten zudem eine Erhöhung des Körperpflegeverhaltens fest. Auch in der vorliegenden Studie zeigt die Gruppe-0,05 vor allem in der Mitte der Dunkelphase signifikant vermehrt stationäre Bewegungsaktivität. Ob diese Erhöhung der Bewegungs-Unruhe auf vermehrte Körperpflege zurückzuführen ist, kann nicht endgültig beurteilt werden. Dass stereotypes Verhalten wie das von COWAN et al. (1977b) vier bis fünf Stunden nach

DISKUSSION

Buprenorphin-Gabe beobachtete wiederholte Lecken und Beißen der Gliedmassen diese Erhöhung verursacht haben könnte, ist aber eher unwahrscheinlich, da die Untersucher Buprenorphin in teilweise höheren Dosierungen anwendeten (0,1 bis 0,3 mg/kg s.c.).

LILES et al. (1998) beobachteten in ihren Untersuchungen auch eine Verringerung der Schlafdauer. Dies kann in der vorliegenden Untersuchung nicht bestätigt, aber auch nicht ausgeschlossen werden. Es zeigt sich zwar in der Mitte der Dunkelphase eine Tendenz zu einer Verkürzung der Ruhedauer. Auch fällt ein in der Kontrollmessung in der Mitte der Dunkelphase auftretender Peak aus. Da aber unter dem Parameter Dauer-Ruheperiode sowohl Ruhezeiten als auch tatsächliche Schlafperioden erfasst werden, kann über das Schlafverhalten unter Einfluss von Buprenorphin keine endgültige Aussage gemacht werden.

LILES und Mitarbeiter beobachteten in verschiedenen Untersuchungen unter Einfluss von Buprenorphin in Dosierungen von 0,05 mg/kg s.c. und 0,5 mg/kg p.o. eine deutliche Reduktion der Futteraufnahme. Das Körpergewicht und die Wasseraufnahme beeinflusste Buprenorphin dagegen nicht oder nur geringfügig (LILES und FLECKNELL 1992, LILES et al. 1998). In der vorliegenden Studie hat Buprenorphin in einer Dosierung von 0,05 mg/kg s.c. keinen signifikanten Einfluss auf die Gewichtsveränderung, die Futter- und die Wasseraufnahme. Lediglich tendenziell zeigt sich bei allen drei Parametern eine Reduktion.

Auch die Gabe einer Einzeldosis von Buprenorphin in Höhe von 0,1 mg/kg s.c. führt zu einer signifikanten Erhöhung der allgemeinen lokomotorischen Aktivität. Im Unterschied zu der niedrigeren Dosierung von 0,05 mg/kg wird diese Hyperaktivität in der Gruppe-0,1 aber erst ab der siebten Stunde nach Buprenorphin-Applikation deutlich und dauert über mindestens sechs Stunden bis zum Ende der Messung an. Auch COWAN et al. (1977b) registrierten nach Dosen von 0,1 bis 3,0 mg/kg Buprenorphin s.c. eine über sechs Stunden andauernde Erhöhung der lokomotorische Aktivität.

Im Gegensatz zur niedrigeren Dosierung von 0,05 mg/kg zeigt sich bei einer Dosierung von 0,1 mg/kg zusätzlich ein anfänglicher sedativer Effekt. Sedative Effekte von Opioiden werden über eine Bindung an κ -Opioid-Rezeptoren vermittelt (FREYE 1999), für die Buprenorphin in Rezeptorstudien die gleiche Potenz und Affinität wie für μ -Opioid-Rezeptoren zeigt (SU 1985). Im Unterschied zu verschiedenen anderen Studien, die einen solchen Effekt nach Dosierungen zwischen 0,1 und 0,56 mg/kg Buprenorphin beschreiben (COWAN et al. 1977b, KARETI et al. 1980, ABBOTT und BONDER 1997, BARTOK und CRAFT 1997, PITSCHI 2001), wird die allgemeine lokomotorische Aktivität aber kaum beeinflusst. Die anfängliche Sedation zeigt sich vielmehr in einer über zwei bis drei Stunden anhaltenden signifikanten

DISKUSSION

Verringerung der stationären Bewegungen und der Aufrichthandlungen bei gleichzeitiger Erhöhung der Ruhedauer und der Aufrichtungsdauer. Die Verlängerung der Aufrichtungsdauer bei gleichzeitiger Verringerung der Aufrichtungszahlen ist dabei möglicherweise auf die von manchen Versuchstieren eingenommene ungewöhnliche Ruheposition (in eine Ecke geschmiegt mit nach oben gestrecktem Kopf) zurückzuführen, die zu einer dauerhaften Unterbrechung der Sensoren des oberen Rahmens geführt hat. Der Parameter Aufrichtungen-Ecke wird dadurch, wie dies in der vorliegenden Studie der Fall ist, nicht erhöht, solange die einmal eingenommene Schlafposition beibehalten wird.

Ab der siebten Stunde nach der Applikation tritt eine Umkehrung des anfänglichen Effektes ein. Diesen biphasischen Effekt mit einer initialen zweistündigen sedativen Phase und einer anschließenden sieben bis acht Stunden dauernden Phase der Erregung konnten bereits KARETI et al. (1980) anhand von Verhaltens- und EEG-Messungen beobachten.

Die ab der Mitte der Dunkelphase vermehrt auftretende Bewegungs-Unruhe könnte bei dieser Dosierung auf die von COWAN et al. (1977b) beschriebenen stereotypen Verhaltensweisen in Form von wiederholtem Lecken und Beißen der Gliedmassen hinweisen. Auch eine von LILES et al. (1998) bereits für eine Dosierung von 0,05 mg/kg beschriebene Erhöhung des Körperpflegeverhaltens käme als Ursache in Frage. Die wegen der fehlenden Direktbeobachtung durch eine Person mangelnde Differenzierbarkeit der unter dem Parameter Bewegungs-Unruhe zusammengefassten Verhaltensweisen erweist sich hier als ein deutlicher Nachteil des verwendeten Messsystems.

Die deutlich verringerte Aufrichtungszahl für den Futterbereich spiegelt sich in einer signifikanten Verringerung der Futteraufnahme wider. Betrachtet man den Rhythmus der Aufrichtungen im Futterbereich, so fällt auf, dass der normalerweise zu Beginn der Dunkelperiode auftretende Peak an diesem Tag wegfällt. Ratten nehmen etwa 95% ihrer täglichen Nahrung während der Dunkelperiode auf (LILES und FLECKNELL 1993). Die maximale Futteraufnahme erfolgt normalerweise in den ersten Stunden der Dunkelphase (EVANS et al. 1986). Eine deutliche Verringerung der Futteraufnahme stellten LILES und FLECKNELL (1992) bereits nach einer Dosierung von 0,05 mg/kg s.c./0,5 mg/kg p.o. fest. Die in der vorliegenden Untersuchung registrierte signifikante Erhöhung der Wasseraufnahme steht im Gegensatz zu den Ergebnissen von LILES und FLECKNELL (1992) und LILES und Mitarbeitern (1998), in deren Untersuchungen sich eine Buprenorphin-Dosis in Höhe von 0,1 mg/kg nicht oder nur geringfügig auf die Wasseraufnahme auswirkte. Andererseits konnten LILES und FLECKNELL (1994) bei Kontrolltieren nach der zweimaligen Injektion von 0,05 mg/kg Buprenorphin im Abstand von neun Stunden einen signifikanten Anstieg des

„urine-output“ verzeichnen. Vermehrte Diurese gehört zu den Wirkungen, die über eine Bindung an κ -Opioid-Rezeptoren vermittelt wird (FREYE 1999), für die Buprenorphin nachweislich Affinität zeigt (SU 1985). Eine gesteigerte Urinausscheidung könnte zu einem wie in der vorliegenden Studie erfassten erhöhten Flüssigkeitsbedarf geführt haben. Überhöhte Werte für die Wasseraufnahme können aber auch durch Tropfverluste, Verdunstungsvorgänge und auch durch nicht mit der Wasseraufnahme in Zusammenhang stehende Kontakte des Versuchstieres mit den Flaschenhälsen verursacht werden (EVANS et al. 1986). Da die Umgebungsbedingungen während des Versuchs konstant gehalten wurden und immer dieselben Wasserflaschen zum Einsatz kamen, sind die erstgenannten Gründe unwahrscheinlich. Dagegen sind vermehrte Kontakte mit den Hälsen der Wasserflaschen gerade bei einer Steigerung der Aktivität denkbar, zumal während der Vorversuche das Herumklettern der Tiere auf den Flaschenhälsen des Öfteren beobachtet werden konnte. Möglicherweise hat auch die Aktivitätssteigerung allein zu einem Anstieg des Flüssigkeitsbedarfs geführt.

In der vorliegenden Studie treten nach einer Dosis von 0,1 mg/kg s.c. keine signifikanten Gewichtsveränderungen auf, obwohl die Tiere deutlich weniger Futter zu sich nehmen. Möglicherweise hat die vermehrte Wasseraufnahme eine Gewichtsreduktion maskiert. Denkbar wäre auch, dass bei dieser Dosierung bereits Pica-Verhalten aufgetreten ist, eine wiederholt beschriebene Nebenwirkung von Buprenorphin (CLARKE et al. 1997, BENDER 1998, JACOBSON 2000), die sich in der Aufnahme von Einstreu äußert. Die Aufnahme von Holzspänen könnte ein Durstgefühl erzeugt haben, was auch die vermehrte Wasseraufnahme erklären würde. Allerdings wäre zu erwarten, dass durch dieses Verhalten letztendlich eine Gewichtszunahme resultiert.

4.4.4 Aktivität unter Einfluss mehrfacher Dosierungen von Buprenorphin

Auch nach dreimaliger Gabe im Abstand von zwölf Stunden bewirkt Buprenorphin in beiden Dosisgruppen wie auch nach jeweils einer Einzeldosis eine Erhöhung der allgemeinen lokomotorischen Aktivität. Die stationäre Bewegungs-Unruhe und das Aufrichtverhalten sind von dieser Erhöhung nicht betroffen. Sie zeigen eine Wiederangleichung an die am Kontrolltag (d5) gemessenen Werte. Auch der an diesem Tag gemessene Rhythmus der Ruheperioden stellt sich in beiden Dosisgruppen wieder ein.

In der niedrigen Dosierung von 0,05 mg/kg fällt der aktivierende Effekt im Vergleich zur Messung nach einer Einzeldosis deutlich geringer aus. Er zeigt sich dafür aber relativ gleichmäßig über die gesamte Dunkelphase hinweg. Es scheint sich also bei dieser Dosis ein

DISKUSSION

Gewöhnungseffekt gegenüber der vermutlich diesem Effekt zugrunde liegenden euphorisierenden Wirkung von Buprenorphin auszubilden.

Eine Nivellierung des aktivierenden Effektes tritt auch in der höheren Dosierung von 0,1 mg/kg nach mehrfacher Buprenorphin-Gabe auf. Im Gegensatz zur niedrigeren Dosierung verringert sich das Ausmaß der Aktivierung insgesamt jedoch nicht. Bezogen auf die Länge der Laufstrecken und die Geschwindigkeit der Tiere tritt im Gegenteil sogar noch eine Verstärkung ein, die sich auch in einer gegenüber der Kontrollmessung deutlich erniedrigten Ruhe- und Aufrichtungsdauer abzeichnet. In der höheren Dosierung scheint also in Bezug auf die aktivierenden Eigenschaften von Buprenorphin eher ein kumulativer Effekt aufzutreten.

Der bei einer Einzeldosis in Höhe von 0,1 mg/kg registrierte sedative Effekt tritt hingegen nicht mehr auf. ABBOTT und BONDER (1997) vermuteten bereits, dass sich gegenüber dem sedativen Effekt von Buprenorphin rasch Toleranz entwickelt, sodass bei einer Behandlung über einige Tage hinweg der Grad der Sedation zunehmend geringer wird.

Die Versuchstiere beider Dosisgruppen zeigen nun zu Beginn der Dunkelperiode deutlich mehr Appetenz in Form von Aufrichtungen im Futterbereich als nach einer Einzeldosis. Die Ratten der Gruppe-0,05 nehmen dabei auch tatsächlich deutlich mehr Futter und Wasser auf als nach einer Einzeldosis, aber nicht mehr als nach der Kontrollinjektion (d5). Die Körpergewichtsveränderung bleibt gleich. Dies spricht für eine Normalisierung des Fressverhaltens. LILES und FLECKNELL (1994) stellten hingegen bei Wistar-Ratten, die zweimal im Abstand von neun Stunden eine subkutane Injektion von Buprenorphin in Höhe von 0,05 mg/kg erhielten, eine signifikante Reduktion der Futtermenge fest. Dies ist möglicherweise durch die unterschiedliche Länge der Applikationsintervalle begründet. Die im Vergleich zur vorliegenden Untersuchung um drei Stunden kürzere Intervalllänge führte möglicherweise zu einem stärkeren Buprenorphin-Effekt.

Die Tiere der Gruppe-0,1 nehmen trotz einer Widerangleichung der Futter und Wasseraufnahme an die Werte des Kontrolltages an Körpergewicht ab. Dies mag daran liegen, dass sich die am Vortag unter Einfluss einer Einzeldosis auftretende signifikante Verringerung der Futtermenge im Körpergewicht erst am Tag darauf niederschlägt.

4.4.5 Postoperative Aktivität unter Einfluss mehrfacher Dosierungen von Buprenorphin

Eine Thorakotomie stellt einen hochschmerzhaften Eingriff dar (HENKE und ERHARDT 2001). Es wurde daher angenommen, dass sich trotz der Buprenorphin-Behandlung gerade bei der niedrigeren Dosierung relativ deutliche Veränderungen des Bewegungsverhaltens wie z.B. eine Verlängerung der Ruhedauer oder eine Verminderung vor allem der Aufrichtungszahlen zeigen würden.

Der Vergleich der Bewegungsaktivität der Gruppe-0,05 nach mehrfacher Applikation von Buprenorphin (0,05 mg/kg s.c. alle zwölf Stunden) vor (d7) und nach einer Thorakotomie (d9, d10) zeigt für den ersten postoperativen Tag kaum Veränderungen.

Entgegen den Erwartungen richteten sich die Tiere der Gruppe-0,05 am ersten postoperativen Tag insgesamt signifikant häufiger als präoperativ im Eckbereich auf, was vor allem nach einem Eingriff im Brustraum gegen eine Beeinträchtigung durch Restschmerz spricht. Darauf weist auch die weitgehende Wiederangleichung des Rhythmus der allgemeinen lokomotorischen Aktivität und der Aufrichtungen im Futterbereich an den während der Basisaktivitätsmessung ermittelten Rhythmus hin. Die Verminderung der Aufrichthandlungen im Futterbereich zu Beginn der Messung kann darauf zurückgeführt werden, dass sich der antinozizeptive Effekt von Buprenorphin nach subkutaner Gabe erst nach ca. 30 Minuten einstellt (ABBOTT und BONDER 1997). In diesem ersten Zeitabschnitt war die Schmerzlinderung vermutlich noch nicht ausreichend, um Aufrichtungen im Zuge der Futteraufnahme zu erlauben, die normalerweise vor allem während der ersten Stunden der Dunkelphase erfolgen. Ab der Mitte der Dunkelphase, einem Zeitpunkt an dem Buprenorphin seine volle analgetische Effektivität entfaltet hat, treten Aufrichthandlungen im Futterbereich dagegen - vermutlich kompensatorisch - vermehrt auf.

Im Gegensatz zu diesen eher geringfügigen Veränderungen der Bewegungsaktivität der Gruppe-0,05 zeigen sich postoperativ deutliche Effekte in den Parametern Körpergewichtsveränderung, Futter- und Wasseraufnahme, die alle drei eine signifikante Reduktion erfahren. Aus verschiedenen Studien von LILES und FLECKNELL (1993a, b) ist bekannt, dass chirurgische Eingriffe bei Ratten postoperativ zu einer Reduktion der Futteraufnahme, der Wasseraufnahme, des Körpergewichtes und der lokomotorischen Aktivität führen. Die Autoren konnten einen Zusammenhang zwischen der Schwere des jeweiligen Eingriffs und dem Grad der Veränderungen feststellen. Je schwerer der operative Eingriff war, umso deutli-

DISKUSSION

cher zeigten sich Reduktionen vor allem der Wasseraufnahme und der Bewegungsaktivität (LILES und FLECKNELL 1993a, b).

Nachdem die Bewegungsaktivität der Gruppe-0,05 postoperativ kaum Veränderungen zeigt, liegt der Schluss nahe, dass die verwendete Dosierung von 0,05 mg/kg Buprenorphin, im Abstand von zwölf Stunden appliziert, ausreichend war, um eine effektive analgetische Versorgung zu gewährleisten. Die Veränderungen der physiologischen Parameter können hingegen als Ausdruck eines deutlich reduzierten Allgemeinbefindens angesehen werden, das auf die Nachwirkungen des hochinvasiven operativen Eingriffs zurückzuführen ist.

Auch am zweiten Tag nach dem operativen Eingriff erfolgt die allgemeine lokomotorische Aktivität in einem Rhythmus, der sich nur geringfügig von dem während der Basisaktivitätsmessung registrierten unterscheidet. Gegenüber dem ersten postoperativen Tag zeigen die Tiere lediglich eine verringerte Geschwindigkeit. Dies wird auf eine Verbesserung des Befindens und eine Beruhigung der Tiere am zweiten postoperativen Tag zurückgeführt. Gegenüber der präoperativen Aktivität am Tag d7 tritt eine deutliche Verringerung der stationären Bewegungen auf. Eine Untersuchung von ROUGHAN und FLECKNELL (2000) zeigte bei Ratten postoperativ unter Einfluss von Buprenorphin eine Verminderung der ventralen Körperpflegeverhaltens. Dies könnte auch in der vorliegenden Studie ursächlich für die veränderten Werte sein. Nachdem sich eine solche Veränderung hier am ersten postoperativen Tag aber nicht zeigte, ist es unwahrscheinlich, dass sie eine Reaktion auf den operativen Eingriff darstellt und z.B. durch Schmerz verursacht wird. Eher ist zu vermuten, dass sich auch in diesem Parameter am zweiten Tag nach dem operativen Eingriff eine Art Erschöpfungszustand und ein vermehrtes Ruhebedürfnis der Tiere widerspiegelt.

Trotz deutlich selteneren Aufrichtungen im Futterbereich nehmen die Tiere der Gruppe-0,05 tendenziell mehr Futter auf als am ersten postoperativen Tag. Dies spricht dafür, dass die Effektivität der einzelnen Aufrichthandlungen im Futterbereich zunimmt. Wahrscheinlich sind die Tiere jetzt kräftiger, können sich länger aufrecht halten und sich daher besser auf die Futterraufnahme konzentrieren als am ersten postoperativen Tag. Insgesamt bleiben aber sowohl die Futterraufnahme als auch die Wasseraufnahme verglichen mit den präoperativen Verhältnissen am Tag d7 weiterhin deutlich verringert. Die Körpergewichtsveränderung ist gegenüber d7 zwar nicht mehr signifikant, dennoch nehmen die Tiere weiterhin ab.

In einer Untersuchung von JABLONSKI et al. (2001) verloren die meisten mit Buprenorphin (0,01mg/kg oder 0,05mg/kg s.c.) behandelten Ratten postoperativ über mindestens zwei Tage an Körpergewicht. Das Auftreten von Pica-Verhalten (CLARK et al. 1997), das als eine mögliche Ursache für diese Effekte in Frage kommt, wurde in der vorliegenden Studie wie auch

DISKUSSION

bei JABLONSKI et al. (2000) dadurch verhindert, dass die Versuchstiere beider Dosisgruppen postoperativ auf schwer aufzunehmendem Einstreumaterial (hier kurzgeschnittenes, sterilisiertes Heu) gehalten wurden. Nachdem die Versuchstiere in ihrer Studie trotz erhöhter Futter- und Wasseraufnahme abnahmen, zogen JABLONSKI et al. (2001) als eine andere mögliche Ursache auch einen negativen Effekt des Buprenorphins auf die gastrointestinale Motilität und/oder Absorption in Betracht.

Für die Gruppe-0,1 zeigt ein Vergleich der Bewegungsaktivität nach mehrfacher Gabe von Buprenorphin in Höhe von 0,1mg/kg s.c. alle zwölf Stunden vor (d7) und nach (d9, d10) Thorakotomie hingegen markante Veränderungen.

Am ersten postoperativen Tag zeigen die Ratten der Gruppe-0,1 vor allem zu Beginn der Dunkelphase eine deutlich erhöhte Bewegungsaktivität, die sich in einer Vermehrung sowohl der allgemeinen lokomotorischen Aktivität, der stationären Bewegung als auch des Aufrichtungsverhaltens bemerkbar macht. Der zeitliche Verlauf und der Umfang der Veränderungen lassen darauf schließen, dass die anfänglich auftretende Aktivitätserhöhung eine Reaktion auf die kurz vor Beginn der Messung im Rahmen des Injektionsvorganges erfolgten Manipulationen darstellt. Als Ursache für eine so deutliche und umfassende Erregungsreaktion auf relativ geringfügige Manipulation kommt vor allem Schmerz in Frage. Dass der anfänglich beobachtete Effekt ab der Mitte der Dunkelphase in sein Gegenteil umschlägt und sich jetzt eine deutliche Verminderung der genannten Parameter zeigt, unterstützt diese These. Offensichtlich kommt es hier aufgrund der einsetzenden analgetischen Wirkung der kurz vor der Messung applizierten Buprenorphin-Dosis zu einer Abnahme des Schmerzes und damit zu einer Beruhigung der Tiere. Auffällig ist in dieser Versuchsgruppe auch das im Vergleich zu präoperativen Verhältnissen am Tag d7 dauerhaft vermehrte Aufrichtungsverhalten im Futterbereich bei einer gleichzeitig signifikant verringerten Futteraufnahme. Die Aufrichtungen erfolgen dennoch in einem ähnlichen Rhythmus wie am Tag der Basisaktivitätsmessung. Die Tiere zeigen also Appetenz, nehmen aber kaum Nahrung auf. Dies könnte wiederum darauf hinweisen, dass während der Aufrichtung unterhalb des Futterbehälters vermehrt Schmerz aufgetreten ist, weshalb die Tiere beim Fressen immer wieder pausieren mussten. Auch verlieren die Tiere der Gruppe-0,1 genauso wie die Gruppe-0,05 am ersten postoperativen Tag an Gewicht und nehmen signifikant weniger Wasser auf. Da die Tiere bereits am präoperativen Vergleichstag d7 unter Einfluss mehrfacher Dosierungen von Buprenorphin abgenommen haben, fällt die Körpergewichtsveränderung im Vergleich zu d7 jedoch nicht signifikant aus.

DISKUSSION

Am zweiten postoperativen Tag zeigen die Versuchstiere der Gruppe-0,1 eine sowohl gegenüber dem ersten postoperativen Tag als auch gegenüber dem präoperativen Tag d7 deutlich verringerte allgemeine lokomotorische Aktivität und eine deutlich Abnahme der Bewegungs-Unruhe, während der Rhythmus der allgemeinen lokomotorischen Aktivität aber dem der Basisaktivitätsmessung ähnelt. Diese Veränderungen könnten darauf zurückzuführen sein, dass der Grad der Schmerzen am zweiten postoperativen Tag abgenommen hat, weshalb auch die am Tag zuvor aufgetretene deutliche Reaktion auf die Manipulation vor der Messung entfällt. Es scheint sich auch bei dieser Gruppe eine Art Erschöpfungszustand und Beruhigung einzustellen. Die Tiere ruhen nun deutlich länger und regelmäßiger als am ersten Tag nach der Operation. Auch sind eindeutige Anzeichen zu beobachten, die für eine Erholung der Tiere sprechen. So erfolgen die Aufrichtungen im Futterbereich nun wieder seltener, dabei aber effektiver und weiterhin in einem Rhythmus, der dem der Basisaktivität ähnelt. Verglichen mit dem ersten postoperativen Tag steigt die Futteraufnahme signifikant und unterscheidet sich nun nicht mehr von der präoperativ am Tag d7 gemessenen. Zusammen mit einer Angleichung der Wasseraufnahme und der Körpergewichtsveränderung an die präoperativen Werte sprechen also auch die physiologischen Parameter für eine deutliche Verbesserung des Allgemeinzustandes der Tiere der Gruppe-0,1 am zweiten postoperativen Tag.

Die Unterschiede zwischen den beiden Dosisgruppen an den beiden postoperativen Tagen sind auffällig. Es drängt sich eine Bewertung der analgetischen Vorgehensweisen auf.

Orientiert man sich allein an den Bewegungsdaten, so scheinen die Versuchstiere der Gruppe-0,05, die postoperativ Buprenorphin in Höhe von 0,05 mg/kg alle zwölf Stunden erhalten, analgetisch ausreichend versorgt zu sein. Die auffällige Erhöhung der Aktivität der Gruppe-0,1 in den ersten Stunden der Messung am ersten postoperativen Tag weist dagegen darauf hin, dass diese Tiere trotz der doppelten Menge Buprenorphin in Höhe von 0,1 mg/kg alle zwölf Stunden zu Beginn der Aktivitätsmessung Schmerz empfunden haben.

Eine Erklärung für den geringeren und vor allem weniger lang anhaltenden analgetischen Effekt der höheren gegenüber der niedrigeren Dosierung könnte das Auftreten des sowohl von DUM und HERZ (1981) als auch von COWAN et al. (1977a, b) in ihren Studien beschriebenen so genannten Ceiling-Effektes sein. Bei einer Steigerung der Buprenorphin-Dosis über eine Maximaldosis hinaus kommt es dabei zu einer Abnahme des analgetischen Effektes. Es tritt eine Verringerung der agonistischen Eigenschaften zugunsten eines Anstiegs der antagonistischen Eigenschaften auf (DUM und HERZ 1981). Als zugrunde liegenden Mechanismus vermuten DUM und HERZ (1981) prinzipiell kooperative Rezeptor-

DISKUSSION

Interaktionen, während COWAN et al. (1977a) einen nicht-kompetitiven Auto-Antagonismus des Buprenorphin durch die Bindung an einen zweiten unabhängigen Rezeptor als ursächlich vermuteten. Bis heute sind diese den speziellen Wirkungsweisen von Buprenorphin zugrunde liegenden Mechanismen nicht zufriedenstellend geklärt.

Bezieht man jedoch die Entwicklung der physiologischen Parameter in die Beurteilung mit ein, so liegt ein anderer Schluss nahe.

Parameter wie die Veränderung des Körpergewichtes, der Futteraufnahme oder der Wasseraufnahme wurden in den letzten Jahren in verschiedenen Studien zur Bewertung der Effektivität postoperativer analgetischer Behandlungen verwendet (LILES und FLECKNELL 1993a, b, 1994, LILES et al. 1998, FLECKNELL et al. 1999, JABLONSKI et al. 2001). Je geringer Veränderungen dieser Parameter bei analgetisch behandelten Ratten im Vergleich zu unbehandelten Kontrollen ausfielen, desto besser wurde die Schmerztherapie bewertet. In der vorliegenden Studie wurde aus ethischen Gründen auf postoperativ unbehandelte Kontrollgruppen verzichtet. Ein Vergleich der an den einzelnen Versuchstagen für die jeweiligen Dosisgruppen erhobenen physiologischen Daten zeigt für die Tiere der Gruppe-0,1 aber bereits am zweiten postoperativen Tag einen deutlich verbesserten Allgemeinzustand, während die Tiere der Gruppe-0,05 sich wesentlich langsamer erholen. Die physiologischen Daten deuten somit eher darauf hin, dass die höhere Dosierung von Buprenorphin das effektivere analgetische Regime darstellt.

WHEELER-ACETO und COWAN (1991) konnten zeigen, dass Buprenorphin in tonischen analgesiometrischen Tests, in denen Stimuli mit länger anhaltendem Schmerzeffekt verwendet werden, eine höhere analgetische Effektivität erreicht als in phasischen analgesiometrischen Tests, in denen die verwendeten Stimuli nur kurzzeitige nozizeptive Effekte hervorrufen. Ein Ceiling-Effekt trat in ihrer Untersuchung nur im phasischen Test auf, während Buprenorphin im tonischen analgesiometrischen Test auch in höheren Dosierungen seine volle Effektivität beibehielt. Postoperativer Schmerz ähnelt in Bezug auf die Schmerzleitung und -verarbeitung eher dem in tonischen Tests hervorgerufenen Schmerz (YEOMANS und PROUDFIT 1994, 1996). Der in der eigenen Untersuchung durch die Manipulation in Verbindung mit der Analgetika-Applikation und Aufrichtungen aufgetretene Schmerz ist möglicherweise eher mit dem in phasischen Tests ausgelösten kurzzeitigen akuten Schmerz zu vergleichen. Dies könnte bedeuten, dass in der höheren Dosierung von 0,1 mg/kg zwar in Bezug auf den durch die Manipulation erzeugten kurzzeitigen akuten Schmerz ein Ceiling-Effekt aufgetreten ist, weshalb die Tiere deutlich mit einer Aktivitätserhöhung reagierten und auch Aufrichtungen im Zuge der Futteraufnahme

DISKUSSION

immer wieder unterbrechen mussten. Die Bekämpfung des durch den operativen Eingriff hervorgerufenen anhaltenden unterschweligen Schmerzes könnte aber dennoch effektiv gewesen sein und sogar die Effektivität der geringeren Dosierung übertroffen haben. Dies würde auch die deutlich schneller erfolgende Besserung des Allgemeinzustandes der Gruppe-0,1 verglichen mit den Tieren der Gruppe-0,05 erklären.

Dass am zweiten postoperativen Tag in der Gruppe-0,1 keine deutliche Reaktion auf dasselbe Handling wie am Vortag aufgetreten ist, kann mit einer Abnahme des Schmerzgrades am zweiten postoperativen Tag erklärt werden. Möglicherweise war die analgetische Wirkung hier trotz des Auftretens eines Ceiling-Effektes ausreichend, um den nun verringerten Schmerz effektiv zu bekämpfen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie können nicht in der Form interpretiert werden, dass bei Ratten generell ein Zusammenhang zwischen Schmerz und einer Erhöhung der Bewegungsaktivität besteht. Zum einen ist die allgemeine Erhöhung der Aktivität der Gruppe-0,1 am ersten postoperativen Tag als eine Reaktion auf einen akuten, durch die Manipulation provozierten Schmerz zu werten, der nicht mit dem postoperativ dauerhaft vorhandenem Schmerz vergleichbar ist. Zum anderen wurden in der vorliegenden Untersuchung aus ethischen Gründen postoperativ keine unbehandelten Kontrollgruppen eingesetzt. Um die Frage zu klären, ob postoperativer Schmerz auch ohne Provokation zu einer Erhöhung der Aktivität führt, sind weitere Studien unter Verwendung entsprechender Kontrollgruppen notwendig.

4.5 Ausblick

Die vorliegende Untersuchung zeigt, dass sich das verwendete Meßsystem ACTIFRAME[®] zur differenzierten Messung verschiedenster Bewegungsparameter bei kleinen Labornagern eignet. Zu beachten ist jedoch die interindividuelle Variabilität der Bewegungsaktivität dieser Tiere, weshalb immer Maßnahmen ergriffen werden sollten, um diese zu reduzieren.

Mithilfe des Messsystems konnten markante Unterschiede in der postoperativen Bewegungsaktivität der beiden Dosisgruppen festgestellt werden, die auf einen deutlichen Unterschied in der analgetischen Effektivität der beiden Dosierungen nach einer Thorakotomie hinweisen.

Es ist abzuklären, ob die hier gemessenen Ergebnisse reproduzierbar sind. Ist dies der Fall, so könnte das hier verwendete Messsystem möglicherweise zur postoperativen Überwachung kleiner Labornagern eingesetzt werden. Die Beurteilung der Effektivität einer Schmerzbehandlung könnte unter geringem Personalaufwand und ohne eine Beeinträchtigung durch Handling oder Provokation von Schmerzreaktionen während der aktiven Phase der Tiere erfolgen.

5 ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Studie wurde die nächtliche Bewegungsaktivität männlicher Wistar-Ratten unter Einfluss zweier therapeutischer Dosierungen von Buprenorphin vor und nach einer Thorakotomie untersucht.

