

Tierärztliche Hochschule Hannover

**Überprüfung der analgetischen Potenz verschiedener Dosierungen
von Butorphanol und Buprenorphin nach intravenöser Applikation
beim Hund anhand eines thermischen und mechanischen
Schmerztests**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Grades einer

Doktorin der Veterinärmedizin

- Doctor medicinae veterinariae -

(Dr. med. vet.)

vorgelegt von

Anne Rollmann

Wilhelmshaven

Hannover 2011

Wissenschaftliche Betreuung: PD Dr. Sabine Kramer, Klinik für Kleintiere

1. Gutachter: PD. Dr. Sabine Kramer

2. Gutachter: Prof. Dr. Manfred Kietzmann

Tag der mündlichen Prüfung: 17.03.2011

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	8
ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	10
TABELLENVERZEICHNIS.....	15
1. EINLEITUNG.....	17
2. LITERATURÜBERSICHT	19
2.1. Schmerzdefinition.....	19
2.2. Sinneseindrücke der Haut.....	19
2.2.1. Mechanorezeption	19
2.2.2. Thermorezeption	20
2.2.3. Nozizeption	20
2.2.3.1. Transduktion	21
2.2.3.2. Transmission/Konduktion.....	21
2.2.3.3. Modulation.....	22
2.2.3.4. Perzeption	22
2.3. Nozizeptoren.....	23
2.4. Schmerzklassifikation nach Art der Schmerzentstehung.....	24
2.4.1. Physiologischer Nozizeptorschmerz.....	24
2.4.2. Pathophysiologischer Nozizeptorschmerz	25
2.4.3. Neuropathischer Schmerz	25
2.5. Schmerzklassifikation nach dem Entstehungsort	25
2.5.1. Somatischer Oberflächenschmerz	25
2.5.2. Somatischer Tiefenschmerz.....	25
2.5.3. Viszeraler Tiefenschmerz.....	26
2.6. Schmerzkomponenten.....	26
2.7. Auswirkungen des Schmerzes auf den Organismus	26
2.8. Schmerzbeurteilung.....	28
2.9. Analgesie.....	29
2.9.1. Opiate/Opioide	29
2.9.1.1. Klassifizierung der Opioide	29
2.9.1.2. Opiatrezeptoren.....	30
2.9.1.3. Organwirkung	31
2.9.2. Buprenorphin	32
2.9.3. Butorphanol	33

2.10.	Mechanischer Schmerztest	35
2.11.	Thermischer Schmerztest	36
3.	EIGENE UNTERSUCHUNGEN	38
3.1.	Versuchsziel	38
3.2.	Patientengut	38
3.3.	Thermischer Schmerztest	39
3.4.	Mechanischer Schmerztest	40
3.5.	Sedation Score	42
3.6.	Medikation	42
3.7.	Versuchsablauf	45
3.8.	Statistik	47
3.9.	Messung von Plasmakonzentration und pharmakokinetische Berechnung.....	47
4.	ERGEBNISSE.....	51
4.1.	Verhalten der Hunde und Akzeptanz.....	51
4.2.	Einfluss der Dosierung von Buprenorphin auf die thermische Schmerzschwelle	51
4.3.	Einfluss der Dosierung von Buprenorphin auf die Hauttemperatur (ST)	57
4.4.	Einfluss der Dosierung von Buprenorphin auf die Differenz zwischen Reiztemperatur und Hauttemperatur (Delta T)	62
4.5.	Einfluss der Dosierung von Buprenorphin auf die Höhe der Schmerzschwelle beim mechanischen Test (Druck)	67
4.6.	Einfluss der Dosierung von Buprenorphin auf den Sedationsgrad	72
4.7.	Reaktionen beim thermischen Schmerztest nach Buprenorphin- Applikation	75
4.8.	Reaktionen beim mechanischen Schmerztest nach Buprenorphin Applikation.....	76
4.9.	Einfluss der Dosierung von Butorphanol auf die thermische Schmerzschwelle	77
4.10.	Einfluss der Dosierung von Butorphanol auf die Hauttemperatur (ST)	83
4.11.	Einfluss der Dosierung von Butorphanol auf die Differenz zwischen Reiztemperatur und Hauttemperatur (Delta T)	88