Die Registrierung der zehn zur Beurteilung ausgewählten Bewegungsparameter erfolgte mit der ACTIFRAME[®]-Infrarot-Anlage, einem Computer-gestützten Aktivitätsmesssystem zur Registrierung der Aktivität von kleinen Labornagern. Die Messungen erfolgten jeweils kontinuierlich über die gesamten zwölf Stunden einer Dunkelphase hinweg (19:00 Uhr bis 7:00 Uhr).

20 männliche Wistar-Ratten wurden randomisiert auf zwei Dosisgruppen 0,05 mg/kg s.c. (n=10) bzw. 0,1 mg/kg s.c. (n=10) verteilt. Für jede Dosisgruppe wurden sechs aufeinander folgende Aktivitätsmessungen durchgeführt:

- Messung der Basisaktivität
- Messung der Aktivität nach der Gabe einer Kontrollinjektion (isotone NaCl-Lösung)
- Messung der Aktivität nach einer Einzeldosis Buprenorphin
- Messung der Aktivität nach mehrfacher Gabe von Buprenorphin im Abstand von zwölf Stunden
- Messung der Aktivität am ersten Tag nach einer Thorakotomie unter Einfluss mehrfacher Gabe von Buprenorphin im Abstand von zwölf Stunden
- Messung der Aktivität am zweiten Tag nach einer Thorakotomie unter Einfluss mehrfacher Gabe von Buprenorphin im Abstand von zwölf Stunden

Ein Vergleich der Bewegungsdaten aus den sechs verschiedenen Messungen innerhalb der einzelnen Dosisgruppen zeigte, dass Buprenorphin dosisabhängig sowohl aktivierende als auch sedative Effekte hervorruft. So führte eine Einzeldosis Buprenorphin in Höhe von 0,05 mg/kg s.c. zu einer reinen Aktivitätserhöhung. Eine Einzeldosis in Höhe von 0,1 mg/kg s.c. Buprenorphin verursachte dagegen einen biphasischen Effekt mit einer anfänglichen sedativen Phase auf die eine Phase erhöhter Aktivität folgte. Gegenüber der Aktivitätserhöhenden Wirkung zeigte sich in der niedrigeren Dosierung bereits nach dreimaliger Applikation im Abstand von zwölf Stunden ein Gewöhnungseffekt. Dieser trat in der höheren Dosierung nach dreimaliger Applikation nur gegenüber der sedativen Wirkung auf, wohingegen der Aktivitätserhöhende Effekt sich eher noch verstärkte.

Die postoperativ erhobenen Aktivitätsdaten deuteten zudem auf einen mangelnden analgetischen Effekt der höheren Buprenorphin-Dosierung (0,1 mg/kg s.c. alle zwölf Stunden)

ZUSAMMENFASSUNG

gegenüber durch Manipulation akut auftretenden Schmerz hin. Ursache hierfür könnte das Auftreten des aus phasischen analgesiometrischen Tests bekannten Ceiling-Effektes gewesen sein.

6 SUMMARY

Effects of buprenorphine administration on pre- and post-surgical locomotor activity in the laboratory rat: A comparison of automated activity measurements.

The present study investigated the pre- and post-surgical locomotor activity of male Wistar rats following two different therapeutic dose regimen of the analgesic buprenorphine. For automated activity measurements the ACTIFRAME[®]-system, an infrared-light-beam system for monitoring nocturnal locomotor activity of small laboratory rodents was used. Ten parameters characterizing spontaneous locomotor activity were recorded continuously during the twelve hours (19:00 p.m. to 7:00 a.m.) of the dark phase of the activity cycle.

20 male Wistar rats were randomized into two test groups receiving either 0.05 mg/kg (n=10) or 0.1 mg/kg (n=10) buprenorphine subcutaneously. For each test group six consecutive activity recordings were conducted in order to determine:

- baseline activity
- activity following a single subcutaneous injection of NaCl-solution
- activity following a single administration of buprenorphine
- activity following repeated administration of buprenorphine every twelve hours
- activity on the first day following thoracotomy (repeated buprenorphine administration every twelve hours)
- activity on the second day following thoracotomy (repeated buprenorphine administration every twelve hours)

A comparison of group activity on the six test days within each of the two dose-groups showed that effects conducted by buprenorphine on locomotor activity of normal rats are dose-dependent and consist of hyperactivating as well as sedative components.

A single dose of 0.05 mg/kg buprenorphine s.c. led to an increase in activity whereas a single dose of 0.1 mg/kg buprenorphine s.c produced a biphasic effect with animals initially showing signs of sedation followed by an increase in activity.

Three repeated administrations of 0.05 mg/kg buprenorphine s.c. every twelve hours led to the development of tolerance to the activating effects of buprenorphine. In contrast animals receiving 0.1 mg/kg buprenorphine s.c. developed tolerance only to the sedative effects whereas the activating effect seemed to have increased.

Activity data recorded post-surgically indicated a significant lack of analgesic efficiency for animals receiving buprenorphine at the higher dose (0.1 mg/kg every twelve hours) regarding

SUMMARY

acute pain caused by manipulation. This effect is likely to reflect the bell-shaped dose-response curve buprenorphine reveals in phasic analgesiometric tests.

7 ANHANG A

Grafische Darstellung der Bewegungsparameter der Gruppe-0,05: Tag d5, d6, d7

Erläuterungen zu den Diagrammen

Signifikante Abweichungen des Mittelwertes zu einer Einzelstunde:

- * = Vergleich d6 zu d5
- * = Vergleich d7 zu d5
- ** = Vergleich d7 zu d6

Signifikante Abweichungen des 12-Stdn-Mittelwertes:

- s = Vergleich d6 zu d5
- s = Vergleich d7 zu d5
- ss = Vergleich d7 zu d6

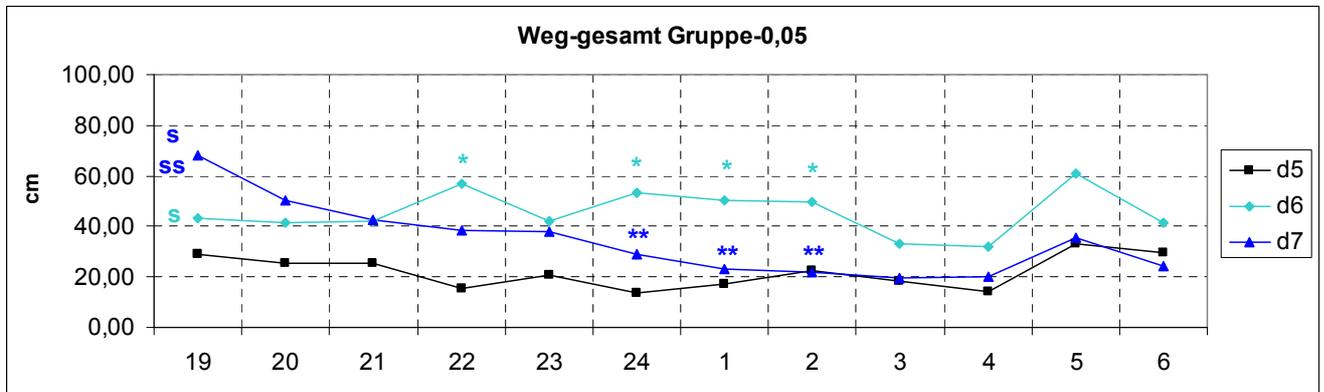


Abbildung 7: Grafische Darstellung des Parameters Weg-gesamt für die Gruppe-0,05 an den Tagen d5, d6 und d7.

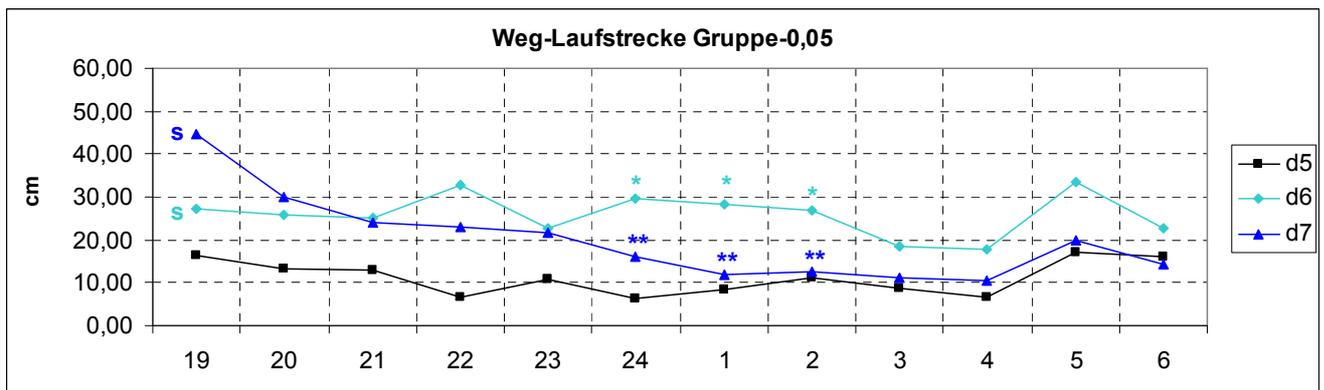


Abbildung 8: Grafische Darstellung des Parameters Weg-Laufstrecke für die Gruppe-0,05 an den Tagen d5, d6 und d7.

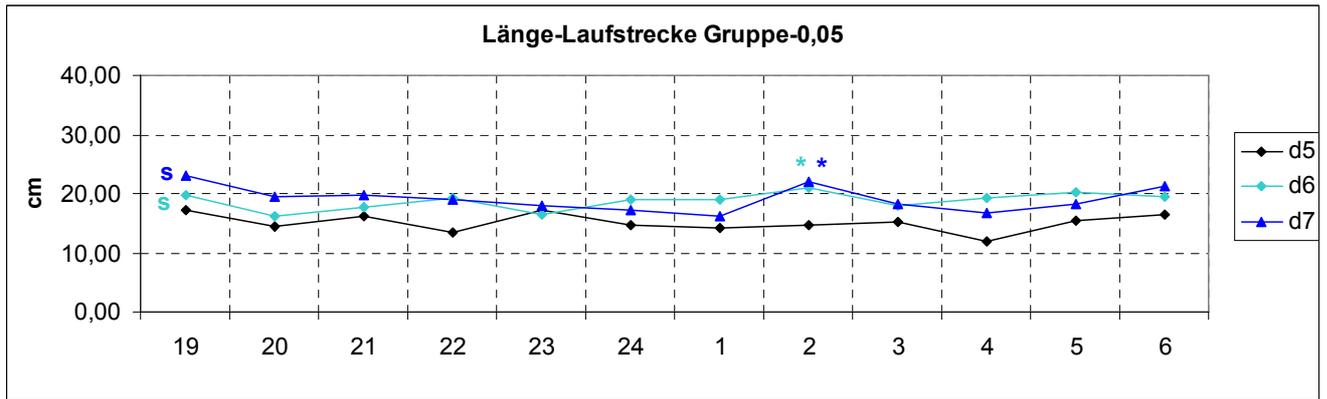


Abbildung 9: Grafische Darstellung des Parameters Länge-Laufstrecke für die Gruppe-0,05 an den Tagen d5, d6 und d7.

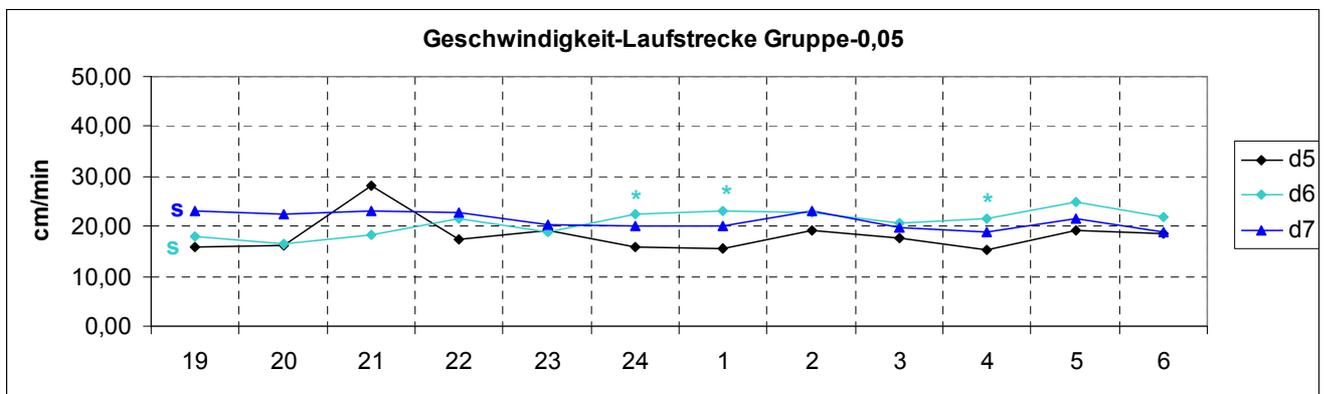


Abbildung 10: Grafische Darstellung des Parameters Geschwindigkeit-Laufstrecke für die Gruppe-0,05 an den Tagen d5, d6 und d7.

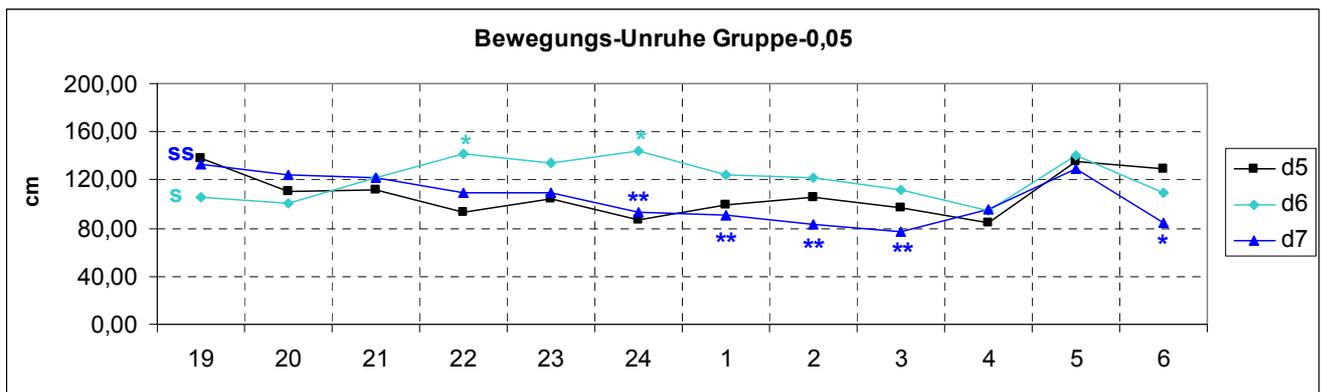


Abbildung 11: Grafische Darstellung des Parameters Bewegungs-Unruhe für die Gruppe-0,05 an den Tagen d5, d6 und d7.

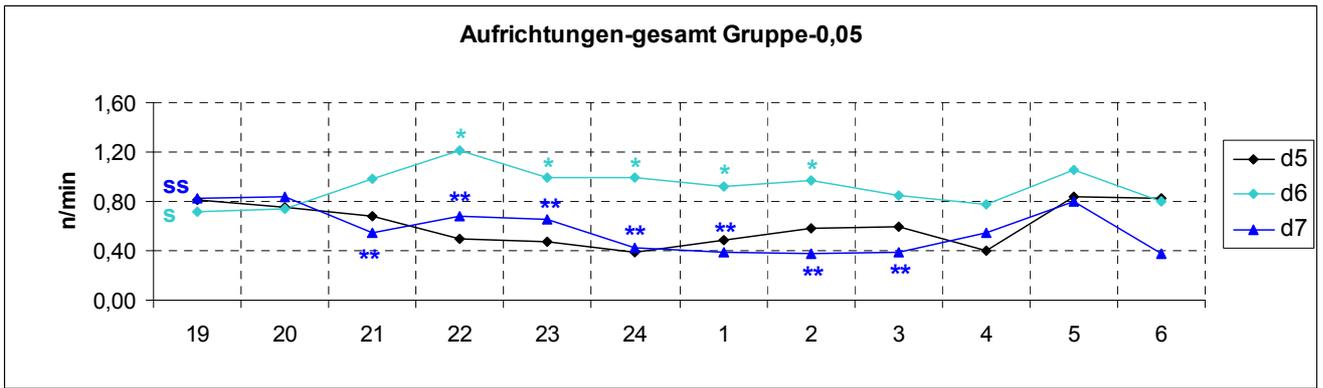


Abbildung 12: Grafische Darstellung des Parameters Aufrichtungen-gesamt für die Gruppe-0,05 an den Tagen d5, d6 und d7.

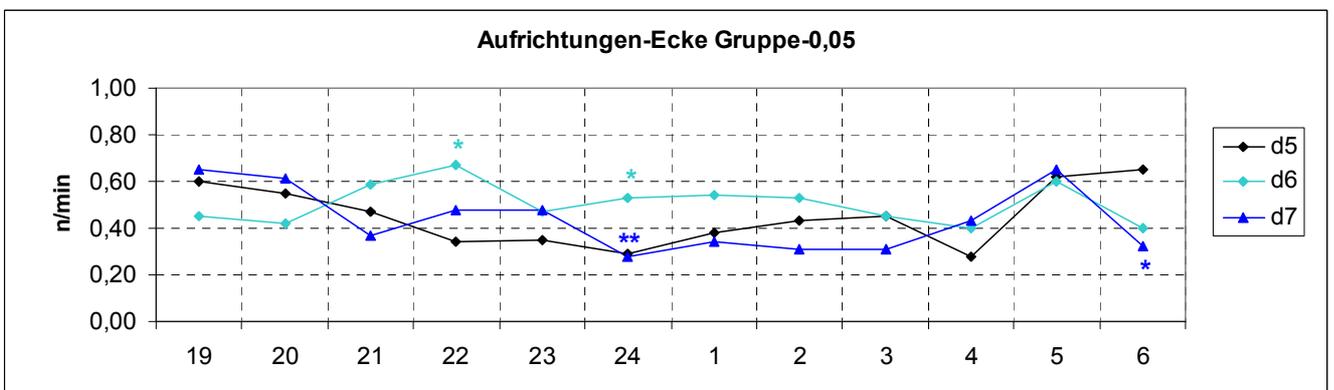


Abbildung 13: Grafische Darstellung des Parameters Aufrichtungen-Ecke für die Gruppe-0,05 an den Tagen d5, d6 und d7.

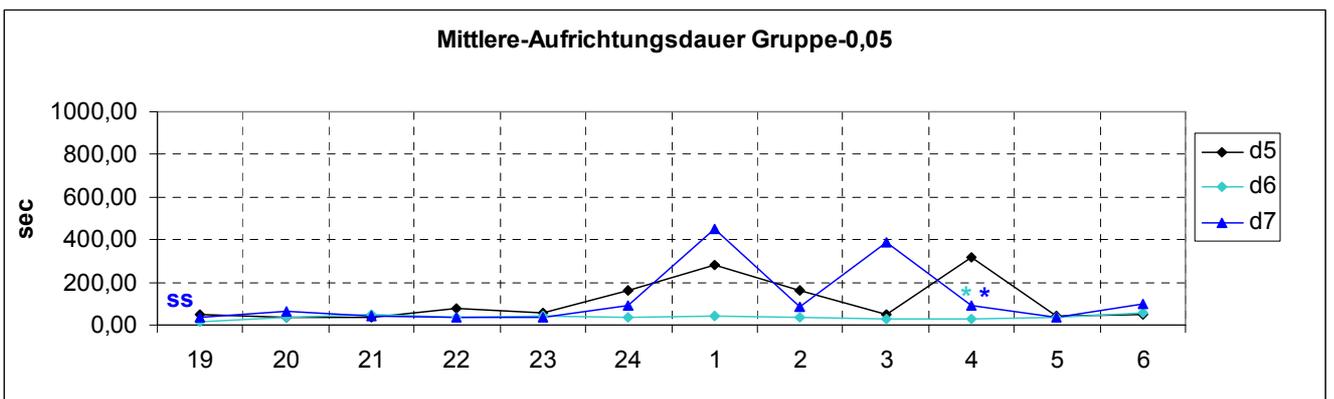


Abbildung 14: Grafische Darstellung des Parameters Mittlere-Aufrichtungsdauer für die Gruppe-0,05 an den Tagen d5, d6 und d7.

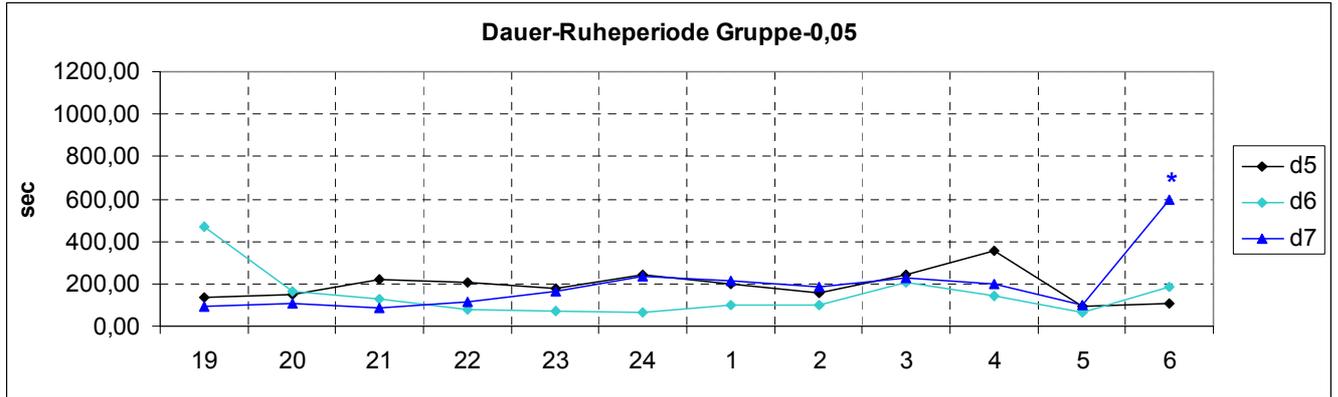


Abbildung 15: Grafische Darstellung des Parameters Dauer- Ruheperiode für die Gruppe-0,05 an den Tagen d5, d6 und d7.

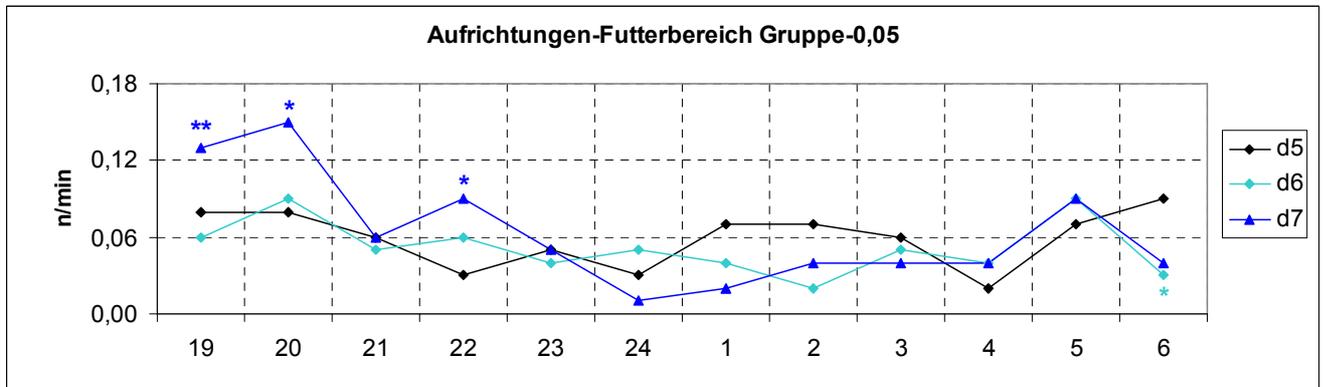


Abbildung 16: Grafische Darstellung des Parameters Aufrichtungen-Futterbereich für die Gruppe-0,05 an den Tagen d5, d6 und d7.

Grafische Darstellung der Bewegungsparameter der Gruppe-0,1: Tag d5, d6, d7

Erläuterungen zu den Diagrammen:

Signifikante Abweichungen des Mittelwertes zu einer Einzelstunde:

- * = Vergleich d6 zu d5
- * = Vergleich d7 zu d5
- ** = Vergleich d7 zu d6

Signifikante Abweichungen des 12-Stdn-Mittelwertes:

- s = Vergleich d6 zu d5
- s = Vergleich d7 zu d5
- ss = Vergleich d7 zu d6

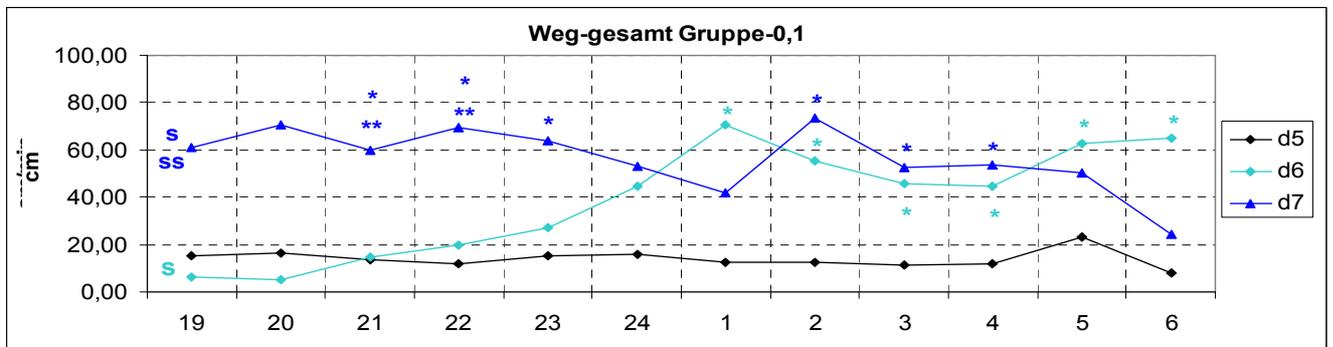


Abbildung 17: Grafische Darstellung des Parameters Weg-gesamt für die Gruppe-0,1 an den Tagen d5, d6 und d7.

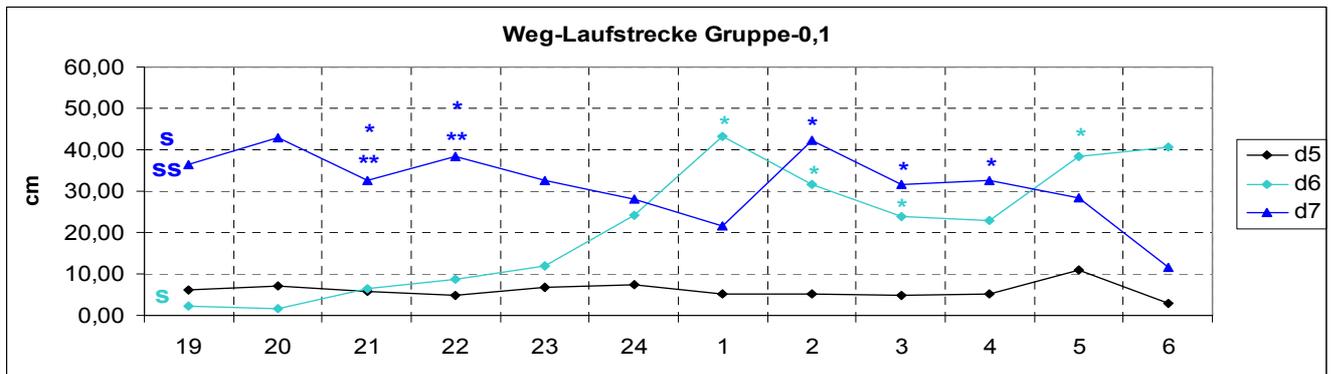


Abbildung 18: Grafische Darstellung des Parameters Weg-Laufstrecke für die Gruppe-0,1 an den Tagen d5, d6 und d7.

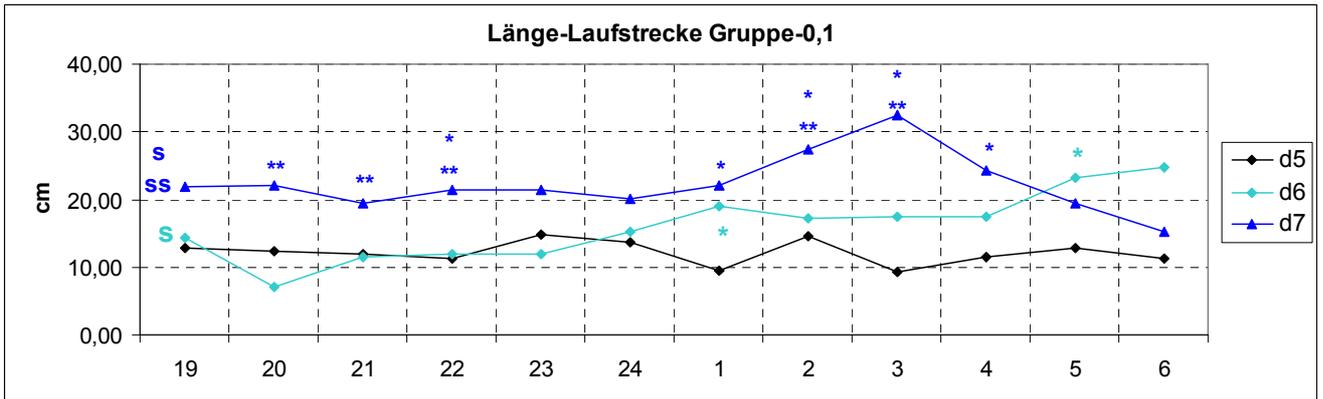


Abbildung 19: Grafische Darstellung des Parameters Länge-Laufstrecke für die Gruppe-0,1 an den Tagen d5, d6 und d7.

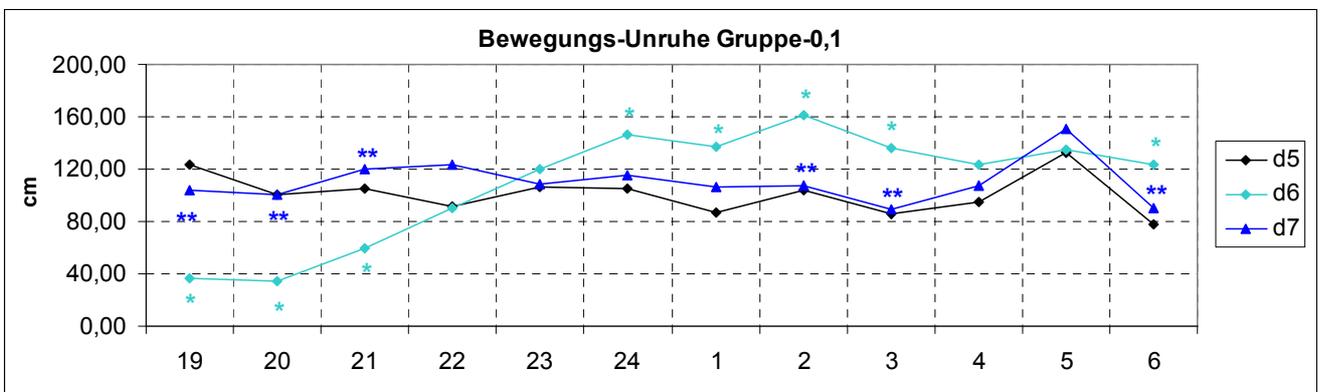


Abbildung 20: Grafische Darstellung des Parameters Bewegungs-Unruhe für die Gruppe-0,1 an den Tagen d5, d6 und d7.

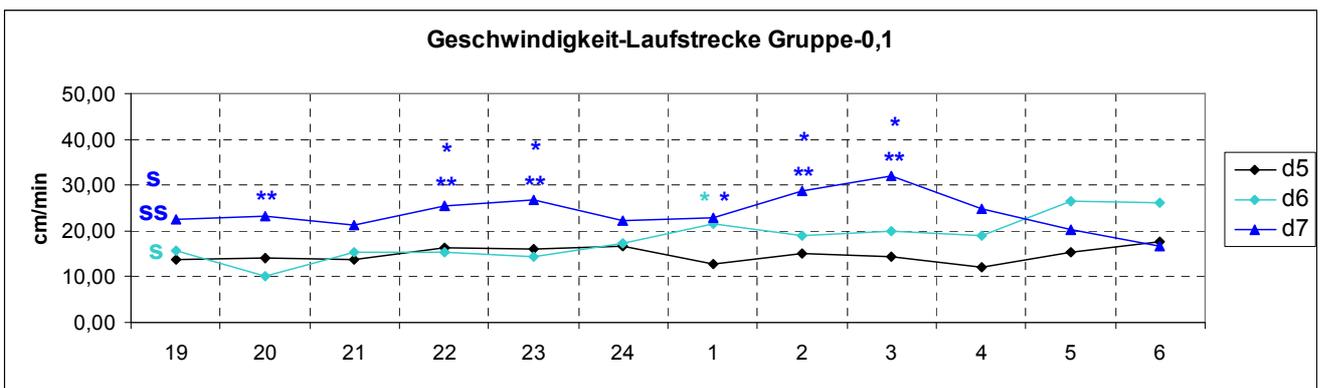


Abbildung 21: Grafische Darstellung des Parameters Geschwindigkeit-Laufstrecke für die Gruppe-0,1 an den Tagen d5, d6 und d7.

ANHANG A

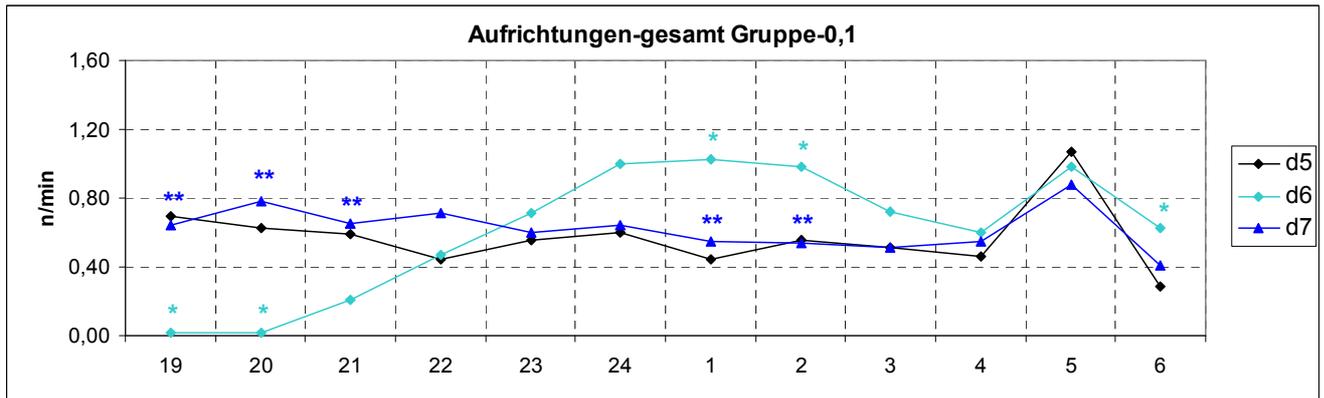


Abbildung 22: Grafische Darstellung des Parameters Aufrichtungen-gesamt für die Gruppe-0,1 an den Tagen d5, d6 und d7.

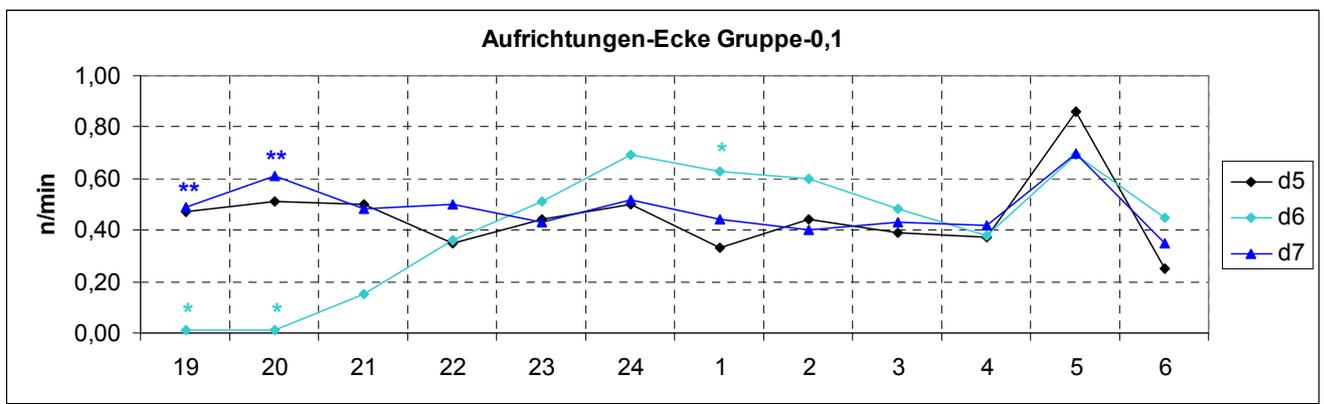


Abbildung 23: Grafische Darstellung des Parameters Aufrichtungen-Ecke für die Gruppe-0,1 an den Tagen d5, d6 und d7.

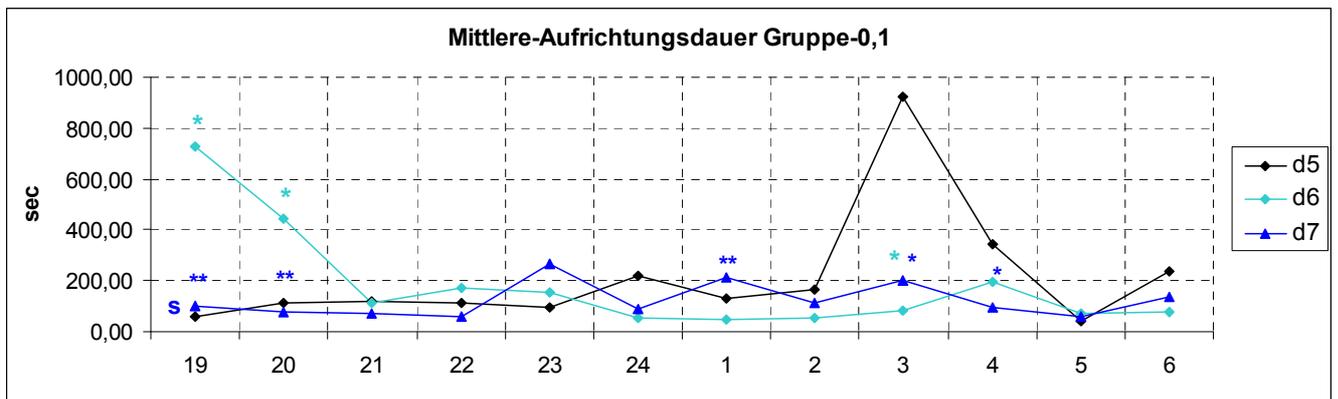


Abbildung 24: Grafische Darstellung des Parameters Mittlere-Aufrichtungsdauer für die Gruppe-0,1 an den Tagen d5, d6 und d7.

ANHANG A

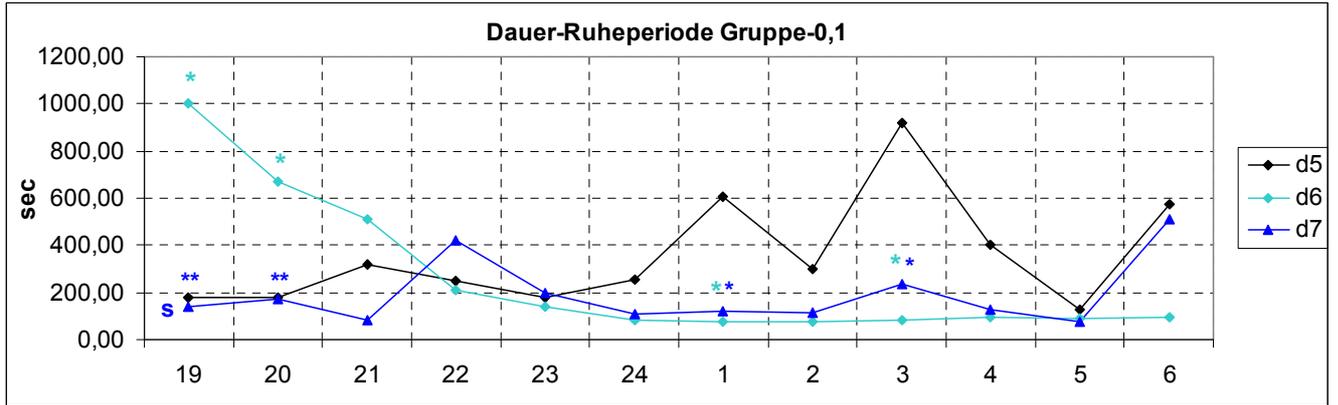


Abbildung 25: Grafische Darstellung des Parameters Dauer-Ruheperiode für die Gruppe-0,1 an den Tagen d5, d6 und d7.

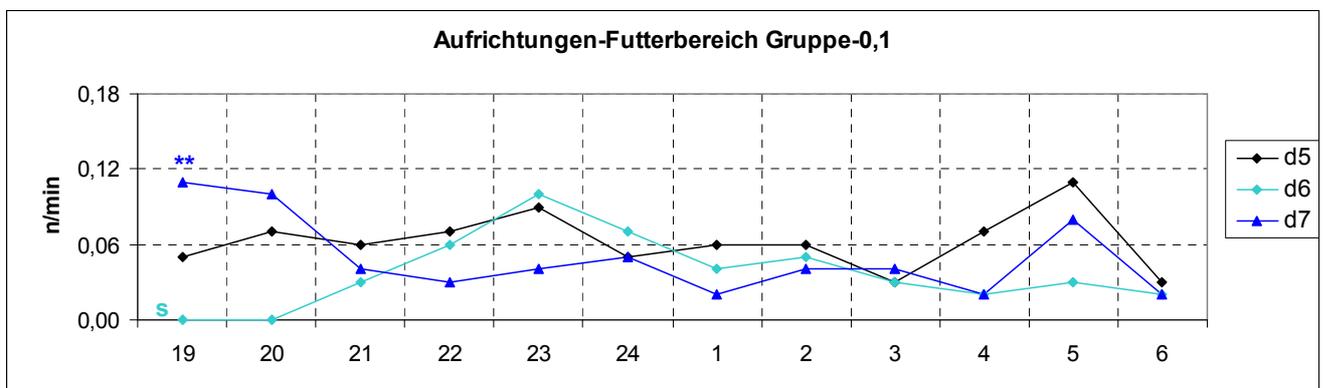


Abbildung 26: Grafische Darstellung des Parameters Aufrichtungen-Futterbereich für die Gruppe-0,1 an den Tagen d5, d6 und d7.

Grafische Darstellung der Bewegungsparameter der Gruppe-0,05: Tag d7, d9, d10

Erläuterungen zu den Diagrammen

Signifikante Abweichungen des Mittelwertes zu einer Einzelstunde:

- * = Vergleich d9 zu d7
- * = Vergleich d10 zu d7
- ** = Vergleich d10 zu d9

Signifikante Abweichungen des 12-Stdn-Mittelwertes:

- s = Vergleich d9 zu d7
- s = Vergleich d10 zu d7
- ss = Vergleich d10 zu d9

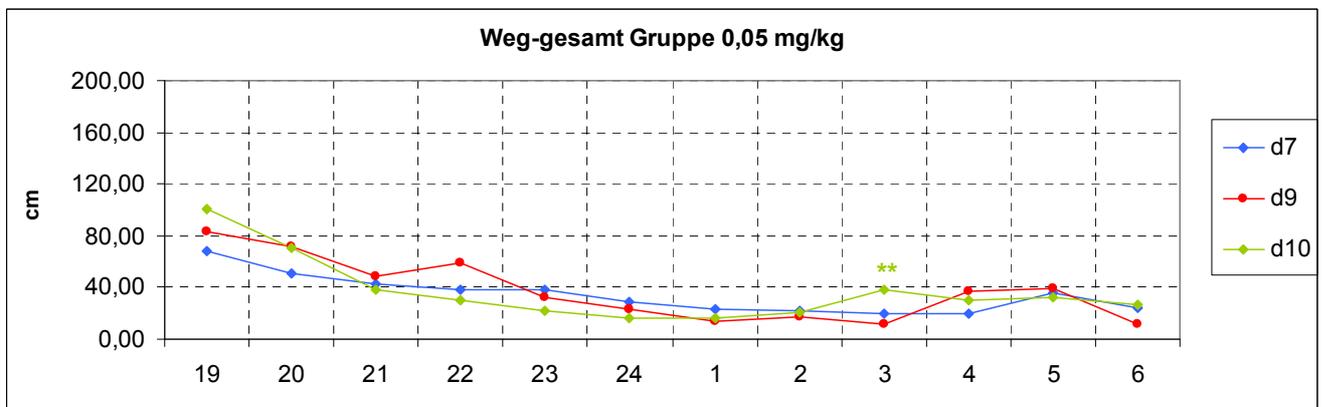


Abbildung 27: Grafische Darstellung des Parameters Weg-gesamt für die Gruppe-0,05 an den Tagen d7, d9 und d10.

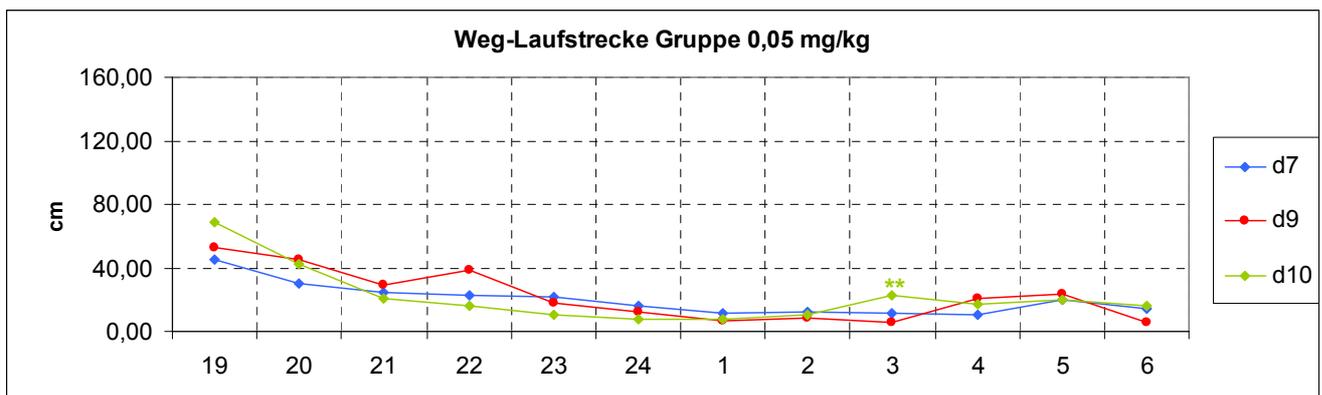


Abbildung 28: Grafische Darstellung des Parameters Weg-Laufstrecke für die Gruppe-0,05 an den Tagen d7, d9 und d10.

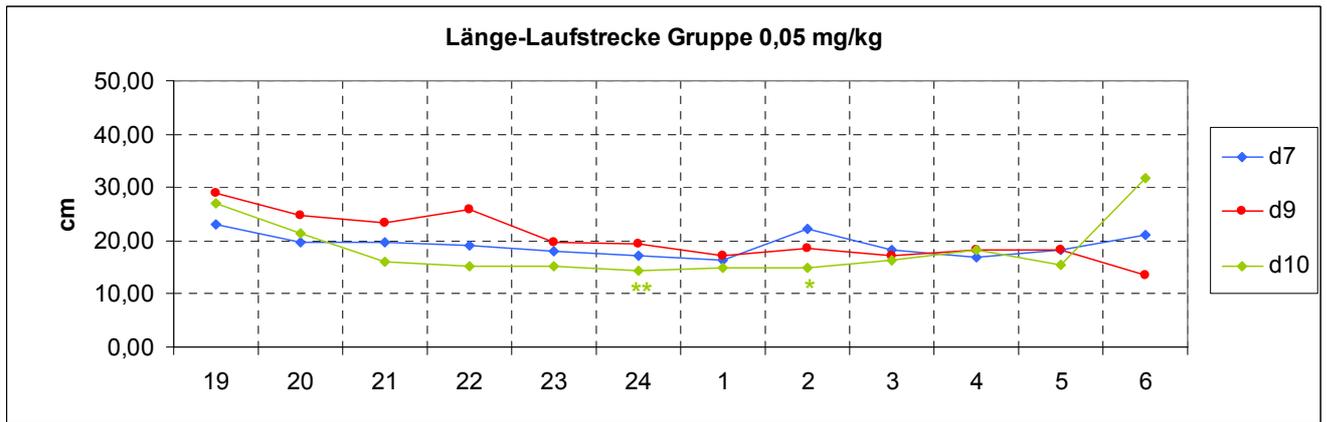


Abbildung 29: Grafische Darstellung des Parameters Länge-Laufstrecke für die Gruppe-0,05 an den Tagen d7, d9 und d10.

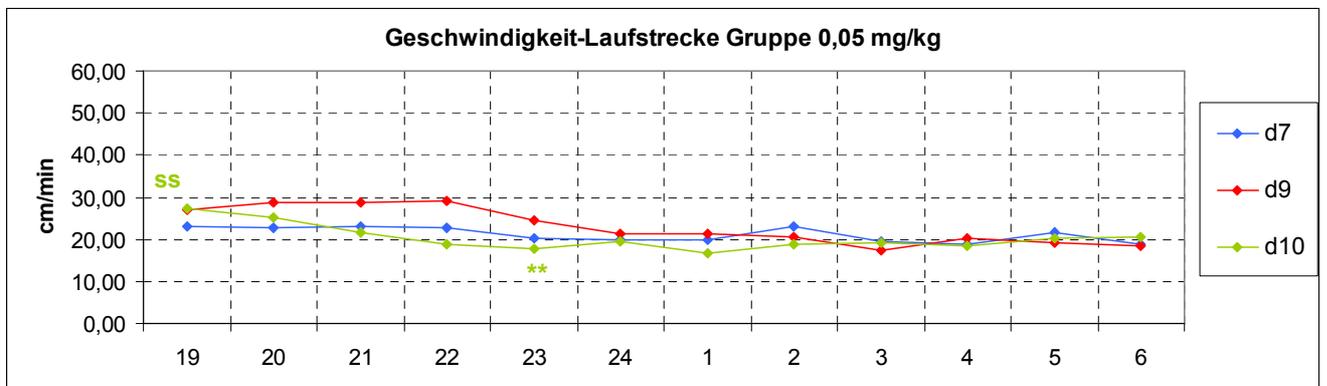


Abbildung 30: Grafische Darstellung des Parameters Geschwindigkeit-Laufstrecke für die Gruppe-0,05 an den Tagen d7, d9 und d10.

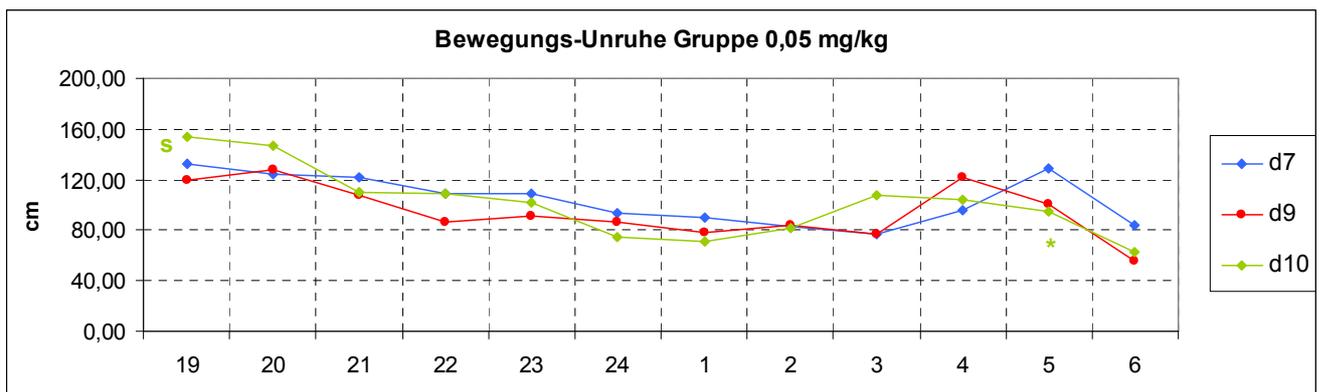


Abbildung 31: Grafische Darstellung des Parameters Bewegungs-Unruhe für die Gruppe-0,05 an den Tagen d7, d9 und d10.

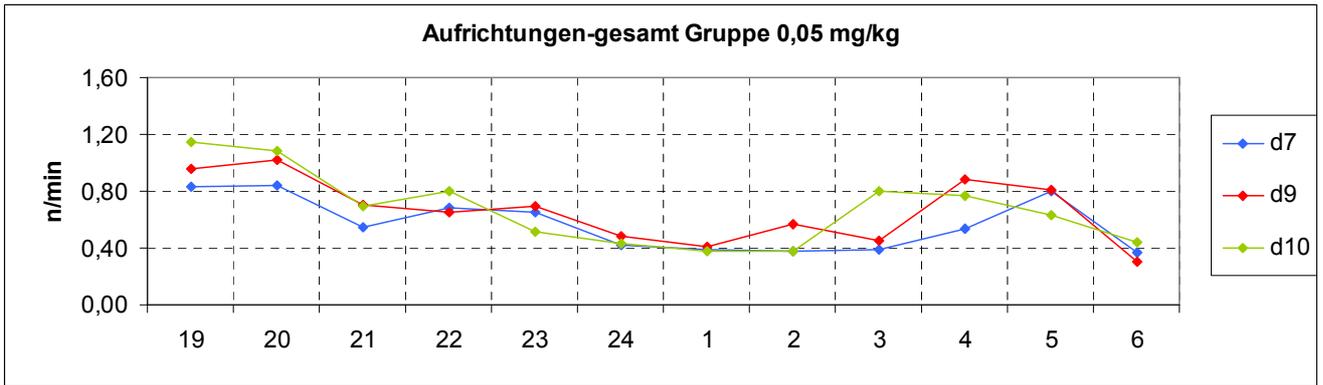


Abbildung 32: Grafische Darstellung des Parameters Aufrichtungen-gesamt für die Gruppe-0,05 an den Tagen d7, d9 und d10.

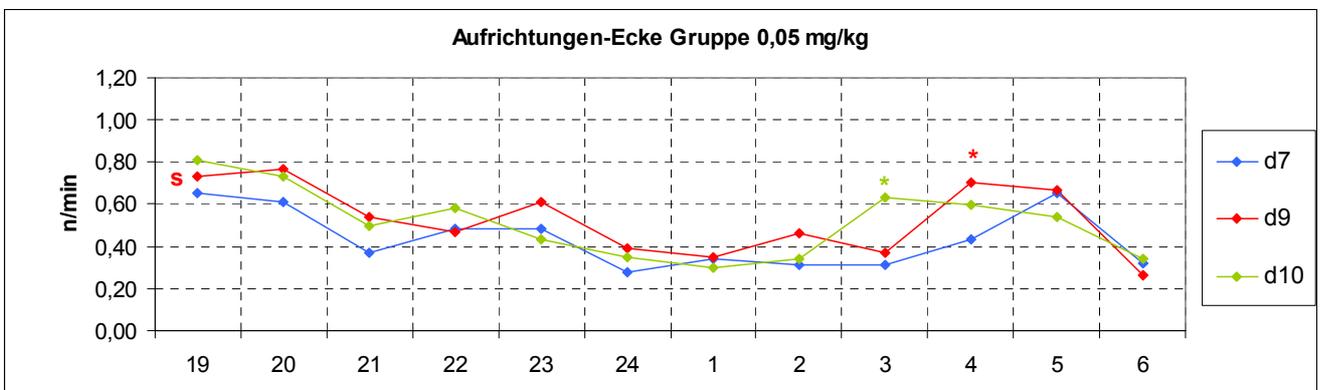


Abbildung 33: Grafische Darstellung des Parameters Aufrichtungen-Ecke für die Gruppe-0,05 an den Tagen d7, d9 und d10.

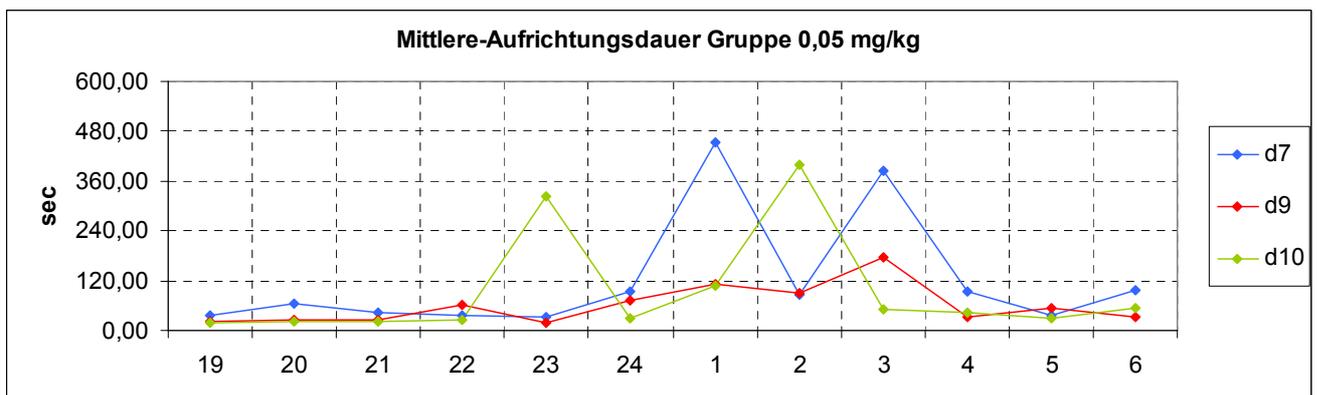


Abbildung 34: Grafische Darstellung des Parameters Mittlere-Aufrichtungsdauer für die Gruppe-0,05 an den Tagen d7, d9 und d10.

ANHANG A

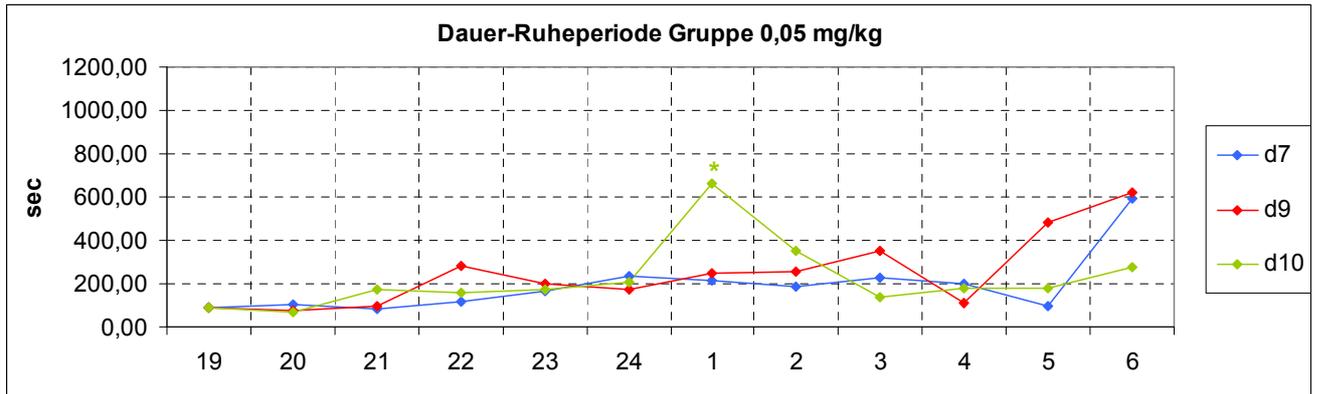


Abbildung 35: Grafische Darstellung des Parameters Dauer-Ruheperiode für die Gruppe-0,05 an den Tagen d7, d9 und d10.

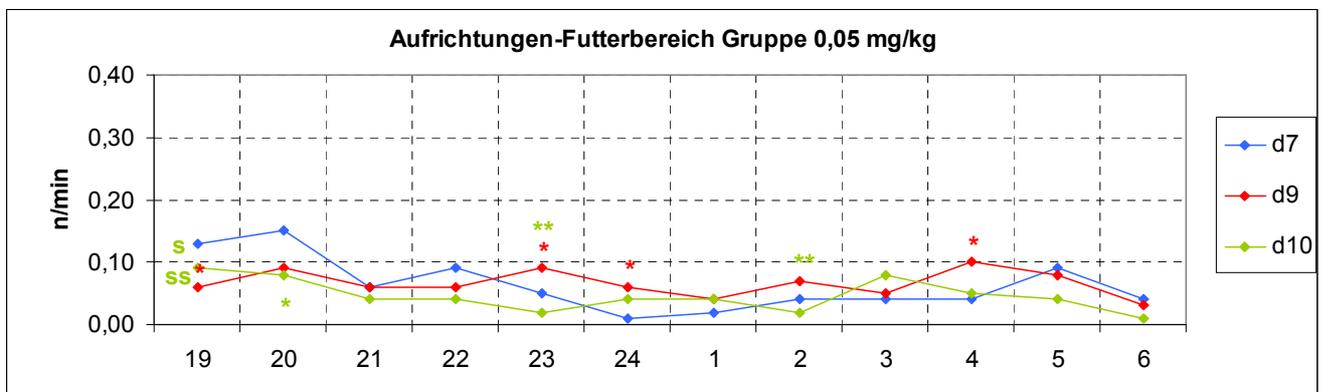


Abbildung 36: Grafische Darstellung des Parameters Aufrichtungen-Futterbereich für die Gruppe-0,05 an den Tagen d7, d9 und d10.

Grafische Darstellung der Bewegungsparameter der Gruppe-0,1: Tag d7, d9, d10

Erläuterungen zu den Diagrammen

Signifikante Abweichungen des Mittelwertes zu einer Einzelstunde:

- * = Vergleich d9 zu d7
- * = Vergleich d10 zu d7
- ** = Vergleich d10 zu d9

Signifikante Abweichungen des 12-Stdn-Mittelwertes:

- s = Vergleich d9 zu d7
- s = Vergleich d10 zu d7
- ss = Vergleich d10 zu d9

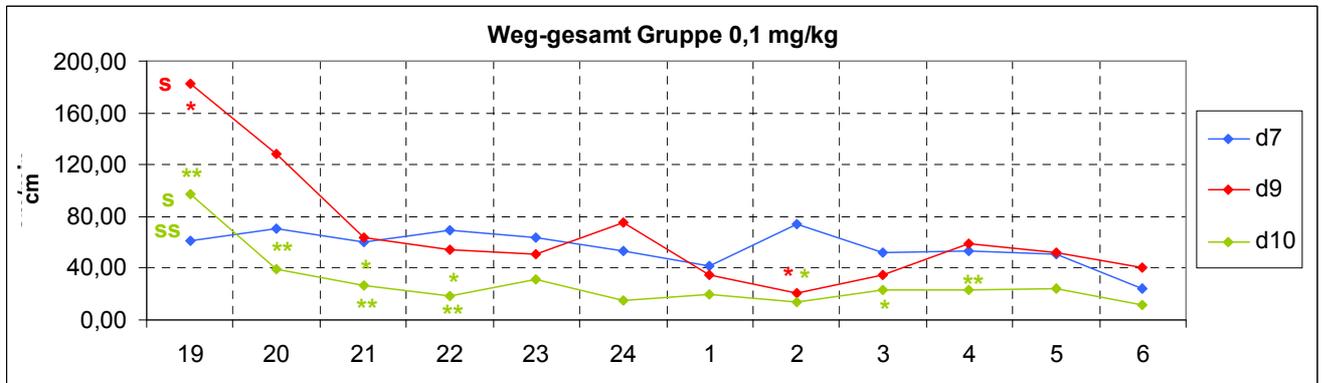


Abbildung 37: Grafische Darstellung des Parameters Weg-gesamt für die Gruppe-0,1 an den Tagen d7, d9 und d10.