4.12.	Einfluss der Dosierung von Butorphanol auf die Höhe der Schmerzschwelle beim mechanischen Test (Druck).....	93
4.13.	Einfluss der Dosierung von Butorphanol auf den Sedationsgrad	98
4.14.	Reaktionen beim thermischen Schmerztest nach Butorphanol Applikation.....	101
4.15.	Reaktionen beim mechanischen Schmerztest nach Butorphanol Applikation	102
4.16.	Plasmakonzentration und pharmakokinetische Parameter von Buprenorphin.....	103
4.17.	Plasmakonzentration und pharmakokinetische Parameter von Butorphanol	106
5.	DISKUSSION	110
5.1.	Ziel der Studie	110
5.2.	Methode	110
5.3.	Einfluss der Dosierungen von Buprenorphin und Butorphanol auf den Sedationsgrad	116
5.4.	Einfluss der Dosierung von Buprenorphin auf die Schmerzempfindlichkeit.....	117
5.5.	Einfluss der Dosierung von Butorphanol auf die Schmerzempfindlichkeit.....	124
5.6.	Abschließende Beurteilung.....	128
6.	ZUSAMMENFASSUNG.....	131
7.	SUMMARY	135
8.	LITERATURVERZEICHNIS.....	138
	DANKSAGUNG	154

Abkürzungsverzeichnis

In dieser Arbeit wurden neben den allgemein üblichen Abkürzungen folgende spezielle Kurzformen verwendet:

Abs	Absatz
ACTH	adrenokortikotropes Hormon
AV	atrioventrikulär
Bpr	Buprenorphin
BTM	Betäubungsmittel
But	Butorphanol
Ca ²⁺	Kalzium
cm	Zentimeter
CO ₂	Kohlendioxid
g	Gramm
h	Stunde
H ⁺	Wasserstoff
HPLC	High-performance liquid chromatography
hr	Stunde
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
K ⁺	Kalium
kg	Kilogramm
LED	Light Emitting Diode
m	Meter
max	Maximum
mg	Milligramm
min	Minute
min	Minimum
ml	Milliliter
mm	Millimeter

mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MRT	durchschnittliche Aufenthaltsdauer eines Moleküls im Organismus
MRM	Multi Reaktion Mode
N	Newton
NaCl	Natriumchlorid
ng	Nanogramm
p.i.	post injectionem
PLZ	Plazebo
Rmp	Rounds per minute
s	Sekunde
SD	Standartabweichung
ST	Skin Temperature
T	Temperatur
TT	Thermal Threshold
V.	Vena
ZNS	Zentralnervensystem

Sonderzeichen

%	Prozent
>	größer als
<	kleiner als
°C	Grad Celsius
α	alpha
β	beta
δ	delta
κ	kappa
σ	sigma
μ	mü

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verlauf der Reiztemperaturen (Median) des thermischen Schmerztests bei den Buprenorphindosierungsgruppen Bpr 2 (0,02mg/kg), Bpr 4 (0,04mg/kg und Bpr 6 (0,06mg/kg) und der Plazebogruppe über einen 765-minütigen Überwachungszeitraum	55
Abbildung 2: Verlauf der Reiztemperaturen (Median (Min; Max)) in der Buprenorphingruppe Bpr 2 (0,02mg/kg) und der Plazebogruppe (PLZ) über einen 765-minütigen Überwachungszeitraum	55
Abbildung 3: Verlauf der Reiztemperaturen (Median (Min; Max)) in der Buprenorphingruppe Bpr 4 (0,04mg/kg) und der Plazebogruppe (PLZ) über einen 765-minütigen Überwachungszeitraum	56
Abbildung 4: Verlauf der Reiztemperaturen (Median (Min; Max)) in der Buprenorphingruppe Bpr 6 (0,06mg/kg) und der Plazebogruppe (PLZ) über einen 765-minütigen Überwachungszeitraum	56
Abbildung 5: Verlauf der Hauttemperatur (Median) des thermischen Schmerztests bei den Buprenorphindosierungsgruppen Bpr 2 (0,02 mg/kg), Bpr 4 (0,04 mg/kg, Bpr 6 (0,06 mg/kg) und der Plazebogruppe (PLZ) über einen 765-minütigen Überwachungszeitraum	60
Abbildung 6: Verlauf der Hauttemperatur (Median (Min; Max)) in der Buprenorphingruppe Bpr 2 (0,02 mg/kg) und der Plazebogruppe (PLZ) über einen 765-minütigen Überwachungszeitraum	60
Abbildung 7: Verlauf der Hauttemperatur (Median (Min; Max)) in der Buprenorphingruppe Bpr 4 (0,04 mg/kg) und der Plazebogruppe (PLZ) über einen 765-minütigen Überwachungszeitraum	61
Abbildung 8: Verlauf der Hauttemperatur (Median (Min; Max)) in der Buprenorphingruppe Bpr 6 (0,06 mg/kg) und der Plazebogruppe (PLZ) über einen 765-minütigen Überwachungszeitraum	61
Abbildung 9: Verlauf von Delta T (Median) des thermischen Schmezttests bei den Buprenorphindosierungsgruppen Bpr 2 (0,02 mg/kg), Bpr 4 (0,04 mg /kg), Bpr 6 (0,06mg/kg) und der Plazebogruppe (PLZ) über einen 765-minütigen Überwachungszeitraum	65
Abbildung 10: Verlauf von Delta T (Mittelwert \pm Standartabweichung) in der Buprenorphingruppe Bpr 2 (0,02 mg/kg) und der Plazebogruppe (PLZ) über einen 765-minütigen Überwachungszeitraum	65

Abbildung 11: Verlauf von Delta T (Mittelwert \pm Standardabweichung) in der Buprenorphingruppe Bpr 4 (0,04 mg/kg) und der Plazebogruppe (PLZ) über einen 765-minütigen Überwachungszeitraum	66
Abbildung 12: Verlauf von Delta T (Mittelwert \pm Standardabweichung) in der Buprenorphingruppe Bpr 6 (0,06 mg/kg) und der Plazebogruppe (PLZ) über einen 765-minütigen Überwachungszeitraum	66
Abbildung 13: Verlauf der Reizdrücke (Median) des mechanischen Schmerztests bei den Buprenorphindosierungsgruppen Bpr 2 (0,02mg/kg), Bpr 4 (0,04mg/kg), Bpr 6 (0,06mg/kg) und der Plazebogruppe (PLZ) über einen 765-minütigen Überwachszeitraum	70
Abbildung 14: Verlauf der Reizdrücke (Median (Min; Max)) in der Buprenorphingruppe Bpr 2 (0,02 mg/kg) und der Plazebogruppe (PLZ) über ein 765-minütigen Überwachungszeitraum	70
Abbildung 15: Verlauf des Reizdrucks (Median (Min; Max)) in der Buprenorphingruppe Bpr 4 (0,04 mg/kg) und der Plazebogruppe (PLZ) über einen 765-minütigen Überwachungszeitraum	71
Abbildung 16: Verlauf des Reizdrucks (Median (Min; Max)) in der Buprenorphingruppe Bpr 6 (0,06 mg/kg) und der Plazebogruppe (PLZ) über einen 765-minütigen Überwachungszeitraum	71
Abbildung 17: Verlauf des Sedationsgrades (Median) bei den Buprenorphindosierungsgruppen Bpr 2 (0,02 mg/kg), Bpr 4 (0,04 mg/kg) und Bpr 6 (0,06 mg/kg) über einen 765-minütigen Überwachungszeitraum.....	75
Abbildung 18: Reaktionen der sechs Hunde beim thermischen Schmerztest unter Buprenorphin-Medikation.....	76
Abbildung 19: Reaktionen der sechs Hunde beim mechanischen Schmerztest unter Buprenorphin-Medikation.....	77
Abbildung 20: Verlauf der Reiztemperaturen (Medianwerte) des thermischen Schmerztests bei den Butorphanoldosierungsgruppen But 2 (0,2 mg/kg), But 4 (0,4 mg/kg) und But 6 (0,6 mg/kg) und der Plazebogruppe über einen 765-minütigen Überwachungszeitraum	81
Abbildung 21: Verlauf der Reiztemperaturen (Median (Min; Max)) in der Butorphanolgruppe But 2 (0,2 mg/kg) und der Plazebogruppe (PLZ) über einen 765-minütigen Überwachungszeitraum	81
Abbildung 22: Verlauf der Reiztemperaturen (Median (Min; Max)) in der Butorphanolgruppe But 4 (0,4 mg/kg) und der Plazebogruppe (PLZ) über einen 765-minütigen Überwachungszeitraum	82