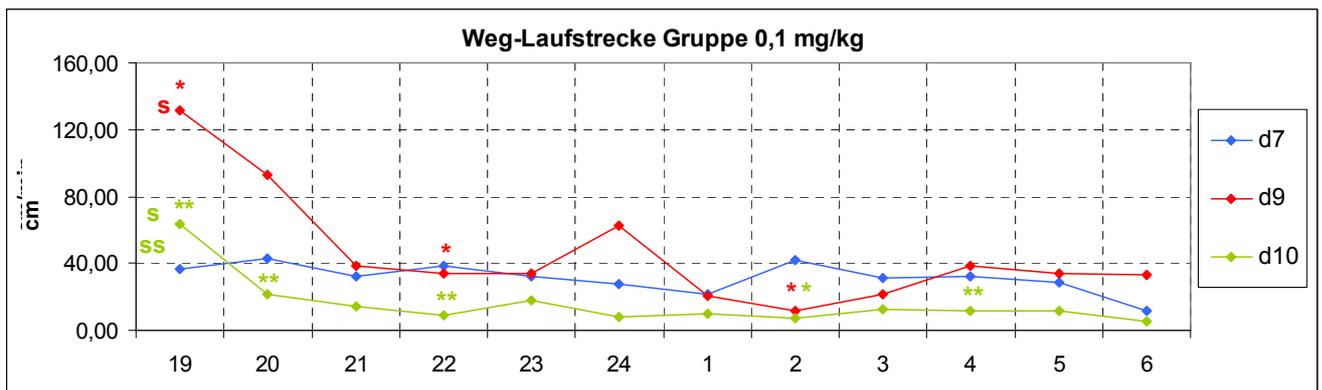


Abbildung 38: Grafische Darstellung des Parameters Weg-Laufstrecke für die Gruppe-0,05 an den Tagen d7, d9 und d10.

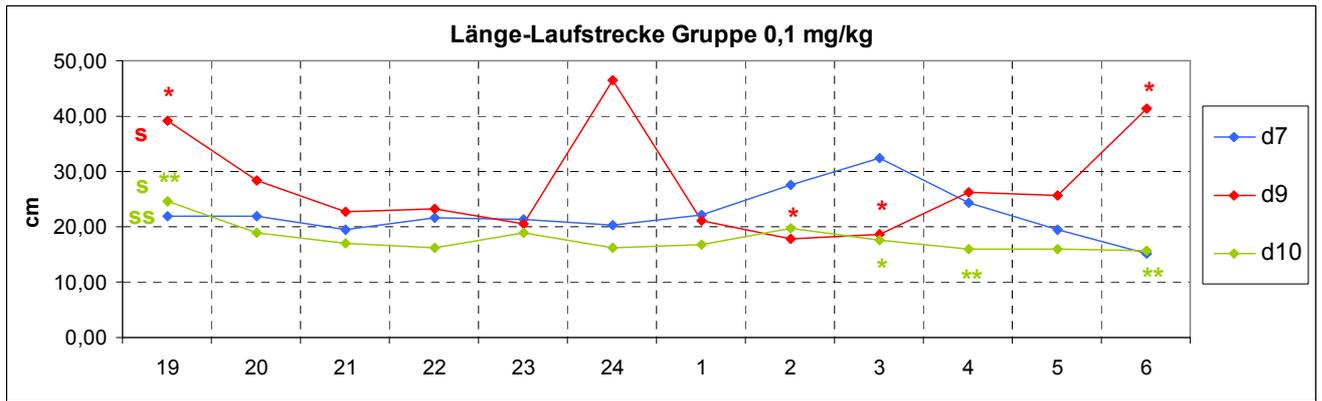


Abbildung 39: Grafische Darstellung des Parameters Länge-Laufstrecke für die Gruppe-0,05 an den Tagen d7, d9 und d10.

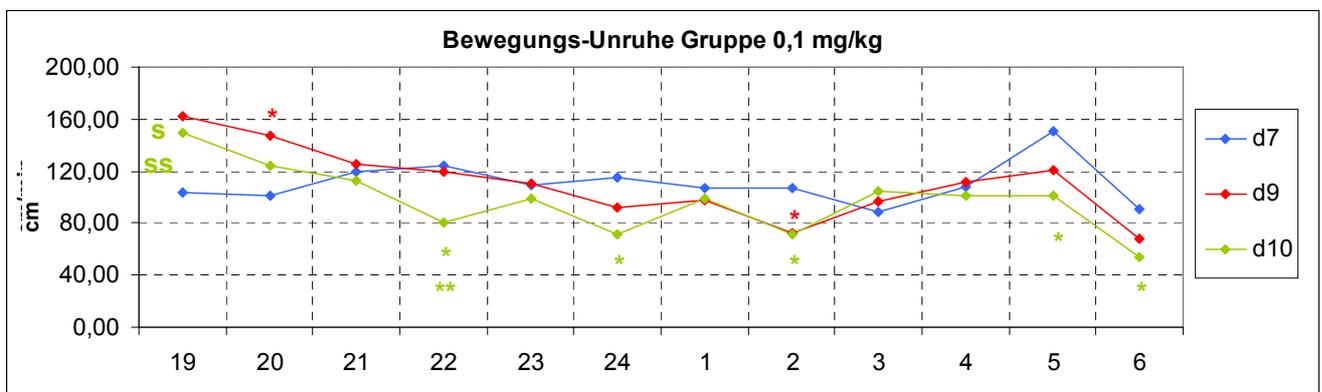


Abbildung 40: Grafische Darstellung des Parameters Geschwindigkeit-Laufstrecke für die Gruppe-0,05 an den Tagen d7, d9 und d10.

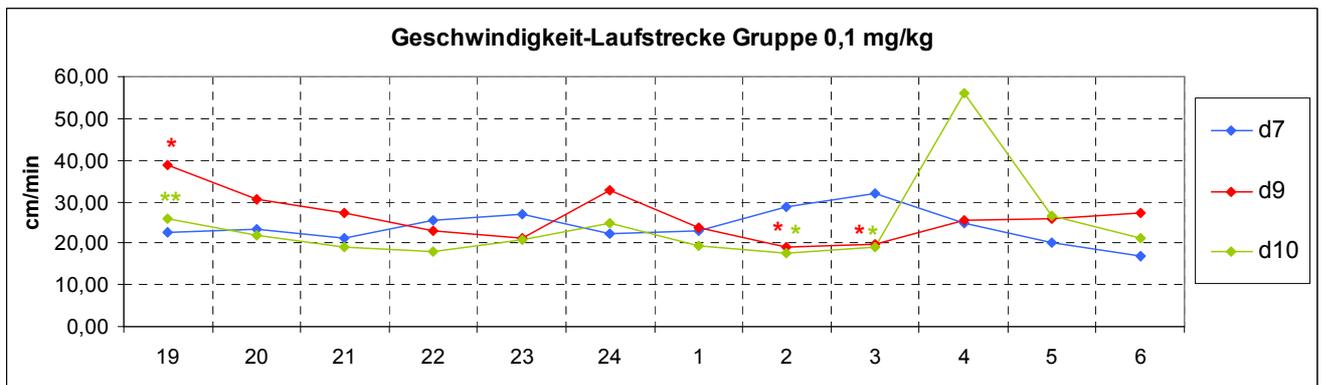


Abbildung 41: Grafische Darstellung des Parameters Bewegungs-Unruhe für die Gruppe-0,05 an den Tagen d7, d9 und d10.

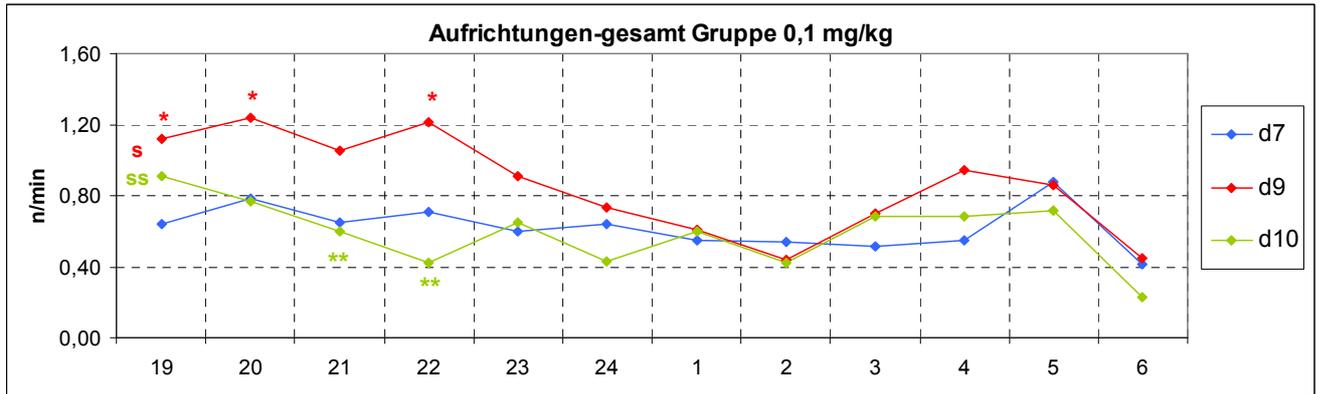


Abbildung 42: Grafische Darstellung des Parameters Aufrichtungen-gesamt für die Gruppe-0,05 an den Tagen d7, d9 und d10.

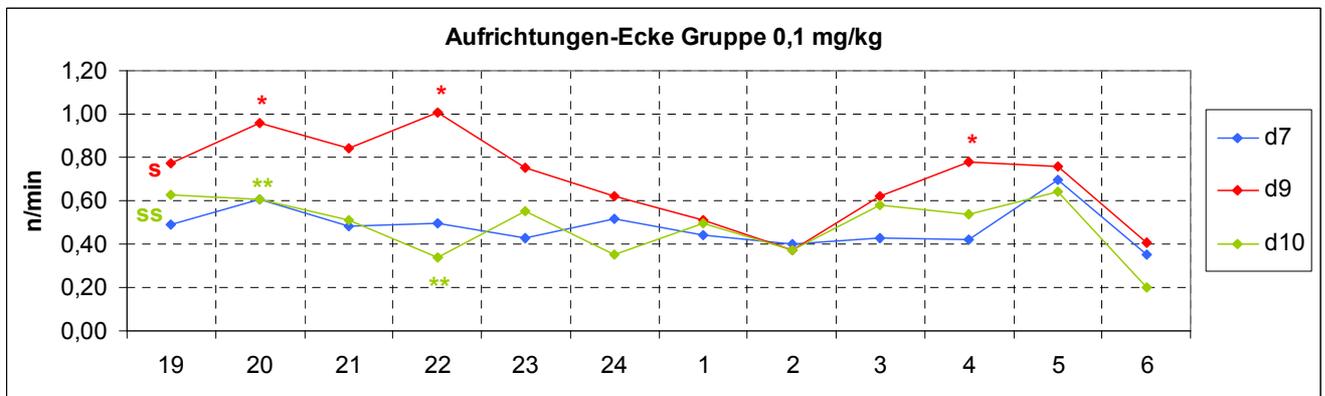


Abbildung 43: Grafische Darstellung des Parameters Aufrichtungen-Ecke für die Gruppe-0,05 an den Tagen d7, d9 und d10.

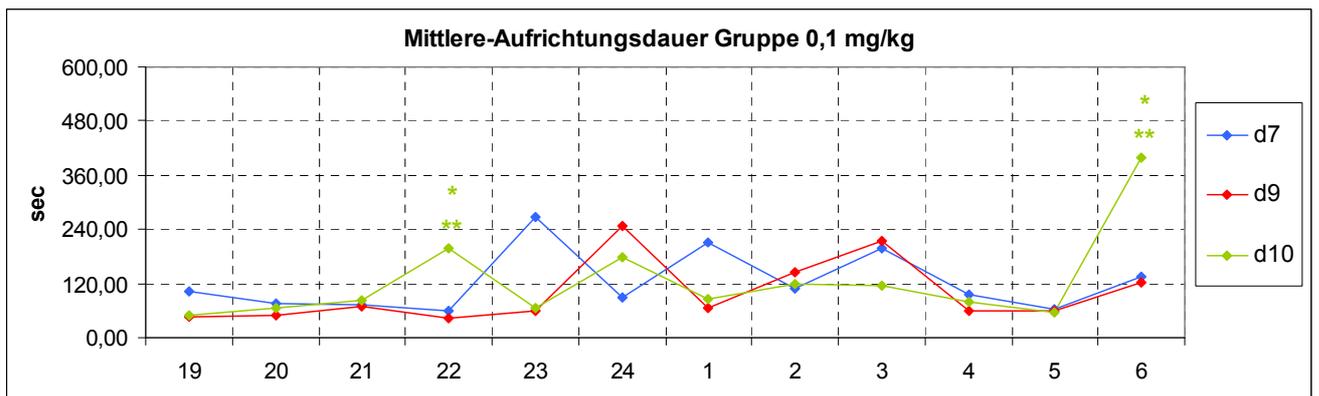


Abbildung 44: Grafische Darstellung des Parameters Mittlere-Aufrichtungsdauer für die Gruppe-0,05 an den Tagen d7, d9 und d10.

ANHANG A

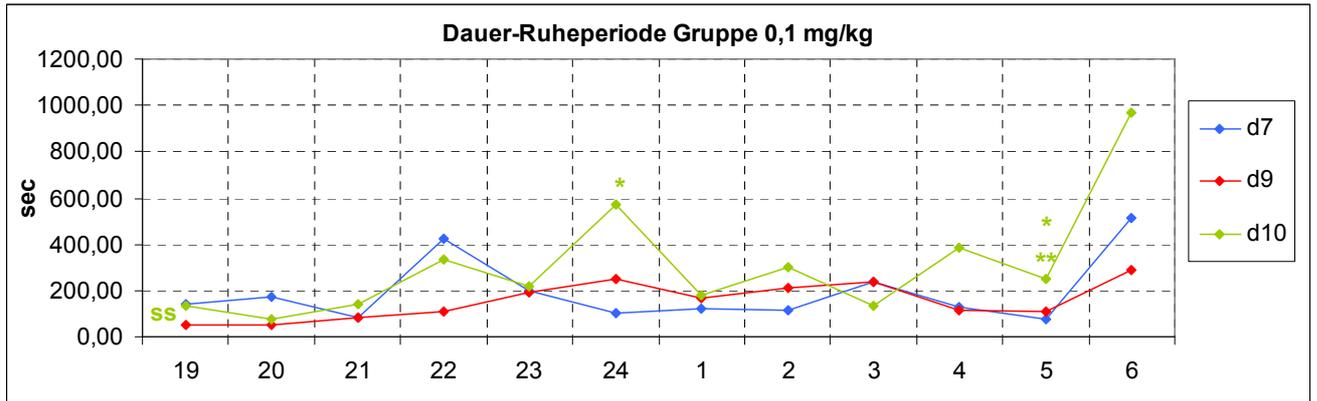


Abbildung 45: Grafische Darstellung des Parameters Dauer-Ruheperiode für die Gruppe-0,05 an den Tagen d7, d9 und d10.

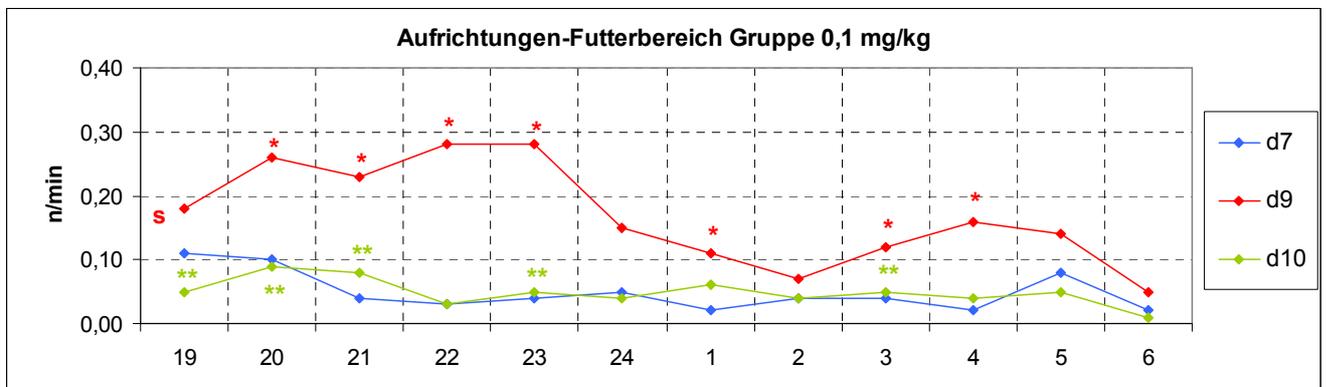


Abbildung 46: Grafische Darstellung des Parameters Aufrichtungen-Futterbereich für die Gruppe-0,05 an den Tagen d7, d9 und d10.

Grafische Darstellung der physiologischen Parameter

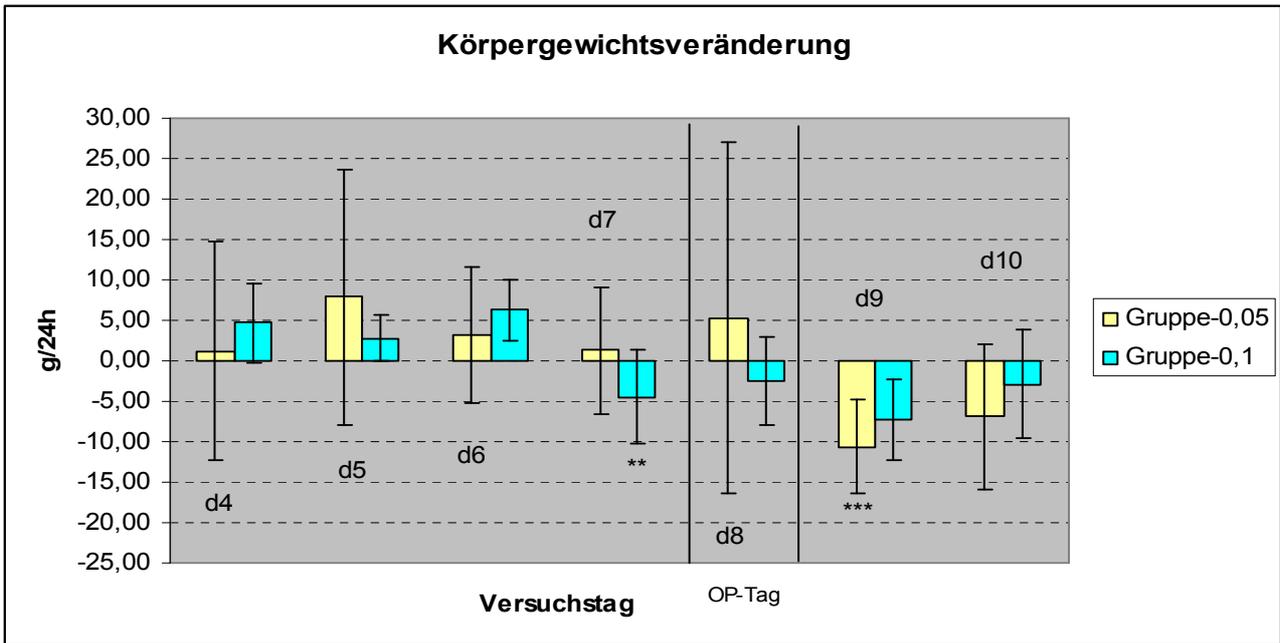


Abbildung 47: Durchschnittliche Körpergewichtsveränderung der Gruppe-0,05 und der Gruppe-0,1 an den einzelnen Versuchstagen (signifikante Veränderung: ** im Vergleich zu d6, *** im Vergleich zu d7, $p \leq 0,05$). OP-Tag = Operationstag (d8).

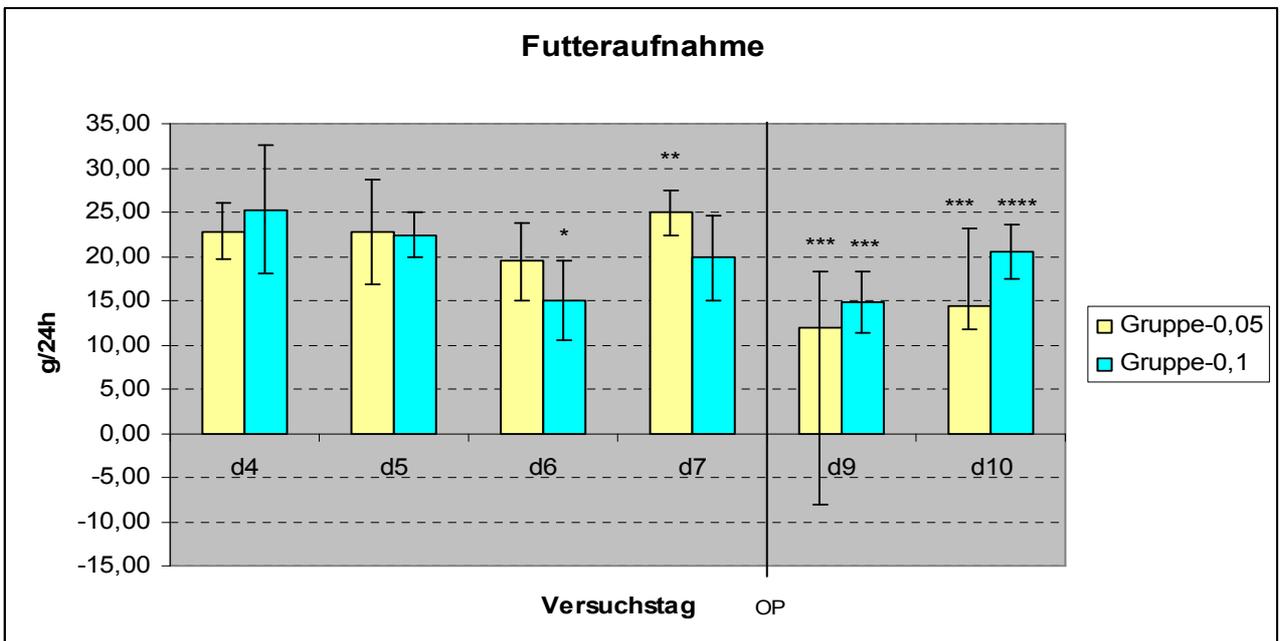


Abbildung 48: Durchschnittliche Futtermaufnahme der Gruppe-0,05 und der Gruppe-0,1 an den einzelnen Versuchstagen (signifikante Veränderung: * im Vergleich zu d5, ** im Vergleich zu d6, *** im Vergleich zu d7, **** im Vergleich zu d9, $p \leq 0,05$). OP = Operation.

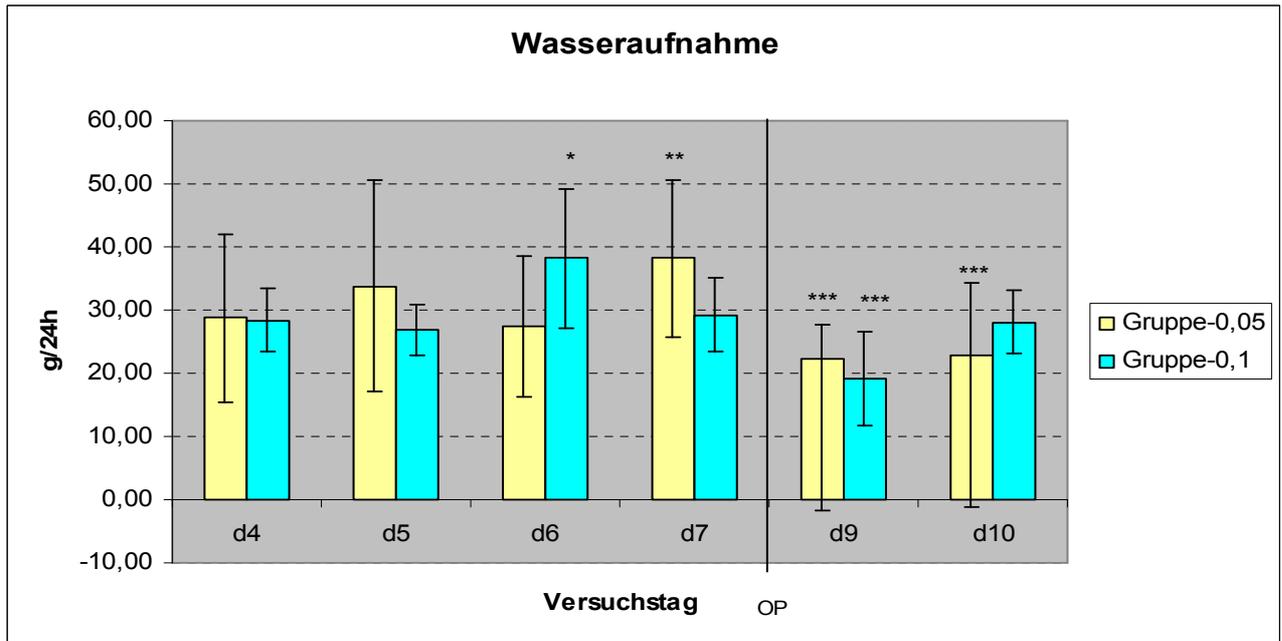


Abbildung 49: Durchschnittliche Wasseraufnahme der Gruppe-0,05 und der Gruppe-0,1 an den einzelnen Versuchstagen (signifikante Veränderung: * im Vergleich zu d5, ** im Vergleich zu d6, *** im Vergleich zu d7, $p \leq 0,05$). OP = Operation.

8 ANHANG B

Tabelle 9: Messergebnisse der Gruppe-0,05 für den Parameter Weg-gesamt (cm).

	Zeit	19h	20h	21h	22h	23h	24h	1h	2h	3h	4h	5h	6h	12- Stdn- MW
d4	MW	29,53	23,33	22,47	20,41	24,14	19,06	17,49	20,26	24,36	20,49	33,31	16,33	22,60
	SD	12,67	7,93	11,63	9,87	15,39	11,70	6,46	14,81	12,54	14,56	15,54	10,95	12,64
	Min	10,55	8,28	2,32	1,09	3,25	1,97	10,79	4,31	11,80	1,91	6,77	0,33	0,33
	Max	49,23	37,45	46,15	35,75	58,83	36,08	29,46	53,12	56,17	44,28	60,33	40,83	60,33
d5	MW	29,13	25,20	25,34	15,56	20,74	13,84	17,35	22,27	18,33	14,46	33,40	29,53	22,10
	SD	10,65	14,23	12,00	7,69	8,82	7,59	8,13	11,61	8,77	11,04	16,52	13,24	12,34
	Min	17,46	4,66	1,91	2,64	5,32	3,47	3,45	3,27	1,33	1,35	16,86	9,44	1,33
	Max	52,53	48,65	38,69	27,47	36,88	22,21	27,30	40,35	30,91	31,38	69,49	56,48	69,49
d5-d4														
d6	MW	43,20	41,30	42,06	56,68	41,76	53,16	50,08	49,86	33,23	31,69	61,11	41,14	45,44
	SD	45,65	53,30	40,71	34,80	26,21	28,63	39,08	47,38	26,67	22,75	53,81	29,77	37,96
	Min	0,60	0,08	4,63	18,40	14,99	26,69	9,01	10,07	1,93	6,60	24,89	2,18	0,08
	Max	160,86	184,04	149,07	114,19	105,17	120,11	143,82	176,78	83,99	66,60	209,53	81,92	209,53
d6-d5					s		s	s	s					s
d7	MW	67,96	50,49	42,55	38,51	38,15	28,81	22,90	21,94	19,49	20,11	35,56	24,39	34,24
	SD	51,63	34,42	21,63	23,23	28,64	23,68	16,62	10,73	17,15	10,76	14,44	29,81	28,48
	Min	6,18	3,31	11,96	6,32	2,91	2,51	1,99	10,44	3,54	6,94	7,58	0,75	0,75
	Max	191,94	112,45	94,70	82,93	106,03	60,27	57,90	41,97	49,53	38,32	58,31	100,80	191,94
d7-d5														s
d7-d6							s	s	s					s
d9	MW	83,07	72,22	48,61	58,43	32,55	23,63	14,06	17,52	11,49	37,43	38,77	12,02	37,48
	SD	78,35	76,23	42,92	81,88	38,47	15,09	9,26	10,98	7,27	33,15	59,50	9,86	50,89
	Min	19,68	20,27	17,12	2,22	4,30	5,92	2,60	4,48	2,85	12,91	0,48	1,79	0,48
	Max	247,32	280,41	138,38	264,05	128,45	58,53	32,01	37,90	24,90	126,26	206,25	31,57	280,41
d9-d7														
d10	MW	100,80	70,19	38,39	30,39	21,70	16,08	15,61	20,42	38,36	30,43	32,49	26,91	36,81
	SD	101,26	59,97	47,62	20,22	12,34	10,02	10,32	22,34	56,47	33,47	50,52	46,60	50,68
	Min	9,60	20,70	1,92	5,05	2,66	2,75	0,16	0,65	6,17	4,71	3,10	4,94	0,16
	Max	295,45	228,89	166,28	55,78	41,30	39,45	33,36	79,54	195,50	119,71	174,48	158,24	295,45
d10-d7														
d10-d9										s				

d4 = Basisaktivität, d5 = Aktivität nach einer Kontrollinjektion (0,05 ml NaCl-Lsg. s.c.), d6 = Aktivität unter Einfluss einer Einzeldosis Buprenorphin (0,05 mg/kg s.c.), d7 = Aktivität unter Einfluss mehrfacher Buprenorphin-Gaben (0,05 mg/kg s.c. alle zwölf Stunden), d9 = Aktivität am ersten postoperativen Tag (0,05 mg/kg s.c. alle zwölf Stunden), d10 = Aktivität am zweiten postoperativen Tag (0,05 mg/kg s.c. alle zwölf Stunden), d5-d4 => Vergleich zwischen zwei Aktivitätsmessungen, s = Wert signifikant erhöht, s = Wert signifikant erniedrigt

ANHANG B

Tabelle 10: Messergebnisse der Gruppe-0,05 für den Parameter Weg-Laufstrecke (cm).

	Zeit	19h	20h	21h	22h	23h	24h	1h	2h	3h	4h	5h	6h	12- Stdn- MW
d4	MW	15,99	11,71	10,64	9,99	11,47	8,96	7,85	9,97	12,35	10,05	17,15	6,71	11,07
	SD	8,81	4,42	6,69	5,83	8,67	6,57	3,91	8,68	8,11	7,98	9,06	4,79	7,44
	Min	4,76	3,51	0,82	0,00	1,24	0,65	1,94	0,93	4,42	0,32	2,34	0,00	0,00
	Max	31,83	20,28	24,99	20,19	30,42	20,20	14,62	29,04	33,15	24,08	32,68	15,47	33,15
d5	MW	16,46	13,35	13,02	6,70	10,69	6,40	8,28	11,03	8,87	6,69	16,98	16,17	11,22
	SD	7,28	9,15	7,60	3,52	5,85	4,36	4,59	7,63	5,60	6,43	10,35	9,15	7,73
	Min	9,17	0,97	0,56	0,60	2,11	0,76	0,71	0,75	0,18	0,00	7,91	3,16	0,00
	Max	34,29	29,63	23,43	12,64	21,13	12,48	14,76	22,45	19,03	17,38	40,78	35,85	40,78
d5-d4														
d6	MW	27,31	25,68	24,99	32,77	22,80	29,61	28,31	27,02	18,60	17,90	33,35	22,62	25,93
	SD	35,83	43,00	32,15	21,95	20,15	19,07	27,70	24,85	18,02	15,39	30,16	17,94	25,93
	Min	0,00	0,00	0,96	10,68	4,99	12,09	3,50	3,76	0,59	0,83	13,32	0,76	0,00
	Max	123,42	144,66	113,13	73,93	72,87	72,47	98,05	90,36	54,10	42,51	115,59	45,44	144,66
d6-d5														
d7	MW	44,79	29,98	24,12	22,91	21,72	15,97	11,76	12,42	11,26	10,46	19,84	14,45	19,97
	SD	43,45	23,97	15,05	17,89	17,50	14,97	10,65	7,90	11,59	6,24	10,01	19,59	20,53
	Min	3,04	0,58	5,44	2,54	0,00	0,53	0,33	4,69	0,24	1,64	1,76	0,00	0,00
	Max	156,04	77,12	63,41	60,10	62,42	37,86	33,43	27,27	33,09	21,58	35,14	66,31	156,04
d7-d5														
d7-d6														
d9	MW	52,66	44,80	28,74	38,39	17,83	12,53	6,48	8,85	5,24	20,97	23,47	5,72	21,97
	SD	52,54	54,06	26,37	66,01	27,03	10,52	5,64	7,62	4,04	22,98	43,00	5,40	36,09
	Min	8,66	9,31	7,16	0,79	2,04	3,45	0,30	1,66	0,47	4,91	0,00	0,37	0,00
	Max	162,57	193,67	75,58	213,92	90,88	38,09	19,52	25,60	12,40	83,19	145,01	15,25	213,92
d9-d7														
d10	MW	68,56	42,32	21,08	15,66	10,55	7,37	7,43	10,51	22,27	17,31	19,32	15,92	21,53
	SD	77,01	41,59	31,08	11,05	7,14	6,18	5,97	15,73	38,97	22,56	37,16	34,41	36,34
	Min	3,55	6,07	0,09	1,14	0,45	0,89	0,00	0,08	1,96	2,51	0,33	1,84	0,00
	Max	219,62	151,66	105,44	28,28	20,96	22,78	17,74	54,04	131,26	79,34	124,15	113,36	219,62
d10-d7														
d10-d9														

d4 = Basisaktivität, d5 = Aktivität nach einer Kontrollinjektion (0,05 ml NaCl-Lsg. s.c.), d6 = Aktivität unter Einfluss einer Einzeldosis Buprenorphin (0,05 mg/kg s.c.), d7 = Aktivität unter Einfluss mehrfacher Buprenorphin-Gaben (0,05 mg/kg s.c. alle zwölf Stunden), d9 = Aktivität am ersten postoperativen Tag (0,05 mg/kg s.c. alle zwölf Stunden), d10 = Aktivität am zweiten postoperativen Tag (0,05 mg/kg s.c. alle zwölf Stunden), d5-d4 => Vergleich zwischen zwei Aktivitätsmessungen, s = Wert signifikant erhöht, s = Wert signifikant erniedrigt

ANHANG B

Tabelle 11: Messergebnisse der Gruppe-0,05 für den Parameter Länge-Laufstrecke (cm).