Abbildung 23: Verlauf der Reiztemperaturen (Median (Min; Max)) in der Butorphanolgruppe But 6 (0,6 mg/kg) und der Plazebogruppe (PLZ) über einen 765-minütigen Überwachungszeitraum	82
Abbildung 24: Verlauf der Hauttemperatur (Median) des thermischen Schmerztests bei den Butorphanoldosierungsgruppen But 2 (0,2 mg/kg), But 4 (0,4 mg/kg), But 6 (0,6 mg/kg) und der Plazebogruppe (PLZ) über einen 765-minütigen Überwachungszeitraum	86
Abbildung 25: Verlauf der Hauttemperatur (Median (Min; Max)) in der Butorphanolgruppe But 2 (0,2 mg/kg) und der Plazebogruppe (PLZ) über einen 765-minütigen Überwachungszeitraum	86
Abbildung 26: Verlauf der Hauttemperatur (Median (Min; Max)) in der Butorphanolgruppe But 4 (0,4 mg/kg) und der Plazebogruppe (PLZ) über einen 765-minütigen Überwachungszeitraum	87
Abbildung 27: Verlauf der Hauttemperatur (Median (Min; Max)) in der Butorphanolgruppe But 6 (0,6 mg/kg) und der Plazebogruppe (PLZ) über einen 765-minütigen Überwachungszeitraum	87
Abbildung 28: Verlauf von Delta T (Median) des thermischen Schmerztests bei den Butorphanoldosierungsgruppen But 2 (0,2 mg/kg), But 4 (0,4 mg/kg), But 6 (0,6mg/kg) und der Plazebogruppe (PLZ) über einen 765-minütigen Überwachungszeitraum	91
Abbildung 29: Verlauf von Delta T (Median (Min; Max)) in der Butorphanolgruppe But 2 (0,2 mg/kg) und der Plazebogruppe (PLZ) über einen 765-minütigen Überwachungszeitraum	91
Abbildung 30: Verlauf von Delta T (Median (Min; Max)) in der Butorphanolgruppe But 4 (0,4 mg/kg) und der Plazebogruppe (PLZ) über einen 765-minütigen Überwachungszeitraum	92
Abbildung 31: Verlauf von Delta T (Median (Min; Max)) in der Butorphanolgruppe But 6 (0,6 mg/kg) und der Plazebogruppe (PLZ) über einen 765-minütigen Überwachungszeitraum	92
Abbildung 32: Verlauf der Reizdrücke (Median) des mechanischen Schmerztests bei den Butorphanoldosierungsgruppen But 2 (0,2mg/kg), But 4 (0,4mg/kg), But 6 (0,6mg/kg) und der Plazebogruppe (PLZ) über einen 765-minütigen Überwachszeitraum	96
Abbildung 33: Verlauf der Reizdrücke (Median (Min; Max)) in der Butorphanolgruppe But 2 (0,2 mg/kg) und der Plazebogruppe (PLZ) über ein 765-minütigen Überwachungszeitraum	96

Abbildung 34: Verlauf der Reizdrücke (Median (Min; Max)) in der Butorphanolgruppe But 4 (0,4 mg/kg) und der Plazebogruppe (PLZ) über ein 765-minütigen Überwachungszeitraum	97
Abbildung 35: Verlauf der Reizdrücke (Median (Min; Max)) in der Butorphanolgruppe But 6 (0,6 mg/kg) und der Plazebogruppe (PLZ) über ein 765-minütigen Überwachungszeitraum	97
Abbildung 36: Verlauf des Sedationsgrades (Median) bei den Butorphanoldosierungsgruppen But 2 (0,2 mg/kg), But 4 (0,4 mg/kg) und But 6 (0,6 mg/kg) über einen 765-minütigen Überwachungszeitraum.....	101
Abbildung 37: Reaktionen der sechs Hunde beim thermischen Schmerztest unter Butorphanol-Medikation	102
Abbildung 38: Reaktionen der sechs Hunde beim mechanischen Schmerztest unter Butorphanol-Medikation	103
Abbildung 39: Mittelwerte \pm Standardabweichung der Buprenorphin-Plasmakonzentration nach intravenöser Injektion von 0,04 mg/kg Buprenorphin .	104
Abbildung 40: Konzentrations-Zeit-Kurve nach intravenöser Injektion von 0,4mg/kg Butorphanol-Injektion in linearer und halblogarithmischer Darstellung	107