	Zeit	19h	20h	21h	22h	23h	24h	1h	2h	3h	4h	5h	6h	12- Stdn- MW
d4	MW	16,91	16,76	14,24	14,27	15,64	13,85	13,86	14,89	16,24	13,38	15,44	11,01	14,71
	SD	2,98	1,85	2,77	5,30	4,94	2,65	2,66	3,72	4,34	3,06	3,71	4,58	3,86
	Min	13,59	13,15	9,01	0,00	9,66	8,87	8,30	10,41	11,39	8,54	8,27	0,00	0,00
	Max	21,22	18,71	19,28	19,85	24,85	17,82	17,76	20,93	24,41	17,14	21,84	16,22	24,85
d5	MW	17,18	14,44	16,08	13,42	17,24	14,57	14,24	14,78	15,25	11,78	15,55	16,46	15,08
	SD	2,91	2,43	3,78	2,14	3,44	4,29	3,66	4,10	4,10	5,31	2,96	3,27	3,77
	Min	13,75	9,66	11,99	9,00	11,67	5,70	8,53	6,87	10,43	0,00	10,79	10,53	0,00
	Max	22,47	19,11	22,31	15,83	22,66	18,90	21,11	21,95	22,75	18,23	19,42	21,20	22,75
d5-d4														
d6	MW	19,82	16,22	17,84	19,26	16,37	18,87	19,11	20,89	17,88	19,13	20,31	19,56	18,77
	SD	14,86	13,39	10,48	5,63	6,47	3,26	6,12	6,56	4,71	9,17	9,82	9,62	8,68
	Min	0,00	0,00	6,39	14,59	11,10	13,87	11,77	13,20	11,20	6,22	11,64	12,13	0,00
	Max	57,40	51,36	45,87	34,66	28,53	25,28	29,56	34,75	27,28	36,97	46,86	45,44	57,4
d6-d5									s					s
d7	MW	23,12	19,60	19,68	19,11	17,91	17,12	16,29	22,06	18,29	16,73	18,23	21,15	19,11
	SD	13,12	8,02	6,50	7,32	7,62	6,94	5,29	6,56	7,66	4,00	3,69	15,61	8,24
	Min	13,50	8,77	14,21	9,99	0,00	6,38	9,82	11,73	6,14	8,20	9,62	0,00	0,00
	Max	58,88	39,89	32,80	34,67	26,57	32,45	23,44	29,46	30,08	22,43	23,76	57,64	58,88
d7-d5									s					s
d7-d6														
d9	MW	29,05	24,80	23,28	25,81	19,58	19,46	17,05	18,46	17,17	18,18	18,20	13,45	20,37
	SD	16,89	13,31	14,47	28,06	9,41	8,71	14,51	7,90	6,81	8,31	11,79	4,73	13,51
	Min	12,98	13,78	10,46	8,50	9,11	13,04	6,04	9,51	9,58	9,20	0,00	5,58	0,00
	Max	59,84	51,87	55,42	99,50	40,69	38,39	56,08	37,46	34,23	38,69	44,17	19,42	99,5
d9-d7														
d10	MW	26,89	21,31	15,98	15,22	15,04	14,41	14,98	14,86	16,19	18,31	15,50	31,78	18,37
	SD	14,45	8,22	8,53	4,28	5,64	4,03	6,54	6,34	5,61	5,42	8,85	55,88	17,69
	Min	11,84	13,00	5,37	6,22	8,97	9,85	0,00	4,95	9,06	14,25	4,91	7,88	0,00
	Max	49,37	41,36	36,36	21,11	23,57	22,84	23,05	27,25	27,06	32,17	37,06	189,60	189,6
d10-d7									s					
d10-d9							s							

d4 = Basisaktivität, d5 = Aktivität nach einer Kontrollinjektion (0,05 ml NaCl-Lsg. s.c.), d6 = Aktivität unter Einfluss einer Einzeldosis Buprenorphin (0,05 mg/kg s.c.), d7 = Aktivität unter Einfluss mehrfacher Buprenorphin-Gaben (0,05 mg/kg s.c. alle zwölf Stunden), d9 = Aktivität am ersten postoperativen Tag (0,05 mg/kg s.c. alle zwölf Stunden), d10 = Aktivität am zweiten postoperativen Tag (0,05 mg/kg s.c. alle zwölf Stunden), d5-d4 => Vergleich zwischen zwei Aktivitätsmessungen, s = Wert signifikant erhöht, s = Wert signifikant erniedrigt

ANHANG B

Tabelle 12: Messergebnisse der Gruppe-0,05 für den Parameter Geschwindigkeit-Laufstrecke (cm/min).

	Zeit	19h	20h	21h	22h	23h	24h	1h	2h	3h	4h	5h	6h	12-Stdn-MW
d4	MW	17,65	17,24	17,14	14,81	18,28	17,18	16,12	18,06	18,54	16,49	17,68	15,68	17,07
	SD	2,70	2,16	1,97	5,56	5,53	3,11	1,94	3,08	3,94	3,42	3,25	6,20	3,81
	Min	14,34	13,95	14,70	0,00	12,71	13,58	13,65	13,42	15,00	9,12	10,98	0,00	0,00
	Max	21,49	21,52	20,16	19,36	31,31	24,41	19,94	22,17	25,63	21,35	23,77	22,47	31,31
d5	MW	16,00	16,03	28,03	17,28	19,10	15,93	15,47	19,03	17,61	15,18	19,16	18,44	18,10
	SD	2,73	3,37	29,95	4,83	4,87	3,13	4,13	4,28	3,15	6,41	3,64	3,65	9,65
	Min	11,80	9,27	12,00	13,47	13,36	12,66	9,81	12,48	14,25	0,00	12,10	12,47	0,00
	Max	20,46	21,15	112,07	28,82	28,33	21,87	23,91	27,58	22,48	24,12	23,94	22,48	112,07
d5-d4														
d6	MW	17,84	16,38	18,12	21,56	19,01	22,43	23,05	22,78	20,62	21,52	24,73	21,76	20,82
	SD	14,54	12,47	8,55	6,43	6,50	4,47	9,56	7,97	6,28	7,50	12,64	9,61	9,21
	Min	0,00	0,00	9,83	11,00	14,34	17,09	13,21	16,18	12,30	12,95	15,96	10,19	0,00
	Max	56,01	48,20	40,30	34,47	33,57	31,87	45,97	43,32	33,07	35,78	58,78	45,68	58,78
d6-d5							s	s			s			s
d7	MW	22,91	22,59	23,10	22,83	20,39	19,95	19,95	23,01	19,68	18,90	21,51	18,75	21,13
	SD	8,87	9,45	7,03	7,52	8,83	8,42	2,73	5,71	6,57	4,38	3,05	10,25	7,14
	Min	13,63	8,36	14,84	13,51	0,00	11,83	15,69	11,34	9,70	10,42	16,15	0,00	0,00
	Max	43,89	42,14	36,08	35,63	31,33	39,40	24,19	30,87	31,54	24,73	26,45	32,94	43,89
d7-d5														s
d7-d6														
d9	MW	26,93	28,78	28,59	29,14	24,32	21,26	21,47	20,55	17,33	20,33	19,28	18,37	23,03
	SD	14,23	15,98	19,22	24,51	10,83	7,95	8,66	6,99	1,66	8,71	10,12	4,16	12,78
	Min	12,32	15,07	13,36	11,99	15,17	14,24	11,43	12,68	14,07	12,30	0,00	13,88	0,00
	Max	54,48	58,89	70,52	90,07	41,44	39,05	43,55	35,92	19,01	43,72	41,11	28,99	90,07
d9-d7														
d10	MW	27,34	25,10	21,53	18,80	17,90	19,38	16,59	18,68	19,03	18,53	20,25	20,55	20,31
	SD	11,06	9,46	8,19	4,56	3,54	4,07	6,74	5,35	4,21	5,16	5,84	8,98	7,16
	Min	13,08	16,45	9,76	11,59	13,40	11,76	0,00	7,08	13,89	12,62	14,63	10,41	0,00
	Max	41,96	49,59	39,33	25,56	25,88	27,19	24,50	27,40	27,23	30,99	31,85	39,92	49,59
d10-d7						s								
d10-d9														s

d4 = Basisaktivität, d5 = Aktivität nach einer Kontrollinjektion (0,05 ml NaCl-Lsg. s.c.), d6 = Aktivität unter Einfluss einer Einzeldosis Buprenorphin (0,05 mg/kg s.c.), d7 = Aktivität unter Einfluss mehrfacher Buprenorphin-Gaben (0,05 mg/kg s.c. alle zwölf Stunden), d9 = Aktivität am ersten postoperativen Tag (0,05 mg/kg s.c. alle zwölf Stunden), d10 = Aktivität am zweiten postoperativen Tag (0,05 mg/kg s.c. alle zwölf Stunden), d5-d4 => Vergleich zwischen zwei Aktivitätsmessungen, **s** = Wert signifikant erhöht, **s** = Wert signifikant erniedrigt

ANHANG B

Tabelle 13: Messergebnisse der Gruppe-0,05 für den Parameter Bewegungs-Unruhe (cm).

	Zeit	19h	20h	21h	22h	23h	24h	1h	2h	3h	4h	5h	6h	12- Stdn- MW				
d4	MW	134,56	125,83	106,17	107,36	106,75	95,63	102,59	108,98	124,37	98,42	136,90	83,02	110,88				
	SD	24,44	22,77	28,60	36,50	31,04	31,10	27,08	29,96	27,70	41,70	32,43	43,19	34,25				
	Min	90,92	84,25	52,69	25,14	42,72	38,31	62,25	80,79	90,10	32,30	52,07	15,68	15,68				
	Max	164,61	158,73	150,27	155,69	136,95	141,48	149,04	183,38	175,26	164,05	173,46	141,48	183,38				
d5	MW	137,28	110,97	111,62	93,74	104,66	86,90	99,42	106,04	97,41	84,86	135,53	128,63	108,09				
	SD	25,42	39,72	29,01	34,40	33,62	25,16	35,03	32,23	18,87	32,04	32,78	26,51	33,98				
	Min	87,22	62,63	47,05	29,80	33,27	44,86	32,00	64,11	65,93	39,41	84,78	86,09	29,8				
	Max	174,99	176,36	139,79	146,74	139,72	127,52	149,72	158,03	122,96	139,62	182,29	169,91	182,29				
d5-d4													s					
d6	MW	105,27	101,16	121,35	141,25	133,91	143,67	124,54	121,40	111,82	94,08	140,82	108,96	120,68				
	SD	49,13	49,10	42,71	33,00	28,47	22,97	41,44	30,59	41,49	33,67	34,27	50,57	40,56				
	Min	23,34	14,95	38,77	81,56	90,50	110,00	57,01	67,51	37,74	48,64	96,78	46,67	14,95				
	Max	150,49	163,14	168,85	186,45	195,88	176,45	192,07	176,35	173,58	140,33	212,22	187,33	212,22				
d6-d5				s		s							s					
d7	MW	132,41	124,62	122,17	108,84	109,10	93,53	90,30	83,03	77,34	95,82	129,03	83,94	104,34				
	SD	25,96	34,65	26,67	36,23	26,18	45,83	45,04	28,49	48,94	29,81	22,84	50,40	39,28				
	Min	75,48	76,27	82,25	41,80	74,58	33,39	38,00	26,38	21,09	67,30	71,65	24,56	21,09				
	Max	165,59	196,04	170,61	152,02	143,24	149,86	166,57	133,80	161,73	146,88	155,67	174,17	196,04				
d7-d5													s					
d7-d6													s	s	s	s		s
d9	MW	120,09	127,57	107,86	85,93	91,56	86,64	77,54	84,50	76,95	122,31	101,13	56,21	94,86				
	SD	41,78	38,15	32,13	32,93	37,23	28,91	25,01	42,17	26,39	25,23	46,57	30,84	38,96				
	Min	69,69	59,53	45,64	29,58	26,96	47,24	35,90	30,47	41,52	95,67	41,14	18,72	18,72				
	Max	211,83	191,99	168,96	139,90	143,33	150,56	110,96	143,00	130,45	176,55	200,20	102,66	211,83				
d9-d7																		
d10	MW	153,88	146,41	110,07	109,41	102,36	75,06	71,04	82,11	107,12	104,39	94,33	62,88	101,59				
	SD	55,38	42,35	52,05	53,82	45,51	28,97	36,96	40,24	44,37	42,71	38,35	23,20	48,88				
	Min	35,59	41,20	40,23	21,56	35,63	33,61	16,77	39,39	44,54	33,56	32,61	27,76	16,77				
	Max	250,38	202,72	200,47	191,36	174,70	132,91	119,36	144,80	162,90	165,82	151,64	100,37	250,38				
d10-d7													s	s				
d10-d9																		

d4 = Basisaktivität, d5 = Aktivität nach einer Kontrollinjektion (0,05 ml NaCl-Lsg. s.c.), d6 = Aktivität unter Einfluss einer Einzeldosis Buprenorphin (0,05 mg/kg s.c.), d7 = Aktivität unter Einfluss mehrfacher Buprenorphin-Gaben (0,05 mg/kg s.c. alle zwölf Stunden), d9 = Aktivität am ersten postoperativen Tag (0,05 mg/kg s.c. alle zwölf Stunden), d10 = Aktivität am zweiten postoperativen Tag (0,05 mg/kg s.c. alle zwölf Stunden), d5-d4 => Vergleich zwischen zwei Aktivitätsmessungen, s = Wert signifikant erhöht, s = Wert signifikant erniedrigt

ANHANG B

Tabelle 14: Messparameter der Gruppe-0,05 für den Parameter Aufrichtungen-gesamt (n/min).

	Zeit	19h	20h	21h	22h	23h	24h	1h	2h	3h	4h	5h	6h	12-Stdn-MW
d4	MW	0,81	0,68	0,63	0,58	0,51	0,50	0,54	0,62	0,86	0,57	0,87	0,40	0,63
	SD	0,32	0,24	0,41	0,33	0,27	0,34	0,30	0,45	0,31	0,46	0,40	0,34	0,37
	Min	0,42	0,30	0,12	0,02	0,03	0,02	0,10	0,07	0,32	0,00	0,08	0,00	0,00
	Max	1,33	1,00	1,52	1,02	0,82	1,00	0,97	1,55	1,40	1,53	1,38	0,92	1,55
d5	MW	0,81	0,75	0,68	0,50	0,47	0,39	0,48	0,58	0,60	0,40	0,84	0,82	0,61
	SD	0,32	0,33	0,36	0,35	0,31	0,27	0,30	0,34	0,38	0,37	0,30	0,34	0,35
	Min	0,27	0,32	0,03	0,03	0,02	0,03	0,02	0,02	0,02	0,03	0,43	0,17	0,02
	Max	1,15	1,32	1,43	1,32	0,93	0,83	1,15	0,93	1,38	1,17	1,40	1,27	1,43
d5-d4														
d6	MW	0,71	0,74	0,98	1,21	0,99	0,99	0,92	0,97	0,85	0,77	1,06	0,80	0,92
	SD	0,67	0,66	0,68	0,89	0,57	0,35	0,41	0,66	0,68	0,64	0,52	0,79	0,63
	Min	0,00	0,00	0,02	0,47	0,18	0,53	0,32	0,23	0,15	0,05	0,47	0,07	0,00
	Max	2,22	2,05	2,03	2,75	1,77	1,62	1,52	1,95	1,93	1,72	1,97	2,35	2,75
d6-d5														
d7	MW	0,83	0,84	0,55	0,68	0,65	0,42	0,39	0,38	0,39	0,54	0,80	0,37	0,57
	SD	0,40	0,39	0,28	0,41	0,35	0,32	0,37	0,13	0,37	0,28	0,22	0,44	0,37
	Min	0,07	0,12	0,13	0,22	0,03	0,00	0,02	0,13	0,00	0,13	0,27	0,00	0,00
	Max	1,30	1,48	1,08	1,33	1,05	0,93	1,08	0,60	1,05	0,98	1,02	1,48	1,48
d7-d5														
d7-d6														
d9	MW	0,96	1,02	0,71	0,65	0,70	0,48	0,41	0,57	0,45	0,88	0,81	0,31	0,66
	SD	0,40	0,36	0,30	0,50	0,41	0,26	0,23	0,34	0,28	0,37	0,57	0,28	0,41
	Min	0,42	0,35	0,35	0,18	0,08	0,17	0,07	0,05	0,03	0,43	0,05	0,00	0,00
	Max	1,82	1,47	1,27	1,72	1,60	0,93	0,87	1,12	0,85	1,75	1,83	0,88	1,83
d9-d7														
d10	MW	1,15	1,08	0,69	0,80	0,52	0,43	0,38	0,38	0,80	0,77	0,63	0,44	0,67
	SD	0,54	0,56	0,51	0,63	0,38	0,31	0,34	0,32	0,59	0,47	0,53	0,58	0,53
	Min	0,00	0,08	0,08	0,00	0,00	0,05	0,00	0,00	0,03	0,07	0,00	0,00	0,00
	Max	1,87	2,25	1,58	1,72	1,28	0,98	0,97	0,90	1,70	1,37	1,63	1,90	2,25
d10-d7														
d10-d9														

d4 = Basisaktivität, d5 = Aktivität nach einer Kontrollinjektion (0,05 ml NaCl-Lsg. s.c.), d6 = Aktivität unter Einfluss einer Einzeldosis Buprenorphin (0,05 mg/kg s.c.), d7 = Aktivität unter Einfluss mehrfacher Buprenorphin-Gaben (0,05 mg/kg s.c. alle zwölf Stunden), d9 = Aktivität am ersten postoperativen Tag (0,05 mg/kg s.c. alle zwölf Stunden), d10 = Aktivität am zweiten postoperativen Tag (0,05 mg/kg s.c. alle zwölf Stunden), d5-d4 => Vergleich zwischen zwei Aktivitätsmessungen, s = Wert signifikant erhöht, s = Wert signifikant erniedrigt

ANHANG B

Tabelle 15: Messergebnisse der Gruppe-0,05 für den Parameter Aufrichtungen-Ecke (n/min).

	Zeit	19h	20h	21h	22h	23h	24h	1h	2h	3h	4h	5h	6h	12- Stdn- MW
d4	MW	0,60	0,52	0,48	0,44	0,36	0,38	0,39	0,45	0,69	0,41	0,61	0,29	0,47
	SD	0,20	0,18	0,31	0,28	0,21	0,26	0,22	0,34	0,29	0,33	0,32	0,25	0,28
	Min	0,32	0,25	0,10	0,02	0,03	0,03	0,03	0,05	0,30	0,00	0,08	0,00	0,00
	Max	0,87	0,77	1,13	0,87	0,72	0,78	0,65	1,23	1,22	1,05	1,10	0,68	1,23
d5	MW	0,60	0,55	0,47	0,34	0,35	0,29	0,38	0,43	0,45	0,28	0,62	0,65	0,45
	SD	0,28	0,26	0,21	0,18	0,23	0,21	0,28	0,26	0,25	0,23	0,26	0,31	0,27
	Min	0,15	0,23	0,03	0,02	0,02	0,03	0,02	0,00	0,02	0,03	0,32	0,17	0,00
	Max	0,95	1,22	0,70	0,58	0,80	0,68	1,03	0,80	0,87	0,65	1,18	1,13	1,22
d5-d4														s
d6	MW	0,45	0,42	0,59	0,67	0,47	0,53	0,54	0,53	0,45	0,40	0,60	0,40	0,50
	SD	0,33	0,28	0,38	0,38	0,29	0,19	0,22	0,32	0,26	0,29	0,17	0,30	0,29
	Min	0,00	0,00	0,02	0,32	0,10	0,30	0,23	0,20	0,13	0,02	0,32	0,07	0,00
	Max	0,87	0,72	1,17	1,38	0,97	0,87	0,98	1,12	0,92	0,85	0,88	1,15	1,38
d6-d5														s
d7	MW	0,65	0,61	0,37	0,48	0,48	0,28	0,34	0,31	0,31	0,43	0,65	0,32	0,44
	SD	0,34	0,32	0,24	0,30	0,29	0,21	0,33	0,11	0,29	0,23	0,20	0,37	0,30
	Min	0,05	0,08	0,12	0,13	0,03	0,00	0,02	0,13	0,00	0,10	0,22	0,00	0,00
	Max	1,07	1,05	0,88	1,10	0,90	0,63	0,97	0,55	0,80	0,87	0,87	1,22	1,22
d7-d5														s
d7-d6														s
d9	MW	0,73	0,77	0,54	0,47	0,61	0,39	0,35	0,46	0,37	0,70	0,67	0,26	0,53
	SD	0,35	0,29	0,19	0,27	0,37	0,25	0,18	0,29	0,23	0,30	0,50	0,24	0,33
	Min	0,28	0,27	0,30	0,18	0,07	0,13	0,07	0,02	0,02	0,28	0,05	0,00	0,00
	Max	1,37	1,15	0,83	0,97	1,38	0,82	0,70	1,05	0,77	1,37	1,60	0,82	1,60
d9-d7														s
d10	MW	0,81	0,73	0,50	0,58	0,43	0,35	0,30	0,34	0,63	0,60	0,54	0,34	0,51
	SD	0,34	0,29	0,32	0,47	0,36	0,24	0,29	0,29	0,50	0,34	0,45	0,36	0,38
	Min	0,00	0,08	0,08	0,00	0,00	0,03	0,00	0,00	0,00	0,03	0,00	0,00	0,00
	Max	1,22	1,07	1,17	1,45	1,20	0,73	0,93	0,82	1,53	1,02	1,35	1,10	1,53
d10-d7														s
d10-d9														

d4 = Basisaktivität, d5 = Aktivität nach einer Kontrollinjektion (0,05 ml NaCl-Lsg. s.c.), d6 = Aktivität unter Einfluss einer Einzeldosis Buprenorphin (0,05 mg/kg s.c.), d7 = Aktivität unter Einfluss mehrfacher Buprenorphin-Gaben (0,05 mg/kg s.c. alle zwölf Stunden), d9 = Aktivität am ersten postoperativen Tag (0,05 mg/kg s.c. alle zwölf Stunden), d10 = Aktivität am zweiten postoperativen Tag (0,05 mg/kg s.c. alle zwölf Stunden), d5-d4 => Vergleich zwischen zwei Aktivitätsmessungen, s = Wert signifikant erhöht, s = Wert signifikant erniedrigt

ANHANG B

Tabelle 16: Messergebnisse der Gruppe-0,05 für den Parameter Mittlere-Aufrichtungsdauer (sec).

	Zeit	19h	20h	21h	22h	23h	24h	1h	2h	3h	4h	5h	6h	12-Stdn-MW
d4	MW	26,04	39,77	50,40	53,50	113,96	59,07	58,25	45,13	39,33	69,90	28,97	32,83	51,43
	SD	16,77	26,89	58,03	80,62	272,75	73,82	64,41	39,32	45,97	114,62	23,87	32,80	95,33
	Min	5,84	9,39	4,30	4,60	0,50	0,17	4,26	0,64	5,20	0,00	8,34	0,00	0,00
	Max	48,46	76,45	194,13	276,72	887,96	251,35	211,00	107,89	161,78	376,83	72,31	94,75	887,96
d5	MW	52,14	34,53	32,68	80,57	54,95	163,01	283,01	164,10	46,22	318,80	39,12	48,50	109,80
	SD	64,79	26,75	23,03	112,57	55,62	300,91	728,16	372,32	48,49	559,77	34,27	54,92	304,24
	Min	6,02	7,45	0,15	6,04	2,65	2,74	3,64	2,66	1,35	6,65	8,51	8,29	0,15
	Max	208,90	84,25	58,22	385,48	158,24	1000,05	2349,08	1216,07	147,82	1789,07	114,84	189,39	2349,08
d5-d4										s				
d6	MW	13,98	34,96	48,03	38,47	39,06	31,88	40,53	33,93	31,67	28,77	33,03	54,85	35,76
	SD	16,58	46,27	69,57	33,56	39,14	19,70	51,62	26,21	22,23	21,69	23,99	51,42	37,99
	Min	0,00	0,00	1,60	2,88	2,22	3,81	3,10	4,37	6,76	3,21	6,67	2,53	0,00
	Max	43,74	153,51	232,37	94,62	124,53	57,02	180,99	73,53	66,33	68,00	81,09	144,82	232,37
d6-d5										s				
d7	MW	35,47	63,10	42,63	36,67	33,55	93,70	452,14	85,52	385,86	93,64	36,10	95,50	121,16
	SD	47,12	112,68	39,56	40,02	25,32	199,96	1114,12	132,38	1116,36	146,37	34,72	120,11	464,06
	Min	4,09	5,43	3,25	5,77	2,43	0,00	3,30	4,46	0,00	3,51	6,05	0,00	0,00
	Max	152,68	375,14	126,87	132,37	77,47	651,66	3599,95	441,33	3560,40	442,13	119,44	346,52	3599,95
d7-d5										s				
d7-d6														s
d9	MW	22,74	26,14	25,07	60,29	17,44	70,11	113,15	88,21	175,27	33,42	52,30	33,12	59,77
	SD	26,14	37,91	27,11	90,23	12,53	111,66	232,85	202,57	389,14	34,65	90,14	50,37	152,85
	Min	3,53	4,37	6,39	6,07	6,53	6,02	5,80	5,54	7,76	6,85	4,68	0,00	0,00
	Max	86,71	128,90	88,77	277,72	46,37	334,40	737,71	662,16	1266,53	106,70	294,30	146,91	1266,53
d9-d7														
d10	MW	16,38	21,42	21,19	26,80	324,68	29,59	106,86	400,02	51,09	41,66	27,82	54,38	93,49
	SD	14,26	18,71	16,06	36,14	950,00	28,22	177,50	1126,41	73,52	67,28	33,78	105,83	428,80
	Min	0,00	6,98	5,71	0,00	0,00	1,20	0,00	0,00	2,58	1,34	0,00	0,00	0,00
	Max	42,24	51,05	46,75	106,85	3027,21	84,15	510,57	3599,25	200,65	226,89	103,70	345,08	3599,25
d10-d7														
d10-d9														

d4 = Basisaktivität, d5 = Aktivität nach einer Kontrollinjektion (0,05 ml NaCl-Lsg. s.c.), d6 = Aktivität unter Einfluss einer Einzeldosis Buprenorphin (0,05 mg/kg s.c.), d7 = Aktivität unter Einfluss mehrfacher Buprenorphin-Gaben (0,05 mg/kg s.c. alle zwölf Stunden), d9 = Aktivität am ersten postoperativen Tag (0,05 mg/kg s.c. alle zwölf Stunden), d10 = Aktivität am zweiten postoperativen Tag (0,05 mg/kg s.c. alle zwölf Stunden), d5-d4 => Vergleich zwischen zwei Aktivitätsmessungen, s = Wert signifikant erhöht, s = Wert signifikant erniedrigt

ANHANG B

Tabelle 17: Messergebnisse der Gruppe-0,05 für den Parameter Dauer-Ruheperiode (sec).

	Zeit	19h	20h	21h	22h	23h	24h	1h	2h	3h	4h	5h	6h	12-Stdn-MW
d4	MW	113,72	126,78	216,28	293,44	162,94	230,20	146,87	167,29	130,10	269,96	108,40	148,12	176,17
	SD	64,56	53,48	342,09	528,06	125,77	254,62	40,34	103,13	53,82	300,12	70,56	136,17	223,25
	Min	64,22	77,64	67,61	74,61	91,77	69,98	91,68	51,01	63,77	54,75	50,57	0,00	0,00
	Max	288,69	249,21	1186,68	1793,75	507,86	894,09	211,55	388,69	225,30	894,06	291,26	491,76	1793,75
d5	MW	136,98	149,25	221,62	208,78	177,22	239,35	199,55	153,71	241,94	355,90	91,72	109,73	190,46
	SD	58,89	92,78	346,43	189,02	118,38	203,35	185,82	154,76	336,19	442,11	41,55	37,94	222,69
	Min	69,25	64,20	58,95	84,45	74,53	94,64	83,51	78,54	77,07	71,93	57,30	58,16	57,30
	Max	259,58	343,00	1196,97	717,62	501,63	694,61	712,70	589,63	1193,63	1192,98	168,48	180,92	1196,97
d5-d4														
d6	MW	465,44	162,88	128,72	81,63	70,08	63,41	95,93	102,65	208,01	144,44	67,26	181,32	147,65
	SD	1105,37	261,49	141,87	57,28	18,89	15,80	66,63	70,40	348,28	89,75	21,31	253,49	355,15
	Min	45,41	0,00	46,58	26,93	38,92	35,06	44,27	35,59	49,65	69,20	37,18	50,45	0,00
	Max	3600,00	888,10	501,42	211,67	110,24	84,34	265,52	286,68	1193,47	290,05	102,35	894,95	3600
d6-d5														
d7	MW	89,82	104,37	85,70	114,68	164,63	237,12	216,53	183,25	227,13	199,34	97,69	595,11	192,95
	SD	82,87	120,77	37,14	86,78	196,01	268,73	241,06	85,25	159,47	138,13	42,98	678,97	267,87
	Min	42,07	38,86	44,59	52,90	47,37	61,54	60,23	96,39	81,13	68,46	57,23	43,45	38,86
	Max	321,54	443,66	163,48	350,51	711,56	892,94	887,36	307,75	591,02	497,63	204,72	1798,00	1798
d7-d5													s	
d7-d6														
d9	MW	89,63	74,15	93,81	279,66	200,34	175,35	248,82	253,19	349,88	109,53	481,48	619,63	247,96
	SD	50,67	31,61	36,15	529,47	174,26	151,21	142,00	205,03	329,72	46,96	1097,88	1055,54	490,05
	Min	41,54	35,63	58,44	53,26	63,09	78,39	97,60	100,69	101,77	58,76	50,21	75,54	35,63
	Max	195,92	125,43	148,75	1774,63	595,23	588,34	508,52	709,31	1192,50	172,71	3596,95	3582,93	3596,95
d9-d7														
d10	MW	87,25	66,09	169,97	160,40	171,28	204,20	665,34	351,55	135,47	176,94	178,89	272,67	220,00
	SD	76,25	25,05	198,30	142,45	153,19	156,92	1153,72	520,03	79,21	148,53	149,61	220,74	400,91
	Min	31,19	30,39	28,29	45,07	43,50	74,43	91,51	80,25	31,24	53,70	52,88	48,83	28,29
	Max	282,05	107,90	713,94	504,46	591,06	596,31	3598,25	1799,00	265,20	507,33	583,69	717,10	3598,25
d10-d7								s						
d10-d9														

d4 = Basisaktivität, d5 = Aktivität nach einer Kontrollinjektion (0,05 ml NaCl-Lsg. s.c.), d6 = Aktivität unter Einfluss einer Einzeldosis Buprenorphin (0,05 mg/kg s.c.), d7 = Aktivität unter Einfluss mehrfacher Buprenorphin-Gaben (0,05 mg/kg s.c. alle zwölf Stunden), d9 = Aktivität am ersten postoperativen Tag (0,05 mg/kg s.c. alle zwölf Stunden), d10 = Aktivität am zweiten postoperativen Tag (0,05 mg/kg s.c. alle zwölf Stunden), d5-d4 => Vergleich zwischen zwei Aktivitätsmessungen, s = Wert signifikant erhöht, s = Wert signifikant erniedrigt

ANHANG B

Tabelle 18: Messergebnisse der Gruppe-0,05 für den Parameter Aufrichtungen-Futterbereich (n/min).

	Zeit	19h	20h	21h	22h	23h	24h	1h	2h	3h	4h	5h	6h	12-Stdn-MW
d4	MW	0,05	0,08	0,08	0,07	0,03	0,05	0,04	0,06	0,09	0,05	0,61	0,04	0,06
	SD	0,04	0,06	0,09	0,08	0,03	0,05	0,05	0,08	0,06	0,33	0,32	0,05	0,06
	Min	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,02	0,00	0,08	0,00	0,00
	Max	0,15	0,18	0,23	0,27	0,10	0,18	0,13	0,20	0,18	1,05	1,10	0,13	0,27
d5	MW	0,08	0,08	0,06	0,03	0,05	0,03	0,07	0,07	0,06	0,02	0,07	0,09	0,06
	SD	0,07	0,05	0,06	0,04	0,03	0,05	0,09	0,06	0,06	0,06	0,04	0,12	0,06
	Min	0,00	0,03	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Max	0,23	0,15	0,18	0,12	0,10	0,17	0,30	0,15	0,20	0,18	0,13	0,42	0,42
d5-d4														
d6	MW	0,06	0,09	0,05	0,06	0,04	0,05	0,04	0,02	0,05	0,04	0,09	0,03	0,05
	SD	0,08	0,06	0,06	0,03	0,04	0,03	0,04	0,02	0,04	0,05	0,06	0,03	0,05
	Min	0,00	0,00	0,00	0,03	0,00	0,02	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Max	0,23	0,17	0,17	0,13	0,12	0,10	0,13	0,05	0,12	0,13	0,18	0,10	0,23
d6-d5													s	
d7	MW	0,13	0,15	0,06	0,09	0,05	0,01	0,02	0,04	0,04	0,04	0,09	0,04	0,06
	SD	0,09	0,09	0,06	0,06	0,03	0,02	0,03	0,04	0,05	0,03	0,06	0,05	0,07
	Min	0,02	0,02	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,02	0,00	0,00
	Max	0,27	0,30	0,18	0,18	0,10	0,05	0,08	0,10	0,13	0,08	0,20	0,13	0,30
d7-d5			s		s									
d7-d6		s												
d9	MW	0,06	0,09	0,06	0,06	0,09	0,06	0,04	0,07	0,05	0,10	0,08	0,03	0,07
	SD	0,06	0,07	0,05	0,05	0,08	0,06	0,05	0,08	0,05	0,10	0,11	0,04	0,07
	Min	0,00	0,03	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,02	0,00	0,00	0,00
	Max	0,20	0,25	0,15	0,17	0,20	0,18	0,15	0,22	0,15	0,35	0,30	0,08	0,35
d9-d7		s				s	s				s			
d10	MW	0,09	0,08	0,04	0,04	0,02	0,04	0,04	0,02	0,08	0,05	0,04	0,01	0,04
	SD	0,07	0,06	0,04	0,05	0,03	0,05	0,06	0,04	0,09	0,05	0,05	0,01	0,06
	Min	0,00	0,02	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Max	0,20	0,20	0,10	0,17	0,07	0,17	0,20	0,13	0,25	0,15	0,13	0,03	0,25
d10-d7			s											s
d10-d9						s			s					s

d4 = Basisaktivität, d5 = Aktivität nach einer Kontrollinjektion (0,05 ml NaCl-Lsg. s.c.), d6 = Aktivität unter Einfluss einer Einzeldosis Buprenorphin (0,05 mg/kg s.c.), d7 = Aktivität unter Einfluss mehrfacher Buprenorphin-Gaben (0,05 mg/kg s.c. alle zwölf Stunden), d9 = Aktivität am ersten postoperativen Tag (0,05 mg/kg s.c. alle zwölf Stunden), d10 = Aktivität am zweiten postoperativen Tag (0,05 mg/kg s.c. alle zwölf Stunden), d5-d4 => Vergleich zwischen zwei Aktivitätsmessungen, s = Wert signifikant erhöht, s = Wert signifikant erniedrigt

ANHANG B

Tabelle 19: Messdaten der Gruppe-0,05 zu Körpergewicht, Futter- und Wasseraufnahme.

Gruppe-0,05		Körpergewicht vor Versuch (g)	Körpergewicht nach Versuch (g)	Körpergewichtsveränderung (g/24h)	Futtermverbrauch (g/24h)	Wasserverbrauch (g/24h)
d4	MW	285,60	286,80	1,20	22,80	28,80
	SD	30,84	32,54	13,46	3,19	13,33
	Min	226,00	218,00	-30,00	18,00	6,00
	Max	318,00	322,00	21,00	29,00	44,00
d5	MW	286,80	294,70	7,90	22,80	33,80
	SD	32,54	25,19	15,79	5,92	16,74
	Min	218,00	250,00	-13,00	13,00	4,00
	Max	322,00	326,00	36,00	33,00	53,00
d5-d4						
d6	MW	294,70	297,90	3,20	19,40	27,40
	SD	25,19	26,60	8,46	4,30	11,05
	Min	250,00	250,00	-11,00	15,00	11,00
	Max	326,00	329,00	13,00	28,00	40,00
d6-d5						
d7	MW	297,90	299,20	1,30	24,90	38,20
	SD	26,60	29,48	7,86	2,60	12,38
	Min	250,00	241,00	-10,00	20,00	24,00
	Max	329,00	329,00	12,00	28,00	63,00
d7-d5						
d7-d6					s	s
d8	MW	299,20	304,50	5,30		
	SD	29,48	15,55	21,70		
	Min	241,00	281,00	-22,00		
	Max	329,00	329,00	55,00		
d9	MW	304,50	293,90	-10,60	12,00	22,20
	SD	15,55	14,54	5,74	6,29	5,43
	Min	281,00	272,00	-21,00	0,00	15,00
	Max	329,00	314,00	-3,00	20,00	33,00
d9-d7				s	s	s
d10	MW	293,90	287,00	-6,90	14,40	22,90
	SD	14,54	21,05	9,01	8,71	11,39
	Min	272,00	245,00	-27,00	0,00	2,00
	Max	314,00	311,00	4,00	22,00	34,00
d10-d7					s	s
d10-d9						

d4 = Tag der Basisaktivitätsmessung, d5 = Tag der Aktivitätsmessung nach einer Kontrollinjektion (0,05 ml NaCl-Lsg. s.c.), d6 = Tag der Aktivitätsmessung unter Einfluss einer Einzeldosis Buprenorphin (0,1 mg/kg s.c.), d7 = Tag der Aktivitätsmessung unter Einfluss mehrfacher Buprenorphin-Gaben (0,1 mg/kg s.c. alle zwölf Stunden), d8 = Operationstag, d9 = Erster postoperativer Tag unter Einfluss mehrfacher Buprenorphin-Gaben (0,1 mg/kg s.c. alle zwölf Stunden), d10 = Zweiter post-operativer Tag unter Einfluss mehrfacher Buprenorphin-Gaben (0,1 mg/kg s.c. alle zwölf Stunden), d5-d4 => Vergleich zwischen zwei Versuchstagen, s = Wert signifikant erhöht, s = Wert signifikant erniedrigt

ANHANG B

Tabelle 20: Messergebnisse der Gruppe-0,1 für den Parameter Weg-gesamt (cm).

	Zeit	19h	20h	21h	22h	23h	24h	1h	2h	3h	4h	5h	6h	12-Std-MW
d4	MW	21,36	14,87	12,05	11,44	15,64	13,61	10,20	13,59	11,49	16,97	20,90	6,07	14,02
	SD	6,71	8,85	7,88	9,47	8,97	9,78	6,34	9,20	5,79	8,57	7,49	6,07	8,73
	Min	10,82	4,94	0,50	0,41	2,76	1,50	2,08	0,48	1,55	0,50	7,83	0,00	0,00
	Max	35,16	33,01	22,11	32,20	27,04	33,73	19,00	29,21	23,01	27,31	32,76	19,02	35,16
d5	MW	15,11	16,21	13,66	11,59	15,34	15,90	12,51	12,16	11,47	12,09	23,30	7,80	13,93
	SD	6,36	7,05	10,52	6,68	6,25	9,27	9,84	8,30	8,95	11,33	9,12	5,76	8,85
	Min	4,93	7,74	2,64	2,84	8,03	2,00	0,35	0,08	0,77	1,44	14,21	0,66	0,08
	Max	27,58	26,46	37,05	25,76	26,87	30,15	28,15	24,99	26,91	34,11	43,97	14,01	43,97
d5-d4														
d6	MW	6,15	5,30	14,71	19,91	27,01	44,65	70,49	55,49	45,91	44,81	62,80	64,82	38,50
	SD	6,35	6,29	12,80	17,35	15,72	42,15	75,05	34,51	35,97	42,45	58,69	92,79	48,51
	Min	0,00	0,00	0,00	1,95	4,07	12,53	9,50	16,73	13,38	8,27	7,57	13,54	0,00
	Max	21,30	20,37	34,88	50,30	59,60	156,09	238,13	116,40	120,99	127,68	167,06	322,19	322,19
d6-d5								s						
d7	MW	60,76	70,49	59,70	69,74	64,10	53,26	41,63	73,44	52,51	53,71	50,36	24,32	56,17
	SD	80,64	90,32	80,28	66,32	77,33	44,55	35,29	85,30	57,56	58,80	21,81	18,28	62,64
	Min	4,04	3,36	14,86	0,33	0,65	7,66	5,53	7,55	2,88	11,04	29,12	0,92	0,33
	Max	218,32	252,40	280,00	210,92	275,30	132,60	114,82	301,46	193,39	178,87	98,75	54,17	301,46
d7-d5				s	s	s			s	s	s			s
d7-d6				s	s									s
d9	MW	182,60	128,84	63,05	54,70	50,83	74,61	35,11	20,71	35,19	59,08	51,85	40,52	66,42
	SD	141,51	187,65	42,50	63,05	84,71	166,38	32,57	18,76	33,97	42,15	54,44	77,24	100,87
	Min	29,79	19,36	21,74	17,36	3,71	1,41	8,59	3,93	1,39	13,52	12,49	3,10	1,39
	Max	534,82	651,30	161,45	227,06	288,98	546,67	96,82	55,38	101,48	140,25	188,62	253,88	651,3
d9-d7		s							s					s
d10	MW	96,91	39,22	26,41	17,97	31,09	15,31	19,41	13,46	23,34	23,51	24,20	11,54	28,53
	SD	60,39	11,80	10,48	11,64	28,57	10,37	7,73	10,13	13,39	16,89	14,09	10,58	30,49
	Min	0,93	28,21	15,64	1,17	2,43	1,24	8,86	3,97	0,16	1,20	1,47	0,48	0,16
	Max	187,77	61,04	46,23	42,55	105,65	35,00	34,18	38,38	44,02	58,18	56,14	30,12	187,77
d10-d7				s	s				s	s				s
d10-d9		s	s	s	s						s			s

d4 = Basisaktivität, d5 = Aktivität nach einer Kontrollinjektion (0,1 ml NaCl-Lsg. s.c.), d6 = Aktivität unter Einfluss einer Einzeldosis Buprenorphin (0,1 mg/kg s.c.), d7 = Aktivität unter Einfluss mehrfacher Buprenorphin-Gaben (0,1 mg/kg s.c. alle zwölf Stunden), d9 = Aktivität am ersten postoperativen Tag (0,1 mg/kg s.c. alle zwölf Stunden), d10 = Aktivität am zweiten postoperativen Tag (0,1 mg/kg s.c. alle zwölf Stunden), d5-d4 => Vergleich zwischen zwei Aktivitätsmessungen, s = Wert signifikant erhöht, s = Wert signifikant erniedrigt

ANHANG B

Tabelle 21: Messergebnisse der Gruppe-0,1 für den Parameter Weg-Laufstrecke (cm).

	Zeit	19h	20h	21h	22h	23h	24h	1h	2h	3h	4h	5h	6h	12- Stdn- MW
d4	MW	9,77	7,11	5,22	4,97	6,45	5,59	4,11	5,66	4,28	7,78	9,45	2,11	6,04
	SD	3,79	5,76	3,88	5,48	4,16	4,21	3,17	4,20	2,38	4,38	4,50	2,94	4,51
	Min	3,81	1,06	0,00	0,00	1,02	0,00	0,82	0,00	0,10	0,00	2,82	0,00	0,00
	Max	17,40	18,52	10,43	18,68	12,48	14,88	9,09	14,47	8,69	13,23	17,22	9,59	18,68
d5	MW	6,13	6,98	5,65	4,89	6,62	7,42	5,03	5,20	4,76	5,07	10,82	3,06	5,97
	SD	3,24	4,02	5,51	4,16	3,19	5,28	4,77	3,48	5,17	5,36	5,42	2,65	4,64
	Min	1,47	2,08	0,41	0,46	2,57	0,46	0,00	0,00	0,00	0,08	4,94	0,00	0,00
	Max	11,41	14,43	17,73	14,96	13,26	15,66	14,48	10,78	15,94	16,62	21,34	6,59	21,34
d5-d4														
d6	MW	2,36	1,73	6,53	8,66	11,81	24,26	43,12	31,76	23,98	22,97	38,49	40,76	21,37
	SD	2,23	1,82	7,48	9,45	8,86	30,58	55,25	24,78	22,86	25,27	42,78	75,07	35,03
	Min	0,00	0,00	0,00	0,18	0,76	1,50	2,07	4,55	3,60	1,55	1,54	3,14	0,00
	Max	7,35	5,38	17,61	26,60	31,06	106,76	167,74	75,14	74,06	76,00	111,56	251,17	251,17
d6-d5								s	s	s		s		s
d7	MW	36,51	43,03	32,59	38,36	32,44	27,98	21,73	42,28	31,58	32,42	28,49	11,76	31,60
	SD	53,20	60,93	52,34	38,68	40,55	26,75	20,28	48,81	39,16	39,32	14,95	10,50	39,15
	Min	1,02	0,60	5,64	0,08	0,00	2,22	2,55	2,59	1,53	3,45	12,43	0,00	0,00
	Max	144,51	169,46	177,43	121,80	139,64	81,84	63,77	170,90	129,92	107,39	62,23	29,04	177,43
d7-d5				s	s				s	s	s			s
d7-d6				s	s									s
d9	MW	131,51	92,91	38,29	34,24	34,00	62,75	20,47	11,36	21,44	38,88	34,12	32,71	46,06
	SD	123,96	171,56	32,64	47,59	67,55	160,73	21,17	11,06	24,30	31,77	42,83	71,38	87,84
	Min	15,18	5,74	8,44	10,94	1,23	0,54	3,88	1,14	0,00	5,49	5,54	1,24	0,00
	Max	453,00	575,07	117,07	164,63	224,62	519,69	59,62	32,36	69,79	100,17	139,74	230,95	575,07
d9-d7		s			s				s					s
d10	MW	63,64	21,02	13,89	8,91	17,88	7,72	10,26	7,12	12,90	11,60	11,52	5,58	16,00
	SD	43,23	7,44	5,60	6,02	18,28	6,46	4,86	5,11	8,05	8,47	7,82	5,56	20,65
	Min	0,00	11,30	6,93	0,24	1,01	0,17	3,80	1,77	0,00	0,32	0,20	0,08	0,00
	Max	131,57	33,10	23,52	20,51	66,68	19,56	19,30	18,95	26,56	27,22	30,00	15,44	131,57
d10-d7									s					s
d10-d9		s	s		s						s			s

d4 = Basisaktivität, d5 = Aktivität nach einer Kontrollinjektion (0,1 ml NaCl-Lsg. s.c.), d6 = Aktivität unter Einfluss einer Einzeldosis Buprenorphin (0,1 mg/kg s.c.), d7 = Aktivität unter Einfluss mehrfacher Buprenorphin-Gaben (0,1 mg/kg s.c. alle zwölf Stunden), d9 = Aktivität am ersten postoperativen Tag (0,1 mg/kg s.c. alle zwölf Stunden), d10 = Aktivität am zweiten postoperativen Tag (0,1 mg/kg s.c. alle zwölf Stunden), d5-d4 => Vergleich zwischen zwei Aktivitätsmessungen, s = Wert signifikant erhöht, s = Wert signifikant erniedrigt

ANHANG B

Tabelle 22: Messergebnisse der Gruppe-0,1 für den Parameter Länge-Laufstrecke (cm).

	Zeit	19h	20h	21h	22h	23h	24h	1h	2h	3h	4h	5h	6h	12- Stdn- MW
d4	MW	14,25	13,89	11,01	11,60	18,22	11,81	13,77	11,43	12,36	11,91	13,50	6,81	12,55
	SD	2,14	4,09	4,68	5,80	15,49	5,34	4,98	5,00	4,36	5,00	2,41	4,06	6,44
	Min	10,89	7,77	0,00	0,00	9,57	0,00	9,01	0,00	6,12	0,00	9,15	0,00	0,00
	Max	17,48	20,58	17,42	19,18	61,20	18,01	24,73	17,71	19,69	17,83	17,22	12,24	61,2
d5	MW	12,77	12,34	11,89	11,34	14,89	13,68	9,60	14,67	9,21	11,43	12,72	11,36	12,16
	SD	3,73	2,33	3,49	3,87	3,24	3,80	4,51	10,87	6,50	6,27	2,35	5,54	5,26
	Min	7,11	8,91	6,18	5,56	9,51	8,03	0,00	0,00	0,00	4,80	9,57	0,00	0,00
	Max	18,22	15,22	17,44	18,70	19,55	19,20	16,81	43,20	21,25	24,93	16,49	18,00	43,20
d5-d4														
d6	MW	14,38	7,03	11,49	11,89	12,03	15,19	19,06	17,18	17,40	17,46	23,19	24,76	15,92
	SD	16,22	6,75	10,90	4,42	3,23	5,20	10,11	5,67	7,16	6,80	12,83	22,08	11,27
	Min	0,00	0,00	0,00	5,40	6,49	7,51	11,69	11,37	10,05	8,02	9,25	9,42	0,00
	Max	56,36	18,40	37,74	20,99	18,39	27,03	42,11	26,63	33,16	31,67	43,75	85,14	85,14
d6-d5								s				s		s
d7	MW	21,91	22,02	19,53	21,51	21,36	20,14	22,06	27,51	32,55	24,36	19,48	15,24	22,31
	SD	12,54	15,88	14,25	17,14	13,01	10,47	16,02	17,67	25,23	15,45	3,74	10,45	15,02
	Min	10,24	7,23	10,03	4,80	0,00	13,00	10,70	10,92	13,41	12,18	13,32	0,00	0,00
	Max	48,71	58,19	58,82	67,05	41,48	43,59	66,59	61,04	82,06	57,53	25,76	31,26	82,06
d7-d5					s			s	s	s	s			s
d7-d6			s	s	s				s	s				s
d9	MW	39,18	28,34	22,58	23,14	20,57	46,37	21,11	17,96	18,76	26,25	25,72	41,24	27,6
	SD	17,40	26,31	10,21	10,69	14,16	88,22	9,53	6,46	10,98	13,52	22,50	61,75	33,73
	Min	15,70	10,76	10,78	12,74	7,37	10,26	9,91	9,94	0,00	11,36	10,60	8,29	0
	Max	73,86	99,44	45,03	49,64	54,56	296,97	38,71	32,96	38,42	56,70	86,44	213,18	296,97
d9-d7		s							s	s			s	s
d10	MW	24,54	18,83	17,08	16,35	18,92	16,09	16,82	19,86	17,48	16,05	16,04	15,78	17,82
	SD	12,54	4,57	2,31	5,24	6,38	5,79	3,37	4,38	7,82	4,93	8,93	13,39	7,46
	Min	0,00	11,90	12,83	7,95	8,65	5,08	12,59	15,16	0,00	6,50	6,05	4,80	0,00
	Max	47,76	27,07	20,51	24,23	31,75	24,00	24,20	28,35	31,66	23,04	38,29	51,47	51,47
d10-d7										s				s
d10-d9		s									s		s	s

d4 = Basisaktivität, d5 = Aktivität nach einer Kontrollinjektion (0,1 ml NaCl-Lsg. s.c.), d6 = Aktivität unter Einfluss einer Einzeldosis Buprenorphin (0,1 mg/kg s.c.), d7 = Aktivität unter Einfluss mehrfacher Buprenorphin-Gaben (0,1 mg/kg s.c. alle zwölf Stunden), d9 = Aktivität am ersten postoperativen Tag (0,1 mg/kg s.c. alle zwölf Stunden), d10 = Aktivität am zweiten postoperativen Tag (0,1 mg/kg s.c. alle zwölf Stunden), d5-d4 => Vergleich zwischen zwei Aktivitätsmessungen, s = Wert signifikant erhöht, s = Wert signifikant erniedrigt

ANHANG B

Tabelle 23: Messergebnisse der Gruppe-0,1 für den Parameter Geschwindigkeit-Laufstrecke (cm/min).

	Zeit	19h	20h	21h	22h	23h	24h	1h	2h	3h	4h	5h	6h	12-Std-MW
d4	MW	13,79	14,24	12,81	14,91	16,60	13,15	16,37	14,52	14,61	15,34	15,54	10,79	14,39
	SD	1,86	3,06	5,77	7,85	4,23	5,41	2,85	6,15	2,92	6,87	2,75	6,75	5,08
	Min	11,74	10,62	0,00	0,00	12,82	0,00	12,33	0,00	8,75	0,00	11,71	0,00	0,00
	Max	17,15	19,87	22,41	31,92	26,61	18,40	19,93	22,86	19,16	26,37	20,39	21,08	31,92
d5	MW	13,79	13,95	13,84	16,40	16,05	16,66	12,81	14,94	14,52	12,21	15,39	17,66	14,85
	SD	2,26	1,66	3,92	5,94	4,04	3,51	5,55	6,44	10,67	4,22	2,87	10,99	5,85
	Min	9,64	11,14	8,52	10,87	10,83	10,51	0,00	0,00	0,00	5,64	10,98	0,00	0,00
	Max	16,80	16,48	20,44	31,45	22,90	23,03	20,83	26,18	36,80	18,36	19,50	40,07	40,07
d5-d4														
d6	MW	15,62	10,10	15,27	15,42	14,25	17,18	21,67	18,93	20,02	19,01	26,46	26,00	18,33
	SD	14,87	9,69	10,31	4,86	3,00	5,95	12,68	6,97	7,02	6,91	12,71	18,76	10,96
	Min	0,00	0,00	0,00	8,70	7,51	10,60	13,38	12,09	12,75	9,14	13,40	13,30	0,00
	Max	47,22	25,67	32,37	23,99	17,80	32,52	47,10	33,01	34,86	33,49	46,26	76,35	76,35
d6-d5							s							s
d7	MW	22,53	23,25	21,27	25,42	26,83	22,23	22,89	28,85	32,00	24,87	20,17	16,77	23,92
	SD	10,86	15,73	13,38	13,18	15,76	10,29	14,54	17,96	23,61	14,54	3,54	10,65	14,29
	Min	13,29	10,08	14,17	12,49	0,00	12,84	14,76	13,26	10,44	11,44	14,33	0,00	0,00
	Max	45,31	57,79	58,22	49,69	50,46	41,68	63,62	60,68	77,80	57,83	26,15	30,65	77,80
d7-d5				s	s		s	s	s					s
d7-d6		s		s	s			s	s					s
d9	MW	38,68	30,46	27,41	22,92	21,28	32,53	23,83	19,14	19,66	25,42	25,83	27,15	26,19
	SD	15,85	16,96	14,30	11,29	11,22	36,11	10,40	5,00	9,89	11,47	21,89	23,31	17,55
	Min	14,22	11,14	11,97	13,08	13,87	10,95	13,34	13,79	0,00	14,32	12,43	10,98	0,00
	Max	58,11	62,44	53,58	48,84	48,88	131,65	43,50	29,89	32,63	51,15	86,27	88,92	131,65
d9-d7	s							s	s					
d10	MW	25,75	21,88	19,02	17,94	20,82	24,64	19,47	17,63	18,93	56,17	26,58	21,37	24,18
	SD	12,45	6,84	3,66	2,62	4,42	25,47	3,00	2,75	10,11	121,48	21,11	16,03	36,71
	Min	0,00	13,50	16,29	11,97	14,21	9,25	13,44	14,26	0,00	8,85	14,77	14,69	0,00
	Max	45,63	33,01	28,45	20,63	28,99	96,00	22,44	22,21	41,88	401,72	61,51	66,70	401,72
d10-d7								s	s					
d10-d9	s													

d4 = Basisaktivität, d5 = Aktivität nach einer Kontrollinjektion (0,1 ml NaCl-Lsg. s.c.), d6 = Aktivität unter Einfluss einer Einzeldosis Buprenorphin (0,1 mg/kg s.c.), d7 = Aktivität unter Einfluss mehrfacher Buprenorphin-Gaben (0,1 mg/kg s.c. alle zwölf Stunden), d9 = Aktivität am ersten postoperativen Tag (0,1 mg/kg s.c. alle zwölf Stunden), d10 = Aktivität am zweiten postoperativen Tag (0,1 mg/kg s.c. alle zwölf Stunden), d5-d4 => Vergleich zwischen zwei Aktivitätsmessungen, **s** = Wert signifikant erhöht, **s** = Wert signifikant erniedrigt

ANHANG B

Tabelle 24: Messergebnisse der Gruppe-0,1 für den Parameter Bewegungs-Unruhe (cm).

	Zeit	19h	20h	21h	22h	23h	24h	1h	2h	3h	4h	5h	6h	12- Stdn- MW
d4	MW	141,99	102,52	87,38	89,60	110,86	93,59	81,80	102,12	87,21	102,01	124,52	65,64	99,10
	SD	24,59	20,58	30,59	38,01	32,26	43,02	33,36	36,24	19,36	46,98	37,12	26,06	37,24
	Min	95,01	59,22	39,84	27,98	46,86	32,14	25,33	19,40	58,31	12,77	69,10	23,86	12,77
	Max	187,52	128,67	127,72	153,44	150,86	169,35	130,99	142,55	115,59	138,57	171,73	105,05	187,52
d5	MW	123,12	100,89	105,45	91,98	106,64	104,69	86,75	103,76	85,95	94,63	132,43	77,82	101,17
	SD	20,63	25,91	31,62	29,31	26,04	33,40	40,14	42,14	45,05	50,49	22,85	29,38	35,89
	Min	89,96	55,30	56,37	28,53	62,84	40,49	23,21	25,89	14,49	31,01	95,66	19,85	14,49
	Max	152,03	141,83	161,84	142,33	145,11	140,52	163,19	157,54	153,60	171,01	167,75	121,81	171,01
d5-d4														
d6	MW	36,88	34,82	59,53	90,29	119,49	146,64	137,43	161,56	135,63	123,94	135,42	123,75	108,78
	SD	20,88	15,10	45,57	50,17	37,64	44,82	30,87	36,99	24,44	26,57	34,02	38,89	53,4
	Min	10,80	7,07	14,46	31,70	77,06	81,74	76,14	104,73	103,12	92,12	71,39	63,00	7,07
	Max	80,54	57,88	140,31	192,40	179,14	221,23	174,68	229,24	166,74	169,60	174,00	172,17	229,24
d6-d5		s	s	s			s	s	s	s			s	
d7	MW	103,81	100,68	120,08	123,82	108,86	114,91	106,64	107,01	88,84	107,51	150,46	90,48	110,26
	SD	27,64	38,45	39,52	47,64	46,97	49,71	56,54	46,87	39,59	27,46	15,13	33,44	41,77
	Min	52,07	22,88	69,95	22,14	10,43	19,15	17,81	14,29	30,61	77,50	122,94	18,23	10,43
	Max	144,47	158,66	208,35	183,75	174,26	171,35	216,30	151,66	148,65	165,93	175,28	134,38	216,3
d7-d5														
d7-d6		s	s	s					s	s			s	
d9	MW	162,09	147,28	125,77	119,21	110,78	91,72	97,73	72,23	96,93	111,77	120,49	68,04	110,34
	SD	42,52	47,33	45,08	52,95	49,76	43,35	41,03	25,23	37,73	45,81	53,79	41,40	49,97
	Min	82,42	58,66	71,18	61,86	56,74	24,24	19,05	35,99	33,37	42,06	30,96	28,81	19,05
	Max	217,46	196,37	232,57	250,64	196,31	171,40	154,43	114,42	165,22	179,50	231,09	166,45	250,64
d9-d7			s						s					
d10	MW	149,47	123,99	112,49	79,91	98,82	71,08	98,55	71,36	105,12	100,84	101,49	54,45	97,3
	SD	54,23	15,40	31,21	33,95	30,80	30,20	26,52	32,85	39,64	45,63	38,22	42,17	42,52
	Min	29,32	99,49	59,69	35,63	28,40	29,52	73,08	33,46	28,94	22,20	43,59	12,98	12,98
	Max	236,95	146,08	170,51	149,71	134,98	133,12	141,04	129,22	171,05	162,01	174,99	157,08	236,95
d10-d7					s		s		s			s	s	s
d10-d9					s									s

d4 = Basisaktivität, d5 = Aktivität nach einer Kontrollinjektion (0,1 ml NaCl-Lsg. s.c.), d6 = Aktivität unter Einfluss einer Einzeldosis Buprenorphin (0,1 mg/kg s.c.), d7 = Aktivität unter Einfluss mehrfacher Buprenorphin-Gaben (0,1 mg/kg s.c. alle zwölf Stunden), d9 = Aktivität am ersten postoperativen Tag (0,1 mg/kg s.c. alle zwölf Stunden), d10 = Aktivität am zweiten postoperativen Tag (0,1 mg/kg s.c. alle zwölf Stunden), d5-d4 => Vergleich zwischen zwei Aktivitätsmessungen, s = Wert signifikant erhöht, s = Wert signifikant erniedrigt

ANHANG B

Tabelle 25: Messergebnisse der Gruppe-0,1 für den Parameter Aufrichtungen-gesamt (n/min).

	Zeit	19h	20h	21h	22h	23h	24h	1h	2h	3h	4h	5h	6h	12-Stdn-MW
d4	MW	0,97	0,65	0,56	0,58	0,84	0,58	0,38	0,58	0,46	0,65	0,79	0,26	0,61
	SD	0,46	0,28	0,31	0,33	0,51	0,56	0,31	0,39	0,26	0,45	0,37	0,20	0,41
	Min	0,50	0,23	0,10	0,00	0,12	0,05	0,07	0,00	0,02	0,07	0,10	0,03	0,00
	Max	1,82	1,00	1,00	1,08	1,75	1,80	0,82	1,20	0,93	1,33	1,28	0,62	1,82
d5	MW	0,70	0,63	0,59	0,44	0,56	0,60	0,44	0,56	0,51	0,46	1,07	0,29	0,57
	SD	0,26	0,37	0,54	0,23	0,21	0,44	0,27	0,43	0,52	0,36	0,50	0,27	0,41
	Min	0,33	0,17	0,12	0,00	0,25	0,05	0,02	0,03	0,02	0,02	0,58	0,05	0,00
	Max	1,15	1,35	1,98	0,72	0,88	1,28	0,82	1,32	1,48	1,07	1,90	0,93	1,98
d5-d4														
d6	MW	0,02	0,02	0,21	0,47	0,71	1,00	1,03	0,98	0,72	0,60	0,98	0,63	0,61
	SD	0,03	0,04	0,30	0,45	0,43	0,43	0,36	0,44	0,56	0,57	0,88	0,48	0,57
	Min	0,00	0,00	0,00	0,05	0,07	0,40	0,27	0,42	0,17	0,05	0,07	0,00	0,00
	Max	0,08	0,12	0,73	1,60	1,40	1,50	1,42	1,63	1,78	2,03	3,28	1,65	3,28
d6-d5		s	s					s	s				s	
d7	MW	0,64	0,78	0,65	0,71	0,60	0,64	0,55	0,54	0,51	0,55	0,88	0,41	0,62
	SD	0,63	0,35	0,41	0,30	0,41	0,36	0,47	0,27	0,36	0,27	0,44	0,28	0,39
	Min	0,05	0,28	0,28	0,02	0,03	0,20	0,07	0,17	0,05	0,23	0,45	0,00	0,00
	Max	2,03	1,20	1,55	1,03	1,43	1,27	1,23	0,88	1,28	1,07	1,78	0,85	2,03
d7-d5														
d7-d6		s	s	s				s	s					
d9	MW	1,12	1,24	1,05	1,21	0,91	0,73	0,61	0,44	0,70	0,94	0,86	0,45	0,85
	SD	0,44	0,62	0,77	1,04	0,75	0,67	0,33	0,24	0,44	0,50	0,37	0,24	0,61
	Min	0,58	0,25	0,20	0,42	0,18	0,02	0,05	0,12	0,03	0,28	0,43	0,12	0,02
	Max	1,88	2,32	2,78	4,05	2,67	2,25	1,22	0,78	1,32	1,92	1,33	0,88	4,05
d9-d7		s	s		s									s
d10	MW	0,91	0,77	0,60	0,42	0,65	0,43	0,60	0,42	0,68	0,68	0,72	0,23	0,59
	SD	0,47	0,36	0,35	0,22	0,30	0,30	0,19	0,27	0,27	0,39	0,30	0,28	0,35
	Min	0,02	0,38	0,20	0,07	0,18	0,08	0,18	0,15	0,08	0,00	0,27	0,02	0,00
	Max	1,70	1,53	1,48	0,80	1,02	1,05	0,82	0,90	1,00	1,32	1,17	0,85	1,70
d10-d7														
d10-d9				s	s									s

d4 = Basisaktivität, d5 = Aktivität nach einer Kontrollinjektion (0,1 ml NaCl-Lsg. s.c.), d6 = Aktivität unter Einfluss einer Einzeldosis Buprenorphin (0,1 mg/kg s.c.), d7 = Aktivität unter Einfluss mehrfacher Buprenorphin-Gaben (0,1 mg/kg s.c. alle zwölf Stunden), d9 = Aktivität am ersten postoperativen Tag (0,1 mg/kg s.c. alle zwölf Stunden), d10 = Aktivität am zweiten postoperativen Tag (0,1 mg/kg s.c. alle zwölf Stunden), d5-d4 => Vergleich zwischen zwei Aktivitätsmessungen, s = Wert signifikant erhöht, s = Wert signifikant erniedrigt

ANHANG B

Tabelle 26: Messergebnisse der Gruppe-0,1 für den Parameter Aufrichtungen-Ecke (n/min).

	Zeit	19h	20h	21h	22h	23h	24h	1h	2h	3h	4h	5h	6h	12-Stdn-MW
d4	MW	0,97	0,54	0,42	0,50	0,66	0,48	0,33	0,46	0,38	0,54	0,62	0,21	0,49
	SD	0,46	0,24	0,25	0,26	0,38	0,43	0,26	0,32	0,25	0,37	0,29	0,17	0,33
	Min	0,50	0,18	0,10	0,00	0,12	0,05	0,05	0,00	0,00	0,05	0,07	0,03	0,00
	Max	1,82	0,87	0,80	0,97	1,40	1,35	0,68	1,08	0,83	1,12	0,95	0,60	1,50
d5	MW	0,47	0,51	0,50	0,35	0,44	0,50	0,33	0,44	0,39	0,37	0,86	0,25	0,45
	SD	0,19	0,33	0,51	0,20	0,15	0,39	0,21	0,35	0,42	0,32	0,43	0,24	0,35
	Min	0,17	0,13	0,07	0,00	0,20	0,05	0,02	0,02	0,02	0,02	0,33	0,03	0,00
	Max	0,77	1,18	1,88	0,65	0,70	1,18	0,57	0,97	1,35	0,98	1,57	0,83	1,88
d5-d4		s												
d6	MW	0,01	0,01	0,15	0,36	0,51	0,69	0,63	0,60	0,48	0,38	0,69	0,45	0,41
	SD	0,01	0,02	0,21	0,37	0,33	0,43	0,33	0,37	0,40	0,35	0,60	0,37	0,41
	Min	0,00	0,00	0,00	0,03	0,05	0,20	0,22	0,27	0,08	0,03	0,05	0,00	0,00
	Max	0,02	0,07	0,48	1,28	1,07	1,50	1,40	1,48	1,32	1,08	2,20	1,13	2,20
d6-d5		s	s					s						
d7	MW	0,49	0,61	0,48	0,50	0,43	0,52	0,44	0,40	0,43	0,42	0,70	0,35	0,48
	SD	0,56	0,31	0,42	0,24	0,38	0,34	0,39	0,23	0,34	0,22	0,43	0,25	0,35
	Min	0,00	0,22	0,22	0,02	0,03	0,08	0,07	0,12	0,03	0,07	0,25	0,00	0,00
	Max	1,92	0,98	1,48	0,78	1,35	1,03	1,13	0,75	1,18	0,77	1,50	0,78	1,92
d7-d5														
d7-d6		s	s											
d9	MW	0,77	0,96	0,84	1,01	0,75	0,62	0,51	0,37	0,62	0,78	0,76	0,41	0,70
	SD	0,42	0,65	0,75	1,06	0,73	0,65	0,31	0,22	0,41	0,46	0,36	0,22	0,58
	Min	0,33	0,20	0,17	0,27	0,15	0,02	0,05	0,12	0,03	0,27	0,35	0,12	0,02
	Max	1,55	2,03	2,53	3,83	2,58	2,15	1,13	0,72	1,28	1,68	1,28	0,80	3,83
d9-d7			s		s						s			s
d10	MW	0,63	0,61	0,51	0,34	0,55	0,35	0,50	0,37	0,58	0,54	0,64	0,20	0,48
	SD	0,35	0,37	0,34	0,17	0,29	0,23	0,18	0,25	0,24	0,34	0,26	0,24	0,30
	Min	0,02	0,27	0,18	0,07	0,15	0,08	0,15	0,13	0,08	0,00	0,27	0,02	0,00
	Max	1,22	1,43	1,38	0,62	0,95	0,82	0,75	0,85	0,87	1,18	1,05	0,75	1,43
d10-d7														
d10-d9			s		s									s

d4 = Basisaktivität, d5 = Aktivität nach einer Kontrollinjektion (0,1 ml NaCl-Lsg. s.c.), d6 = Aktivität unter Einfluss einer Einzeldosis Buprenorphin (0,1 mg/kg s.c.), d7 = Aktivität unter Einfluss mehrfacher Buprenorphin-Gaben (0,1 mg/kg s.c. alle zwölf Stunden), d9 = Aktivität am ersten postoperativen Tag (0,1 mg/kg s.c. alle zwölf Stunden), d10 = Aktivität am zweiten postoperativen Tag (0,1 mg/kg s.c. alle zwölf Stunden), d5-d4 => Vergleich zwischen zwei Aktivitätsmessungen, s = Wert signifikant erhöht, s = Wert signifikant erniedrigt

ANHANG B

Tabelle 27: Messergebnisse der Gruppe-0,1 für den Parameter Mittlere-Aufrichtungsdauer (sec).

	Zeit	19h	20h	21h	22h	23h	24h	1h	2h	3h	4h	5h	6h	12-Std-MW
d4	MW	50,32	46,06	140,81	77,36	95,93	162,78	283,42	150,34	421,84	139,66	77,67	461,42	175,63
	SD	26,20	23,71	172,70	57,67	143,51	281,23	300,97	260,08	1111,55	210,48	73,43	561,63	401,57
	Min	14,72	27,59	20,17	0,00	21,91	25,00	27,27	0,00	15,23	29,96	11,32	16,57	0,00
	Max	94,74	89,86	589,95	204,16	499,20	950,10	795,39	876,85	3581,90	655,24	264,79	1727,10	3581,90
d5	MW	57,60	110,28	117,39	110,17	96,98	218,42	130,12	162,86	925,49	343,95	41,71	233,73	212,39
	SD	17,59	96,63	139,88	104,23	54,96	349,73	131,65	190,14	1415,82	509,02	16,88	170,55	493,02
	Min	27,53	31,43	23,54	0,00	40,68	22,08	13,48	30,06	23,93	8,30	23,38	38,83	0,00
	Max	76,19	342,47	501,79	366,00	232,47	1174,13	437,20	645,60	3597,45	1480,49	65,91	547,24	3597,45
d5-d4								s						
d6	MW	727,11	443,90	110,15	171,08	152,77	55,51	47,92	52,57	83,49	197,35	70,95	75,48	182,36
	SD	1227,52	657,29	193,00	186,08	256,21	38,63	28,31	28,58	58,11	320,25	64,22	65,69	451,95
	Min	0,00	0,00	0,00	20,39	31,32	28,10	27,03	28,27	26,84	21,27	12,98	0,00	0,00
	Max	3136,54	1757,56	597,73	512,93	873,98	136,92	110,49	114,57	218,16	1084,02	214,76	228,56	3136,54
d6-d5	s	s								s				
d7	MW	103,01	77,25	72,88	60,53	265,48	90,54	212,43	109,82	198,32	94,27	61,46	133,76	123,31
	SD	65,01	49,03	39,78	32,76	538,44	60,60	232,19	83,15	345,85	60,38	30,67	178,10	208,33
	Min	25,27	38,07	30,12	32,23	29,42	23,36	32,12	50,93	28,12	38,57	24,00	0,00	0,00
	Max	204,70	179,45	161,57	142,96	1780,30	215,99	808,09	315,07	1174,62	235,94	105,95	592,06	1780,30
d7-d5										s	s			s
d7-d6	s	s						s						
d9	MW	46,93	49,63	70,48	43,88	57,91	247,29	65,50	144,57	212,73	60,91	58,44	120,93	98,27
	SD	18,83	46,08	59,10	18,98	30,28	438,23	22,55	139,34	511,74	45,66	26,68	149,12	206,59
	Min	26,31	14,87	12,28	11,15	19,95	23,78	31,23	21,37	17,10	19,55	27,50	13,87	11,15
	Max	87,46	176,24	200,57	76,86	102,62	1444,15	103,48	482,57	1667,63	153,20	103,07	498,58	1667,63
d9-d7														
d10	MW	48,18	66,21	81,22	197,15	67,05	179,50	85,62	119,58	113,76	80,24	55,45	398,94	124,41
	SD	24,76	28,23	62,89	284,28	29,28	202,51	58,75	127,67	208,75	83,71	26,43	294,59	174,82
	Min	12,05	26,32	32,39	38,33	27,75	33,28	30,04	16,23	21,42	0,00	30,37	25,16	0,00
	Max	96,91	110,03	246,23	899,76	120,15	708,72	234,00	382,18	705,70	305,14	105,06	866,23	899,76
d10-d7				s									s	
d10-d9				s									s	

d4 = Basisaktivität, d5 = Aktivität nach einer Kontrollinjektion (0,1 ml NaCl-Lsg. s.c.), d6 = Aktivität unter Einfluss einer Einzeldosis Buprenorphin (0,1 mg/kg s.c.), d7 = Aktivität unter Einfluss mehrfacher Buprenorphin-Gaben (0,1 mg/kg s.c. alle zwölf Stunden), d9 = Aktivität am ersten postoperativen Tag (0,1 mg/kg s.c. alle zwölf Stunden), d10 = Aktivität am zweiten postoperativen Tag (0,1 mg/kg s.c. alle zwölf Stunden), d5-d4 => Vergleich zwischen zwei Aktivitätsmessungen, s = Wert signifikant erhöht, s = Wert signifikant erniedrigt

ANHANG B

Tabelle 28: Messergebnisse der Gruppe-0,1 für den Parameter Dauer-Ruheperiode (sec).

	Zeit	19h	20h	21h	22h	23h	24h	1h	2h	3h	4h	5h	6h	12- Std- MW
d4	MW	145,16	214,60	661,18	309,46	281,52	257,34	376,10	529,82	308,50	506,94	143,80	654,90	365,78
	SD	54,19	121,52	1062,34	340,99	272,34	180,54	290,29	1090,39	324,03	1087,89	68,68	1088,64	646,43
	Min	92,32	96,10	118,05	0,00	85,22	81,98	97,40	0,00	99,55	93,30	83,88	0,00	0,00
	Max	241,34	507,45	3597,30	1196,72	898,17	595,40	894,13	3583,80	1192,98	3598,00	313,72	3597,45	3598
d5	MW	176,79	180,58	316,84	246,86	178,92	253,15	608,94	301,37	918,96	400,14	126,78	574,76	357,01
	SD	70,76	68,66	287,18	163,66	52,46	201,11	1064,77	345,30	1419,44	320,56	42,48	566,39	585,17
	Min	74,33	95,48	82,29	106,51	103,24	83,13	77,71	0,00	130,48	90,42	60,70	151,16	0,00
	Max	319,45	289,13	884,95	585,52	249,50	718,93	3597,10	1194,33	3598,65	898,92	198,38	1795,32	3598,65
d5-d4										s				
d6	MW	1004,65	667,79	511,78	208,98	142,27	84,64	77,73	77,74	83,60	95,70	92,26	93,60	261,73
	SD	1380,86	1089,58	1103,16	190,71	134,83	33,12	42,75	34,33	38,09	55,02	53,83	48,91	645,16
	Min	107,59	0,00	0,00	50,65	46,82	42,93	28,92	34,79	45,60	34,61	45,12	34,77	0,00
	Max	3599,98	3599,96	3599,96	595,37	506,11	127,75	151,64	140,09	174,68	229,47	206,09	202,08	3599,98
d6-d5		s	s					s		s				
d7	MW	140,40	173,00	85,50	423,60	198,02	105,73	119,52	117,65	236,14	129,75	77,23	513,33	193,32
	SD	128,13	259,84	50,63	1116,63	352,72	81,03	101,45	96,89	345,45	62,76	20,39	1090,34	478,56
	Min	36,19	33,45	33,54	32,84	34,51	39,28	29,12	46,86	63,83	34,07	48,64	59,89	29,12
	Max	395,16	886,85	209,35	3599,90	1192,30	287,33	352,40	379,65	1188,55	213,38	100,29	3593,70	3599,90
d7-d5								s		s				s
d7-d6		s	s											
d9	MW	50,53	53,17	81,14	111,85	190,97	249,28	166,64	210,40	235,44	112,67	109,03	290,77	155,16
	SD	20,67	18,63	40,16	68,58	190,44	338,40	70,04	107,32	340,91	51,98	22,22	195,94	176,26
	Min	29,02	32,80	43,59	46,54	45,56	65,64	59,88	77,29	55,75	62,68	80,78	95,39	29,02
	Max	93,34	96,17	179,86	285,76	710,55	1194,40	282,79	388,74	1197,18	210,39	143,70	713,46	1197,18
d9-d7														
d10	MW	136,98	79,78	138,37	336,60	215,08	572,82	178,76	302,64	134,25	382,09	251,96	971,44	308,40
	SD	267,31	23,22	59,70	515,67	251,62	1073,10	54,36	170,16	92,45	603,92	352,83	1388,89	601,04
	Min	27,32	48,49	68,12	63,52	68,22	98,52	103,32	79,66	0,00	61,34	62,09	125,67	0,00
	Max	896,39	115,06	240,98	1787,05	893,86	3595,30	268,76	700,47	323,75	1793,30	1192,03	3589,75	3595,30
d10-d7							s					s		
d10-d9												s		s

d4 = Basisaktivität, d5 = Aktivität nach einer Kontrollinjektion (0,1 ml NaCl-Lsg. s.c.), d6 = Aktivität unter Einfluss einer Einzeldosis Buprenorphin (0,1 mg/kg s.c.), d7 = Aktivität unter Einfluss mehrfacher Buprenorphin-Gaben (0,1 mg/kg s.c. alle zwölf Stunden), d9 = Aktivität am ersten postoperativen Tag (0,1 mg/kg s.c. alle zwölf Stunden), d10 = Aktivität am zweiten postoperativen Tag (0,1 mg/kg s.c. alle zwölf Stunden), d5-d4 => Vergleich zwischen zwei Aktivitätsmessungen, s = Wert signifikant erhöht, s = Wert signifikant erniedrigt

ANHANG B

Tabelle 29: Messergebnisse der Gruppe-0,1 für den Parameter Aufrichtungen-Futterbereich (n/min).

	Zeit	19h	20h	21h	22h	23h	24h	1h	2h	3h	4h	5h	6h	12-Stdn-MW
d4	MW	0,05	0,06	0,04	0,06	0,08	0,05	0,03	0,06	0,06	0,08	0,08	0,02	0,05
	SD	0,03	0,09	0,04	0,07	0,10	0,07	0,04	0,07	0,08	0,10	0,09	0,02	0,07
	Min	0,02	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Max	0,10	0,28	0,15	0,20	0,33	0,22	0,12	0,17	0,20	0,32	0,25	0,07	0,33
d5	MW	0,05	0,07	0,06	0,07	0,09	0,05	0,06	0,06	0,03	0,07	0,11	0,03	0,06
	SD	0,04	0,08	0,06	0,06	0,10	0,05	0,06	0,07	0,05	0,11	0,11	0,08	0,07
	Min	0,00	0,02	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,02	0,00	0,00
	Max	0,13	0,27	0,18	0,17	0,32	0,13	0,15	0,20	0,15	0,32	0,40	0,25	0,40
d5-d4														
d6	MW	0,00	0,00	0,03	0,06	0,10	0,07	0,04	0,05	0,03	0,02	0,03	0,02	0,04
	SD	0,00	0,01	0,05	0,11	0,09	0,08	0,02	0,04	0,03	0,02	0,03	0,02	0,06
	Min	0,00	0,00	0,00	0,00	0,03	0,00	0,02	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Max	0,00	0,02	0,13	0,37	0,30	0,27	0,07	0,12	0,08	0,07	0,10	0,05	0,37
d6-d5														
d7	MW	0,11	0,10	0,04	0,03	0,04	0,05	0,02	0,04	0,04	0,02	0,08	0,02	0,05
	SD	0,11	0,13	0,04	0,02	0,03	0,05	0,02	0,05	0,04	0,02	0,05	0,02	0,06
	Min	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,02	0,00	0,00
	Max	0,38	0,45	0,13	0,08	0,07	0,17	0,05	0,12	0,12	0,05	0,17	0,05	0,45
d7-d5														
d7-d6														
d9	MW	0,18	0,26	0,23	0,28	0,28	0,15	0,11	0,07	0,12	0,16	0,14	0,05	0,17
	SD	0,18	0,27	0,35	0,53	0,45	0,30	0,18	0,07	0,16	0,21	0,18	0,09	0,28
	Min	0,02	0,00	0,02	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,02	0,00	0,00	0,00
	Max	0,58	0,68	1,15	1,70	1,43	0,95	0,60	0,18	0,42	0,72	0,53	0,30	1,70
d9-d7														
d10	MW	0,05	0,09	0,08	0,03	0,05	0,04	0,06	0,04	0,05	0,04	0,05	0,01	0,05
	SD	0,04	0,16	0,13	0,04	0,06	0,06	0,09	0,08	0,04	0,05	0,06	0,01	0,08
	Min	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Max	0,12	0,52	0,45	0,12	0,18	0,18	0,30	0,27	0,12	0,15	0,17	0,03	0,52
d10-d7														
d10-d9														

d4 = Basisaktivität, d5 = Aktivität nach einer Kontrollinjektion (0,1 ml NaCl-Lsg. s.c.), d6 = Aktivität unter Einfluss einer Einzeldosis Buprenorphin (0,1 mg/kg s.c.), d7 = Aktivität unter Einfluss mehrfacher Buprenorphin-Gaben (0,1 mg/kg s.c. alle zwölf Stunden), d9 = Aktivität am ersten postoperativen Tag (0,1 mg/kg s.c. alle zwölf Stunden), d10 = Aktivität am zweiten postoperativen Tag (0,1 mg/kg s.c. alle zwölf Stunden), d5-d4 => Vergleich zwischen zwei Aktivitätsmessungen, s = Wert signifikant erhöht, s = Wert signifikant erniedrigt

ANHANG B

Tabelle 30: Messdaten der Gruppe-0,1 zu Körpergewicht, Futter- und Wasseraufnahme.

Gruppe-0,1		Körpergewicht vor Versuch (g)	Körpergewicht nach Versuch (g)	Körpergewichtsveränderung (g/24h)	Futtermverbrauch (g/24h)	Wasserverbrauch (g/24h)
d4	MW	298,90	303,60	4,70	25,30	28,40
	SD	18,16	19,97	4,85	7,21	4,99
	Min	275,00	278,00	0,00	20,00	19,00
	Max	328,00	332,00	17,00	45,00	36,00
d5	MW	303,60	306,40	2,80	22,40	26,80
	SD	19,97	18,85	2,86	2,55	4,02
	Min	278,00	280,00	-1,00	18,00	22,00
	Max	332,00	331,00	9,00	26,00	35,00
d5-d4						
d6	MW	306,40	312,70	6,30	15,00	38,20
	SD	18,85	19,89	3,80	4,40	10,93
	Min	280,00	284,00	0,00	11,00	29,00
	Max	331,00	343,00	12,00	22,00	60,00
d6-d5					s	s
d7	MW	312,70	308,20	-4,50	19,80	29,20
	SD	19,89	18,17	5,76	4,85	5,88
	Min	284,00	278,00	-15,00	9,00	21,00
	Max	343,00	341,00	4,00	26,00	41,00
d7-d5						
d7-d6				s		
d8	MW	308,20	305,70	-2,50		
	SD	18,17	18,55	5,48		
	Min	278,00	277,00	-13,00		
	Max	341,00	344,00	4,00		
d9	MW	305,70	298,40	-7,30	14,80	19,20
	SD	18,55	18,90	5,08	3,43	7,39
	Min	277,00	273,00	-15,00	9,00	8,00
	Max	344,00	337,00	-2,00	19,00	27,00
d9-d7					s	s
d10	MW	298,40	295,50	-2,90	20,50	28,10
	SD	18,90	15,81	6,69	3,06	4,98
	Min	273,00	271,00	-12,00	18,00	23,00
	Max	337,00	325,00	8,00	27,00	38,00
d10-d7						
d10-d9					s	

d4 = Tag der Basisaktivitätsmessung, d5 = Tag der Aktivitätsmessung nach einer Kontrollinjektion (0,1 ml NaCl-Lsg. s.c.), d6 = Tag der Aktivitätsmessung unter Einfluss einer Einzeldosis Buprenorphin (0,1 mg/kg s.c.), d7 = Tag der Aktivitätsmessung unter Einfluss mehrfacher Buprenorphin-Gaben (0,1 mg/kg s.c. alle zwölf Stunden), d8 = Operationstag, d9 = Erster postoperativer Tag unter Einfluss mehrfacher Buprenorphin-Gaben (0,1 mg/kg s.c. alle zwölf Stunden), d10 = Zweiter postoperativer Tag unter Einfluss mehrfacher Buprenorphin-Gaben (0,1 mg/kg s.c. alle zwölf Stunden), d5-d4 => Vergleich zwischen zwei Versuchstagen, s = Wert signifikant erhöht, s = Wert signifikant erniedrigt

9 LITERATURVERZEICHNIS

ABBOTT FV, BONDER M (1997)

Options for management of acute pain in the rat. *Vet Rec* 140, 553-557

ALOISI AM, ALBONETTI ME, CARLI G (1995)

Behavioural effects of different intensities of formalin pain in the rats. *Physiol Behav* 58, 603-610

BARTOK RE, CRAFT RM (1997)

Sex differences in opioid antinociception. *Pharmacol Exp Therap* 282, 769-778

BATESON P (1992)

Do animals feel pain? *New Sci* 25, 30-33

BAUMBERGER A (1983)

Schmerzbekämpfung beim Tier: Ein Bericht über die praktische Anwendung von Analgetika bei Versuchstieren. *Schweiz Arch Tierheilk* 125, 17-29

BENDER HM (1998)

Pica behaviour associated with buprenorphine administration in the rat. *Lab Anim Sci* 48, 5

BENEDETTI C (1990)

The pathogenic effects of postoperative pain. *Adv Pain Res Thera* 13, 279-285

BENSON GJ, WHEATON LG, THURMON JC (1991)

Postoperative catecholamine response to onychectomy in isoflurane-anesthetized cats. Effect of analgesics. *Vet Surg* 20, 222-225

BEYNEN AC, BAUMANS V, BERTENS APMG, HAAS JWM, VAN HELLEMOND KK, VAN HERCK H, PETERS MAW, STAFLEU FR, VAN TINTELEN G (1988)

Assessment of discomfort in rats with hepatomegaly. *Lab Anim* 22, 320-325

BONIKA JJ (1990)

The management of pain. 2. Aufl., Lea und Febiger, Philadelphia, 461-480

BORBELY AA, NEUHAUS HU (1979)

Sleep-deprivation effects on sleep and EEG in the rat. *J Comp Physiol* 133, 71-87

BOVILL JG (1997)

Mechanisms of actions of opioids and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Anaesth* 14 (Suppl. 15), 9-15

BREWSTER D, HUMPHREY MJ, MCLEAVY MA (1981)

The systemic bioavailability of buprenorphine by various routes of administration. *J Pharmacy Pharmacol* 33, 500-506

BROADHURST PL (1960)

Experiments in psychogenetics. In: Eysenck HJ (Hrsg.): *Experiments in personality*. Humanities Press, New York, 30-43

LITERATURVERZEICHNIS

BROWMAN LG (1937)

Light in its relation to activity and estrous rhythms in the albino rat. *J Exp Zool* 75, 375-388

BÜTTNER D, WOLLNIK F (1982)

Spontaneous short-term fluctuations in the daily pattern of heart rate, body temperature and locomotor activity in the laboratory rat. *Lab Anim* 16, 319-326

BÜTTNER D, WOLLNIK F (1984)

Strain-differentiated circadian and untradian rhythms in locomotor activity of the laboratory rat. *Behav Gen* 14, 137-152

BULLINGHAM RES, MCQUAY HJ, MOORE A, BENNETT MRD (1980)

Buprenorphine kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 28, 667-672

CHUDLER EH, DONG WK (1983)

Neuroma pain model: correlation of motor behaviour and body weight with autotomy in rats. *Pain* 17, 341-351

CLARKE JA, MYERS PH, GOELZ MF, THIGPERN JE, FORSYTHE DB (1997)

Pica behaviour associated with buprenorphine administration in the rat. *Lab Anim Sci* 47, 300-303

COLPAERT FC, DE WITTE P, MAROLI AN, AWOUTERS F, NIEMEGEREERS CJE, JANSSEN PAJ (1980)

Self-administration of the analgesic suprofen in arthritic rats: Evidence of mycobacterium butyricum-induced arthritis as an experimental model of chronic pain. *Life Sci* 27, 921-928

COLPAERT FC, MEERT T, DE WITTE P, SCHMITT P (1982)

Further evidence validating adjuvant arthritis as an experimental model of chronic pain in the rat. *Life Sci* 31, 67-75

COLPAERT FC, VAN DEN HOOGEN RHWM (1983)

Ventilatory response to adjuvant arthritis in the rat. *Life Sci* 32, 957-963

COLPAERT FC (1987)

Evidence that adjuvant arthritis in the rat is associated with chronic pain. *Pain* 28, 201-222

COLPAERT FC, BERVOETS KJW, VAN DEN HOOGEN RHWM (1987)

Pharmacological analysis of hyperventilation in arthritic rats. *Pain* 30, 243-258

CONZEMIUS MG, HILL CM, SAMMARCO JL, PERKOWSKI SZ (1997)

Correlation between subjective and objective measures used to determine severity of post-operative pain in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 210, 1619-1622

COWAN A, LEWIS JW, MACFARLANE IR (1977a)

Agonist and antagonist properties of buprenorphine, a new antinociceptive agent. *Br J Pharmacol* 60, 537-545

COWAN A, DOXEY JC, HARRY EJ (1977b)

The animal pharmacology of buprenorphine, an oripavine analgesic agent. *Br J Pharmacol* 60, 547-554

CRANE SW (1987)

Perioperative analgesia: a surgeon's perspective. *J Am Vet Med Assoc* 191: 1254-1257

DAWSON KA, CROWNE DP (1988)

Longitudinal development of activity rhythms in Long Evans rats. *J Gerontol* 43, 85-86

DE CASTRO COSTA M, DE SUTTER P, GYBELS J, VAN HEES J (1981)

Adjuvant-induced arthritis in rats: a possible animal model of chronic pain. *Pain* 10, 173-185

DOBROMYLSKYJ P, FLECKNELL PA, LASCELLES BD, LIVINGSTON A, TAYLOR P, WATERMAN-PEARSON A (2000)

Pain assessment. In: Flecknell PA, Waterman-Pearson A (Hrsg.): *Pain management in animals*. W.B. Saunders, London, 53-79

DRAID, KAFKAFI N, BENJAMINI Y, ELMER G, GOLANI I (2001)

Rats and mice share common ethologically relevant parameters of exploratory behaviour. *Behav Brain Res* 125, 133-140

DUM JE, HERZ A (1981)

In vivo receptor binding of the opiate partial agonist, buprenorphine, correlated with its agonistic and antagonistic actions. *Br J Pharmac* 74, 627-633

ERHARDT W (1992)

Postoperative Versorgung. In: Kronberger L (Hrsg.): *Experimentelle Chirurgie*. Enke Verlag, Stuttgart, 85-92

ERHARDT W, HENKE J, MATBURGER C (1996)

Analgetika und ihre Applikationsweisen bei Hund und Katze. Kongressband der 42. Jahrestagung des DVG Fachgruppe Kleintierkrankheiten, 29-32

EVANS HL, BUSHNELL PJ, TAYLOR JD, MONICO A, TEAL JJ, PONTECORVO JM (1986)

A system for assessing toxicity of chemicals by continuous monitoring of homecage behaviours. *Fundam and Appl Toxicol* 6, 721-732

FARR LA, CAMPBELL-GROSSMANN C, MACK JM (1988)

Circadian disruption and surgical recovery. *Nurs Res* 37, 170-175

FELASA (1994)

Pain and distress in laboratory rodents and lagomorphs. Report of the Federation of European Laboratory Animal Science Association (FELASA), Working Group on Pain and Distress. *Lab Anim* 28, 97-112

FERREIRA SH, NAKAMURA M (1979)

II. Prostaglandin hyperalgesia: the peripheral analgesic activity of morphine, enkephalins and opioid agonists. *Prostaglandins* 18, 191-200

FLECKNELL PA (1996)

Post-operative care. In: Flecknell P. A. (Hrsg.): *Laboratory animal anaesthesia*. Academic Press, London, 127-158

FLECKNELL PA, LILES JH (1991)

The effects of surgical procedures, halothane anaesthesia and nalbuphine on locomotor activity and food and water consumption in rats. *Lab Anim* 25, 50-60

FLECKNELL PA, ROUGHAN JV, STEWART R (1999)

Use of oral buprenorphine ('buprenorphine jello') for postoperative analgesia in rats – a clinical trial. *Lab Anim* 33, 169-174

FOX SM (1994)

Changes in plasma cortisol concentrations before, during, and after analgesia, anaesthesia and anaesthesia plus ovariohysterectomy in bitches. Post Graduate Committee in Veterinary Science, University of Sydney. *Animal Pain and its Control. Proceedings* 226: 87-96

FREYE E (1999)

Opioide in der Tiermedizin. 4. Aufl., Springer, Berlin, 41-154

FRENCH TJ, GOODE AW, SCHOFIELD PS, SUDGEN MC (1986)

Effects of surgical stress on the response of hepatic carnitine metabolism to 48h starvation in the rat. *Biochim Biophys Acta* 883, 396-399

FÜRST A (2000)

Untersuchungen zum Einfluss der Analgetika Carprofen, Metamizol, Flunixin-Meglumin und Buprenorphin auf die Wundheilung bei der Ratte. *Vet. Med. Diss., München*

GADES NM, DANNEMANN PJ, WIXSON SK, TOLLEY EA (2000)

The magnitude and duration of the analgesic effect of morphine, butorphanol, and buprenorphine in rats and mice. *Contem Top Lab Anim Sci* 39, 8-13

GEBHART DF (1994)

Pain and distress in research animals. In: Smith A.C., Swindle M.M. (Hrsg.): *Research animal anesthesia, analgesia and surgery*. Scientists Center of Animal Welfare, Maryland, 37-40

GIAMBERARDINO MA, VALENTE R, DE BIGONTINA P, VECCHIET L (1995)

Artificial ureteral calculosis in rats: behavioural characterization of visceral pain episodes and their relationship with referred lumbar muscle hyperalgesia. *Pain* 61, 459-469

GILLINGHAM MB, CLARK MD, DAHLY EM, KRUGNER-HIGBY LA, NEY DM (2001)

A comparison of two opioid analgesics for relief of visceral pain induced by intestinal resection in rats. *Contem Top Lab Anim Sci* 40, 21-26

GONZALES MI, FIELD MJ, BRAMWELL S, McCLEARY S, SINGH L (2000)

Ovariohysterectomy in the rat: a model of surgical pain for evaluation of pre-emptive analgesia? *Pain* 88, 79-88

HABERKERN S (2002)

Zum Einfluss der Analgetika Carprofen, Meloxicam, Flunixin-Meglumin, Metamizol und Buprenorphin während Wund- und Knochenheilung unter besonderer Berücksichtigung klinischer, hämatologischer und biomechanischer Aspekte. *Vet. Med. Diss., München*

HALL LW, CLARKE KW, TRIM CM (2001)

Veterinary anaesthesia. W.B.Saunders, London, 75-112

LITERATURVERZEICHNIS

HARGREAVES EL, TYSDALE DM, CAIN DP, OSSENKOPP KP, KAVALIERS M (1990)
Sex differences in the spontaneous locomotor activity of the laboratory rat: multivariate and temporal patterns. *Soc Neurosci* 16, 742

HAYES JH, FLECKNELL PA (1999)
A comparison of pre- and post-surgical administration of bupivacaine or buprenorphine following laparotomy in the rat. *Lab Anim* 33, 16-23

HENDERSON ND (1963)
Methodological problems in measuring ambulation in the open field. *Psychol Rep* 13, 907-912

HENKE J, BRILL T, SCHÄFER B, KORBEL R, ERHARDT W (1999)
Modernes Schmerzmanagement beim Versuchstier. *Tierschutzbeauftragte* 1, 14-20

HENKE J, ERHARDT W (2001)
Schmerzmanagement beim Klein- und Heimtier. Enke-Verlag, Stuttgart, 11-104

HITCHCOCK FA (1925)
Studies in vigor: V. The comparative activity of male and female albino rats. *Am J Physiol* 75, 205-210

HOFHECKER G, KMENT A, NIEDERMÜLLER H (1978)
Die motorische Aktivität als Altersparameter der Ratte. *Akt Gerontol* 8, 271-279

HONMA K, HIROSHIGE K (1978)
Simultaneous determination of circadian rhythms of locomotor activity and body temperature in the rat. *Jap J Physiol* 28, 159-169

HOUGHTON AK, KADURA S, WESTLUND KN (1997)
Dorsal column lesions reverse the reduction of home cage activity in rats with pancreatitis. *NeuroRep* 8, 3795-3800

ILLES P, ALLGAIER C (2001)
Analgetika, Schmerztherapie. In: Forth W, Henschler D, Rummel W, Förstermann U, Starke K (Hrsg.): *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 8. Aufl., Urban und Fischer, München, 241-265

INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN (1979)
Report of subcommittee on taxonomy. *Pain* 6, 249-252

JABLONSKI P, HOWDEN BO, BAXTER K (2001)
Influence of buprenorphine analgesia on post-operative recovery in two strains of rats. *Lab Anim* 35, 213-222

JACOB JJC, MICHAUD GM, TREMBLAY EC (1979)
Mixed agonist-antagonist opiates and physical dependence. *Br J clin Pharmacol* 7, 291-296

JACOBSON C (2000)
Adverse effects on growth rates in rats caused by buprenorphine administration. *Lab Anim* 34, 202-206

LITERATURVERZEICHNIS

JOHNSON HM, TORRES BA (1988)

Immunoregulatory properties of neuroendocrine peptide hormones. *Prog Allergy* 43, 37-67

JONES SE, BRAIN PF (1985)

An illustration of simple sequence analysis with reference to the agonistic behaviour of four strains of laboratory mouse. *Behav Proc* 11, 365-388

JOURDAN D, ARDID D, ESCHALIER A (2001)

Automated behavioural analysis in animal pain studies. *Pharmacol Res* 43, 103-110

KARETI S, MORETON JE, KHAZAN N (1980)

Effects of buprenorphine, a new narcotic agonist-antagonist analgesic on the EEG, power spectrum and behaviour of the rat. *Neuropharmacology* 19, 195-201

KATZ N, FERRANTE FM (1992)

Nociception. In: Ferrante F. M., VadeBoncouer T.R. (Hrsg.): Postoperative pain management. Churchill Livingstone, New York, 1-254

KEERI-SZANTO M (1983)

Demand analgesia. *Br J Anaesth* 55, 919-920

KELLY AE (1993)

Locomotor activity and exploration. In: van Haaren F (Hrsg.): *Methods in Behavioral Pharmacology*. Elsevier, Amsterdam, 519-538

KNÖDLER M (in Vorb.)

Arbeitstitel: Myokardiale Apoptosehemmung durch adenoviralen Gentransfer von p35 zur Reduktion der Infarktgröße im Ischämiemodell der Ratte. *Vet. Med. Diss.*, München

LANDIS C, ROBINSON CR, LEVINE JD (1988)

Sleep fragmentation in the arthritic rat. *Pain* 34, 93-99

LARSEN J, ARNT J (1985)

Reduction of locomotor activity of arthritic rats as parameter for chronic pain: effect of morphine, acetylsalicylic acid and citalopram. *Acta Pharmacol Toxicol* 57, 345-351

LASA (1990)

The assessment and control of the severity of scientific procedures on laboratory animals. *Lab Anim* 24, 97-130

LAWSON DM, DUKE JL, ZAMMIT TG, COLLINS HL, DICARLO SE (2001)

Recovery from carotid artery catheterization performed under various anaesthetics in male, Sprague-Dawley rats. *Contemp Top Lab Anim Sci* 40, 18-22

LEANDER JD (1988)

Buprenorphine is a potent kappa Opioid receptor antagonist in pigeons and mice. *Eur J Pharmacol* 151, 457-461

LEESE T, HUSKEN PA, MORTON DB (1988)

Buprenorphine analgesia in a rat model of acute pancreatitis. *Surg Res Comm* 3, 53-60

LITERATURVERZEICHNIS

- LEMMER B, CASPARI-IRVING G, WEIMER R (1981)
Strain-dependency in motor activity and in concentration and turnover of catecholamines in synchronized rats. *Pharmacol Biochem Behav* 15, 173-178
- LILES JH, FLECKNELL PA (1992)
The effects of buprenorphine, nalbuphine and butorphanol alone or following halothane anaesthesia on food and water consumption and locomotor movement in rats. *Lab Anim* 26, 180-189
- LILES JH, FLECKNELL PA (1993a)
The influence of buprenorphine or bupivacaine on the postoperative effects of laparotomy and bile-duct ligation in rats. *Lab Anim* 27, 374-380
- LILES JH, FLECKNELL PA (1993b)
The effects of surgical stimulus on the rat and the influence of analgesic treatment. *Br Vet J* 149, 515-525
- LILES JH, FLECKNELL PA (1994)
A comparison of the effects of buprenorphine, carprofen and flunixin following laparotomy in the rat. *J Vet Pharmacol Ther* 17, 284-290
- LILES JH, FLECKNELL PA, ROUGHAN JV, CRUZ-MADORRAN I (1998)
Influence of oral buprenorphine, oral naltrexone or morphine on the effects of laparotomy in the rat. *Lab Anim* 32, 149-161
- LIVINGSTON A, CHAMBERS P (2000)
Physiology of pain. In: Flecknell PA, Waterman-Pearson A (Hrsg.): *Pain management in animals*. W.B. Saunders, London, 9-19
- MARTIN WR, EADES CG, THOMPSON JA, HUPPLER RE, GILBERT PE (1976)
The effects of morphine- and nalorphine-like drugs in the nondependent and morphine-dependent chronic spinal dog. *J Pharmacol Exp Ther* 197, 517-532
- MARTIN JR, FUCHS A, BENDER R, HARTING J (1986)
Altered light/dark activity difference with aging in two rat strains. *J Gerontol* 41, 2-7
- MARTIN LB, THOMPSON AC, MARTIN T, KRISTAL MB (2001)
Analgesic efficacy of orally administered buprenorphine in the rat. *Comp Med* 51, 43-48
- MILLS CD, GRADY JJ, HULSEBOSCH CE (2001)
Changes in exploratory behaviour as a measure of chronic central pain following spinal cord injury. *J Neurotrauma* 18, 1091-1105
- MISTLBERGER RE, BERGMANN B, WALDENAR W, RECHTSCHAFFEN A (1983)
Recovery sleep following sleep deprivation in intact and suprachiasmatic nuclei-lesioned rats. *Sleep* 6, 217-233
- MITTELMANN G, VALENSTEIN ES (1985)
Individual differences in non-regulatory ingestive behaviour and catecholamine systems. *Brain Res* 348, 112-117

LITERATURVERZEICHNIS

- MOORE-EDE MC, SULZMAN FM, FULLER CA (1982)
The clocks that time us. Harvard Univ. Press, Cambridge, Mass., 30-51
- MORLOCK GW, McCORMICK CE, MEYER ME (1971)
The effect of a stranger's presence on the exploratory behaviour of rats. *Psychon Sci* 22, 3-4
- MORTON DB (2000)
Self-consciousness and animal suffering. *Biologist (London)* 47, 77-80
- MORTON DB, GRIFFITHS PHM (1985)
Guidelines on the recognition of pain, distress and discomfort in experimental animals and hypothesis for assessment. *Vet Rec* 116, 431-436
- MUTSCHLER E, GEISSLINGER G, KROEMER K, SCHÄFER-KORTING M (2001)
Mutschler Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. 8. Aufl., Wiss. Verl.-Ges., Stuttgart, 205-223
- NORTON S, CULVER B, MULLENIX P (1975)
Measurement of the effects of drugs on activity of permanent groups of rats. *Psychopharmacol Commun* 1, 131-138
- OHTANI M, KOTAKI H, NISHITATENO K, SAWADA Y, IGA T (1997)
Kinetics of respiratory depression in rats induced by buprenorphine and its metabolite, norbuprenorphine. *J Pharmacol Exp Therap* 281, 428-433
- OSSENKOPP KP, MACRAE LK, TESKEY GC (1987)
Automated multivariate measurement of spontaneous motor activity in mice: time course and reliabilities of the behavioral measures. *Pharmacol Biochem Behav* 27, 565-568
- OTTO K (1998)
Analgesie der Versuchstiere. *Tierschutzbeauftragte* 2, 148-152
- PADDLEFORD RR (1999)
Analgesia and pain management,
In: Paddleford RR (Hrsg.): *Manual of small animal anesthesia*. 2. Aufl. W.B. Saunders, Philadelphia, 227-246
- PEKOW C (1992)
Buprenorphine jell-O recipe for rodent analgesia. *Synapse* 25, 35-36
- PHILIPPENS KHM (1976)
The manipulation of circadian rhythms. *Arch Toxicol* 36, 277-303
- PICK CG, PETER Y, SCHREIBER S, WEIZMAN R (1997)
Pharmacological characterization of buprenorphine, a mixed agonist-antagonist with κ_3 analgesia. *Brain Res* 744, 41-46
- PIRCIO AW, FEDELE CT, BIERWAGEN ME (1975)
A new method for the evaluation of analgesic activity using adjuvant-induced arthritis in the rat. *Europ J Pharmacol* 31, 207-215

LITERATURVERZEICHNIS

PITSCHI A (2001)

Untersuchungen zum Einfluss der Analgetika Meloxicam, Tolfenaminsäure, Ketoprofen und Buprenorphin auf die Wundheilung bei der Ratte. Vet. Med. Diss., München

PRATT D (1980)

Alternatives to pain in experiments on animals. Argus Archives, New York

REITER L (1978)

Use of activity measures in behavioral toxicology. Environm Health Persp 26, 9-20

RICHTER CP (1927)

Animal behaviour and internal drives. Quart Rev Biol 2, 307-343

ROBERTSON D (1992)

Metabolic and hormonal changes associated with general anesthesia and surgery in horses. In: Short C.E., van Poznak A. (Hrsg.): Animal Pain. Churchill Livingstone, New York, 326-330

ROUGHAN JV, FLECKNELL PA (2000)

Effects of surgery and analgesic administration on spontaneous behaviour in singly housed rats. Res Vet Sci 69, 283-288

ROUGHAN JV, FLECKNELL PA (2001)

Behavioural effects of laparotomy and analgesic effects of ketoprofen and carprofen in rats. Pain 90, 65-74

ROUGHAN JV, FLECKNELL PA (2002)

Buprenorphine: a reappraisal of its antinociceptive effects and therapeutic use in alleviating post-operative pain in animals. Lab Anim 36, 322-343

ROUGHAN JV, FLECKNELL PA (2003)

Pain assessment and control in laboratory animals. Lab Anim 37, 172

SAEKI S, YAKSH TL (1993)

Suppression of nociceptive responses by spinal mu opioid agonists: Effects of stimulus intensity and agonist efficacy. Anesth Analg 77, 265-274

SAGER M (1996)

Empfehlungen zur Schmerzbehandlung beim Versuchstier. TVT-Empfehlung, 1996

SANBERG PR, HAGENMEYER SH, HENAULT MA (1985)

Automated measurement of multivariate locomotor behavior in rodents. Neurobehav Toxicol Teratol 7, 87-94

SANBERG PR, ZOLOTY SA, WILLIS R, TICARICH CD, RHOADS K, NAGY RP, MITCHELL SG, LAFOREST AR, JENKS JA, HARBAKUS LJ, GURSON DB, FINNE-FROCK JA, BEDNARIK EJ (1987)

Digiscan activity: automated measurement of thigmotactic and stereotypic behaviour in rats. Pharmacol Biochem Behav 27, 569-572

LITERATURVERZEICHNIS

- SANFORD J, EWBANK R, MOLONY V, TAVERNOR WD, UVAROV O (1986)
Guidelines for the recognition and assessment of pain in animals. *Vet Rec* 118, 334-338
- SLONAKER JR (1925)
Analysis of daily activity of the albino rat. *Am J Physiol* 73, 485-503
- STEIN C (1993)
Peripheral mechanisms of opioid analgesia. *Anesth Analg* 76, 182-191
- SU TP (1985)
Further demonstration of kappa opioid binding site in the brain: evidence for heterogeneity. *J Pharmacol Exp Ther* 232, 144-148
- TAYLOR PM, HOULTON JEF (1984)
Post-operative analgesia in the dog: a comparison of morphine, buprenorphine and pentazocine. *J Small Anim Pract* 25, 437-451
- URBANSKI RW, MURUGAIAN J, KRIEGER AJ, SAPRU HN (1989)
Cardiovascular effects of substance P receptor stimulation in the ventrolateral medullary pressor and depressor areas. *Brain Res* 491, 383-389
- VALLE FP, BOLS RJ (1976)
Age factors in sex differences in open-field activity of rats. *Anim Learn Behav* 4, 457-460
- VAN LOVEREN H, GIANOTTEN N, HENDRIKSEN CFM, SCHUURMAN HJ, VAN DER LAAN JW (1994)
Assessment of immunotoxicity of buprenorphine. *Lab Anim* 28, 355-363
- VOLKER D, BATE M, GENTLE R, GARG M (2000)
Oral buprenorphine is anti-inflammatory and modulates the pathogenesis of streptococcal cell wall polymer-induced arthritis in the Lew/SSN rat. *Lab Anim* 34, 423-429
- VORHEES CV, ACUFF-SMITH KD, MINCK DR, BUTCHER RE (1992)
A method for measuring locomotor behavior in rodents: contrast-sensitive computer-controlled video tracking activity assessment in rats. *Neurotoxicol Teratol* 14, 43-49
- WEBHOFF J, HAVLENA J (1962)
Effects of aging on open field behaviour. *Psychol Rep* 10, 395-398
- WHEELER-ACETO H, COWAN A (1991)
Buprenorphine and morphine cause antinociception by different transduction mechanisms. *Europ J Pharmacol* 195, 411-413
- WOLLNIK F, GÄRTNER K, BÜTTNER D (1987)
Genetic analysis of circadian and ultradian locomotor activity rhythms in laboratory rats. *Behav Gen* 17, 167-178
- WOOLF CJ, CHONG MS (1993)
Pre-emptive analgesia; treating post-operative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 77, 293-299

WURSTER S (2003)

Etablierung der ACTIFRAME®-Infrarot-Anlage als sensibles Aktivitätsmesssystem für nachtaktive Kleinsäuger. Vet. Med. Diss., München

YEOMANS DC, PROUDFIT HK (1994)

Characterization of the foot withdrawal response to noxious radiant heat in the rat. Pain 59, 85-94

YEOMANS DC, PROUDFIT HK (1996)

Nociceptive responses to high and low rates of cutaneous heating are mediated by different nociceptors in the rat: electrophysiological evidence. Pain 68, 141-150

YOXALL AT (1978)

Pain in small animals – its recognition and control. J small anim pract 19, 423-438

ZIMMERMAN M (1986)

Behavioural investigations of pain in animals. In: Duncan I.J.H., Molony V. (Hrsg.): Assessing pain in farm animals. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 16-27

10 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Messparameter der Bewegungsaktivität.....	43
Tabelle 2: Signifikante Veränderungen der Messparameter nach Gabe einer Kontrollinjektion (d5) im Vergleich zur Basisaktivität (d4).....	51
Tabelle 3: Signifikante Veränderungen der Messparameter nach Gabe einer Einzeldosis Buprenorphin (d6) im Vergleich zum Tag der Kontrollinjektion (d5).....	54
Tabelle 4: Signifikante Veränderungen der Messparameter nach Gabe mehrfacher Dosierungen von Buprenorphin (d7) im Vergleich zum Tag der Kontrollinjektion (d5).....	57
Tabelle 5: Signifikante Veränderungen der Messparameter nach Gabe mehrfacher Dosierungen von Buprenorphin (d7) im Vergleich zur Aktivität nach einer Einzeldosis (d6).....	58
Tabelle 6: Signifikante Veränderungen der Messparameter am ersten postoperativen Tag (d9) im Vergleich zur präoperativen Aktivität nach Gabe mehrfacher Dosierungen von Buprenorphin (d7).....	62
Tabelle 7: Signifikante Veränderungen der Messparameter am zweiten postoperativen Tag (d10) im Vergleich zur präoperativen Aktivität nach Gabe mehrfacher Dosierungen von Buprenorphin (d7).....	65
Tabelle 8: Signifikante Veränderungen der Messparameter am zweiten postoperativen Tag (d10) im Vergleich zur Aktivität am ersten postoperativen Tag (d9).....	66
Tabelle 9: Messergebnisse der Gruppe-0,05 für den Parameter Weg-gesamt (cm).....	115
Tabelle 10: Messergebnisse der Gruppe-0,05 für den Parameter Weg-Laufstrecke (cm).....	116
Tabelle 11: Messergebnisse der Gruppe-0,05 für den Parameter Länge-Laufstrecke (cm).....	117
Tabelle 12: Messergebnisse der Gruppe-0,05 für den Parameter Geschwindigkeit-Laufstrecke (cm/min).....	118
Tabelle 13: Messergebnisse der Gruppe-0,05 für den Parameter Bewegungs-Unruhe (cm).....	119
Tabelle 14: Messparameter der Gruppe-0,05 für den Parameter Aufrichtungen-gesamt (n/min).....	120
Tabelle 15: Messergebnisse der Gruppe-0,05 für den Parameter Aufrichtungen-Ecke (n/min).....	121
Tabelle 16: Messergebnisse der Gruppe-0,05 für den Parameter Mittlere-Aufrichtungsdauer (sec).....	122
Tabelle 17: Messergebnisse der Gruppe-0,05 für den Parameter Dauer-Ruheperiode (sec).....	123
Tabelle 18: Messergebnisse der Gruppe-0,05 für den Parameter Aufrichtungen-Futterbereich (n/min).....	124
Tabelle 19: Messdaten der Gruppe-0,05 zu Körpergewicht, Futter- und Wasseraufnahme.....	125
Tabelle 20: Messergebnisse der Gruppe-0,1 für den Parameter Weg-gesamt (cm).....	126
Tabelle 21: Messergebnisse der Gruppe-0,1 für den Parameter Weg-Laufstrecke (cm).....	127
Tabelle 22: Messergebnisse der Gruppe-0,1 für den Parameter Länge-Laufstrecke (cm).....	128
Tabelle 23: Messergebnisse der Gruppe-0,1 für den Parameter Geschwindigkeit-Laufstrecke (cm/min).....	129
Tabelle 24: Messergebnisse der Gruppe-0,1 für den Parameter Bewegungs-Unruhe (cm).....	130

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 25: Messergebnisse der Gruppe-0,1 für den Parameter Aufrichtungen-gesamt (n/min).....	131
Tabelle 26: Messergebnisse der Gruppe-0,1 für den Parameter Aufrichtungen-Ecke (n/min).	132
Tabelle 27: Messergebnisse der Gruppe-0,1 für den Parameter Mittlere-Aufrichtungsdauer (sec).	133
Tabelle 28: Messergebnisse der Gruppe-0,1 für den Parameter Dauer-Ruheperiode (sec).	134
Tabelle 29: Messergebnisse der Gruppe-0,1 für den Parameter Aufrichtungen-Futterbereich (n/min)...	135
Tabelle 30: Messdaten der Gruppe-0,1 zu Körpergewicht, Futter- und Wasseraufnahme.....	136

11 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1:	Verbindungen zwischen den verschiedenen an der Verarbeitung und Wahrnehmung von Schmerzreizen beteiligten Anteilen des Zentralnervensystems.(PAG = Periaquäduktales Grau, NRM = Nucleus raphe magnus des retikulären aktivierenden Systems) (modifiziert nach BOVILL 1997).	8
Abbildung 2:	Strukturformel von Buprenorphin (nach MUTSCHLER et al. 2001).....	9
Abbildung 4:	Versuchsplan.....	36
Abbildung 5:	ACTIFRAME [®] -System. Zwei mit Infrarotlicht-Sendern und -Empfängern ausgestattete Sensorrahmen.....	37
Abbildung.6:	ACTIFRAME [®] -System. Versuchskäfig mit Sensorrahmen.	38
Abbildung 7:	Grafische Darstellung des Parameters Weg-gesamt für die Gruppe-0,05 an den Tagen d5, d6 und d7.	97
Abbildung 8:	Grafische Darstellung des Parameters Weg-Laufstrecke für die Gruppe-0,05 an den Tagen d5, d6 und d7.....	97
Abbildung 9:	Grafische Darstellung des Parameters Länge-Laufstrecke für die Gruppe-0,05 an den Tagen d5, d6 und d7.....	98
Abbildung 10:	Grafische Darstellung des Parameters Geschwindigkeit-Laufstrecke für die Gruppe-0,05 an den Tagen d5, d6 und d7.	98
Abbildung 11:	Grafische Darstellung des Parameters Bewegungs-Unruhe für die Gruppe-0,05 an den Tagen d5, d6 und d7.....	98
Abbildung 12:	Grafische Darstellung des Parameters Aufrichtungen-gesamt für die Gruppe-0,05 an den Tagen d5, d6 und d7.....	99
Abbildung 13:	Grafische Darstellung des Parameters Aufrichtungen-Ecke für die Gruppe-0,05 an den Tagen d5, d6 und d7.....	99
Abbildung 14:	Grafische Darstellung des Parameters Mittlere-Aufrichtungsdauer für die Gruppe-0,05 an den Tagen d5, d6 und d7.	99
Abbildung 15:	Grafische Darstellung des Parameters Dauer- Ruheperiode für die Gruppe-0,05 an den Tagen d5, d6 und d7.....	100
Abbildung 16:	Grafische Darstellung des Parameters Aufrichtungen-Futterbereich für die Gruppe-0,05 an den Tagen d5, d6 und d7.	100
Abbildung 17:	Grafische Darstellung des Parameters Weg-gesamt für die Gruppe-0,1 an den Tagen d5, d6 und d7.	101
Abbildung 18:	Grafische Darstellung des Parameters Weg-Laufstrecke für die Gruppe-0,1 an den Tagen d5, d6 und d7.	101
Abbildung 19:	Grafische Darstellung des Parameters Länge-Laufstrecke für die Gruppe-0,1 an den Tagen d5, d6 und d7.....	102
Abbildung 20:	Grafische Darstellung des Parameters Bewegungs-Unruhe für die Gruppe-0,1 an den Tagen d5, d6 und d7.....	102
Abbildung 21:	Grafische Darstellung des Parameters Geschwindigkeit-Laufstrecke für die Gruppe-0,1 an den Tagen d5, d6 und d7.	102

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 22:	Grafische Darstellung des Parameters Aufrichtungen-gesamt für die Gruppe-0,1 an den Tagen d5, d6 und d7.....	103
Abbildung 23:	Grafische Darstellung des Parameters Aufrichtungen-Ecke für die Gruppe-0,1 an den Tagen d5, d6 und d7.....	103
Abbildung 24:	Grafische Darstellung des Parameters Mittlere-Aufrichtungsdauer für die Gruppe-0,1 an den Tagen d5, d6 und d7.	103
Abbildung 25:	Grafische Darstellung des Parameters Dauer-Ruheperiode für die Gruppe-0,1 an den Tagen d5, d6 und d7.....	104
Abbildung 26:	Grafische Darstellung des Parameters Aufrichtungen-Futterbereich für die Gruppe-0,1 an den Tagen d5, d6 und d7.	104
Abbildung 27:	Grafische Darstellung des Parameters Weg-gesamt für die Gruppe-0,05 an den Tagen d7, d9 und d10.	105
Abbildung 28:	Grafische Darstellung des Parameters Weg-Laufstrecke für die Gruppe-0,05 an den Tagen d7, d9 und d10.....	105
Abbildung 29:	Grafische Darstellung des Parameters Länge-Laufstrecke für die Gruppe-0,05 an den Tagen d7, d9 und d10.....	106
Abbildung 30:	Grafische Darstellung des Parameters Geschwindigkeit-Laufstrecke für die Gruppe-0,05 an den Tagen d7, d9 und d10.	106
Abbildung 31:	Grafische Darstellung des Parameters Bewegungs-Unruhe für die Gruppe-0,05 an den Tagen d7, d9 und d10.....	106
Abbildung 32:	Grafische Darstellung des Parameters Aufrichtungen-gesamt für die Gruppe-0,05 an den Tagen d7, d9 und d10.....	107
Abbildung 33:	Grafische Darstellung des Parameters Aufrichtungen-Ecke für die Gruppe-0,05 an den Tagen d7, d9 und d10.....	107
Abbildung 34:	Grafische Darstellung des Parameters Mittlere-Aufrichtungsdauer für die Gruppe-0,05 an den Tagen d7, d9 und d10.	107
Abbildung 35:	Grafische Darstellung des Parameters Dauer-Ruheperiode für die Gruppe-0,05 an den Tagen d7, d9 und d10.....	108
Abbildung 36:	Grafische Darstellung des Parameters Aufrichtungen-Futterbereich für die Gruppe-0,05 an den Tagen d7, d9 und d10.	108
Abbildung 37:	Grafische Darstellung des Parameters Weg-gesamt für die Gruppe-0,1 an den Tagen d7, d9 und d10.	109
Abbildung 38:	Grafische Darstellung des Parameters Weg-Laufstrecke für die Gruppe-0,05 an den Tagen d7, d9 und d10.....	109
Abbildung 39:	Grafische Darstellung des Parameters Länge-Laufstrecke für die Gruppe-0,05 an den Tagen d7, d9 und d10.....	110
Abbildung 40:	Grafische Darstellung des Parameters Geschwindigkeit-Laufstrecke für die Gruppe-0,05 an den Tagen d7, d9 und d10.	110
Abbildung 41:	Grafische Darstellung des Parameters Bewegungs-Unruhe für die Gruppe-0,05 an den Tagen d7, d9 und d10.....	110
Abbildung 42:	Grafische Darstellung des Parameters Aufrichtungen-gesamt für die Gruppe-0,05 an den Tagen d7, d9 und d10.....	111

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 43:	Grafische Darstellung des Parameters Aufrichtungen-Ecke für die Gruppe-0,05 an den Tagen d7, d9 und d10.....	111
Abbildung 44:	Grafische Darstellung des Parameters Mittlere-Aufrichtungsdauer für die Gruppe-0,05 an den Tagen d7, d9 und d10.	111
Abbildung 45:	Grafische Darstellung des Parameters Dauer-Ruheperiode für die Gruppe-0,05 an den Tagen d7, d9 und d10.....	112
Abbildung 46:	Grafische Darstellung des Parameters Aufrichtungen-Futterbereich für die Gruppe-0,05 an den Tagen d7, d9 und d10.	112
Abbildung 47:	Durchschnittliche Körpergewichtsveränderung der Gruppe-0,05 und der Gruppe-0,1 an den einzelnen Versuchstagen (signifikante Veränderung: ** im Vergleich zu d6, *** im Vergleich zu d7, $p \leq 0,05$). OP-Tag = Operationstag (d8).	113
Abbildung 48:	Durchschnittliche Futteraufnahme der Gruppe-0,05 und der Gruppe-0,1 an den einzelnen Versuchstagen (signifikante Veränderung: * im Vergleich zu d5, ** im Vergleich zu d6, *** im Vergleich zu d7, **** im Vergleich zu d9, $p \leq 0,05$). OP = Operation.....	113
Abbildung 49:	Durchschnittliche Wasseraufnahme der Gruppe-0,05 und der Gruppe-0,1 an den einzelnen Versuchstagen (signifikante Veränderung: * im Vergleich zu d5, ** im Vergleich zu d6, *** im Vergleich zu d7, $p \leq 0,05$). OP = Operation.....	114

12 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
LSE	Lichtschrankeneinheit
Lsg.	Lösung
M.	musculus
Max	Maximalwert
Min	Minimalwert
Mm.	musculi
NaCl	Natriumchlorid
pCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
p.o.	per os
s.c.	subkutan
sec	Sekunden
SD	Standardabweichung
12-Stdh-MW	Mittelwert über zwölf Versuchsstunden

13 DANKSAGUNG

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. vet. M. H. Erhard danke ich für die Übernahme der Arbeit an die Tierärztliche Fakultät.

Herrn Prof. Dr. med. vet. Dr. med. habil. W. Erhardt möchte ich herzlich für das Überlassen des Themas und die wertvollen Hinweise und Ratschläge bei der Durchsicht und Korrektur der Arbeit danken.

Bei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. B. Gänsbacher bedanke ich mich für die Möglichkeit, die Einrichtungen des Institutes für Experimentelle Onkologie und Therapieforschung nutzen zu können.

Herzlich bedanken möchte ich mich auch bei Frau Dr. med. vet. J. Henke für die Betreuung und die Hilfestellung wenn Schwierigkeiten im Verlauf der Arbeit auftraten.

Mein besonderer Dank geht an Martina Knödler für die Überantwortung der Versuchstiere.

Herzlichen Dank auch an Herrn Prof. Dr. K. Osterkorn und Herrn Stanglmeier für die Unterstützung bei der Erarbeitung der Statistik.

Vielen lieben Dank an Frau Dr. vet. med. Silke Wurster für die Einführung in die Handhabung des Messsystems.

Ein herzliches Dankeschön möchte ich allen Tierpflegern aussprechen, die trotz nicht unerheblicher Mehrarbeit immer freundlich und hilfsbereit waren.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie, Robert Yazar, Dr. med. vet. Kristine Kellermann und Silvia Wagner, die mich während meiner Arbeit durch alle Höhen und Tiefen begleiteten.