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Dosierungen von Buprenorphin, Butorphanol und NaCl als Plazebo.....	43
Tabelle 2: Randomisierungsschema.....	44
Tabelle 3: Versuchsablauf.....	46
Tabelle 4: Zeitplan für Blutentnahmen zur Bestimmung der Kinetik.....	48
Tabelle 5: Kalibrierungsparameter (Lipidomix GmbH).....	49
Tabelle 6: Verlauf der Reiztemperaturen (Median (Min; Max)) in den drei Buprenorphindosierungen (Bpr 2, Bpr 4, Bpr 6) sowie in der Plazebogruppe (PLZ) über den 12-stündigen Überwachungszeitraum.....	53
Tabelle 7: Signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) der Reiztemperaturen zwischen den Buprenorphindosierungsgruppen (Bpr 2, Bpr 4, Bpr 6) und der Plazebogruppe.....	54
Tabelle 8: Verlauf der Hauttemperaturen (Median (Min; Max)) in den drei Buprenorphindosierungsgruppen (Bpr 2, Bpr 4, Bpr 4) sowie in der Plazebogruppe (PLZ) über den 12-stündigen Überwachungszeitraum.....	58
Tabelle 9: Signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) der Hauttemperatur zwischen den Buprenorphindosierungsgruppen (Bpr 2, Bpr 4, Bpr 6) und der Plazebogruppe ($p < 0,05$).....	59
Tabelle 10: Verlauf von Delta T (Median (Min; Max)) in den drei Buprenorphindosierungsgruppen (Bpr 2, Bpr 4, Bpr 6) sowie in der Plazebogruppe (PLZ) über einen 12-stündigen Überwachungszeitraum.....	63
Tabelle 11: Signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) von Delta T zwischen den Buprenorphindosierungsgruppen (Bpr 2, Bpr 4, Bpr 6) und der Plazebogruppe.....	64
Tabelle 12: Verlauf der Reaktionsdrücke (Median (Min; Max)) in den Buprenorphindosierungsgruppen (Bpr 2, Bpr 4, Bpr 6) sowie in der Plazebogruppe (PLZ) über einen 12-stündigen Überwachungszeitraum.....	68
Tabelle 13: Signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) der Reizdrücke zwischen den Buprenorphindosierungsgruppen (Bpr 2, Bpr 4, Bpr 6) und der Plazebogruppe.....	69
Tabelle 14: Verlauf des Sedationsgrades (Median (Min; Max)) in den drei Buprenorphindosierungsgruppen (Bpr 2, Bpr 4, Bpr 6) über einen 12-stündigen Überwachungszeitraum.....	73

Tabelle 15: Signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) des Sedationsgrades zwischen den Buprenorphindosierungsgruppen (Bpr 2, Bpr 4, Bpr 6)	74
Tabelle 16: Verlauf der Reaktionstemperaturen (Median (Min; Max) in den Butorphanoldosierungsgruppen (But 2, But 4, But 6) sowie in der Plazebogruppe (PLZ) über einen 12-stündigen Überwachungszeitraum	79
Tabelle 17: Signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) der Reiztemperaturen zwischen den Butorphanoldosierungsgruppen (But 2, But 4, But 6) und der Plazebogruppe	80
Tabelle 18: Verlauf der Hauttemperaturen (Median (Min; Max)) in den drei Butorphanoldosierungsgruppen (But 2, But 4, But 6) sowie in der Plazebogruppe (PLZ) über den 12-stündigen Überwachungszeitraum	84
Tabelle 19: Signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) der Hauttemperatur zwischen den Butorphanoldosierungsgruppen (But 2, But 4, But 6) und der Plazebogruppe	85
Tabelle 20: Verlauf von Delta T (Median (Min; Max)) in den drei Butorphanoldosierungsgruppen (But 2, But 4, But 6) sowie in der Plazebogruppe (PLZ) über einen 12-stündigen Überwachungszeitraum	89
Tabelle 21: Signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) von Delta T zwischen den Butorphanoldosierungsgruppen (But 2, But 4, But 6) und der Plazebogruppe	90
Tabelle 22: Verlauf der Reaktionsdrücke (Median (Min; Max)) in den Butorphanoldosierungsgruppen (But 2, But 4, But 6) sowie in der Plazebogruppe (PLZ) über einen 12-stündigen Überwachungszeitraum	94
Tabelle 23: Signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) der Reizdrücke zwischen den Butorphanoldosierungsgruppen (But 2, But 4, But 6) und der Plazebogruppe	95
Tabelle 24: Verlauf des Sedationsgrades (Median (Min; Max)) in den drei Butorphanoldosierungsgruppen (But 2, But 4, But 6) über einen 12-stündigen Überwachungszeitraum	99
Tabelle 25: Signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) des Sedationsgrades zwischen den Buprenorphin-dosierungsgruppen (But 2, But 4, But 6)	100
Tabelle 26: Mittelwert, Standardabweichung (SD), Minimum (Min) und Maximum (Max) der Plasmakonzentrationen (ng/ml) nach intravenöser Injektion von 0,04 mg/kg Buprenorphin	104
Tabelle 27: Kinetische Parameter von Buprenorphin (0,04 mg/kg, i.v.)	105
Tabelle 28: Mittelwert, Standardabweichung (SD), Minimum (Min) und Maximum (Max) der Plasmabutorphanolwerte (ng/ml) nach intravenöser Gabe von 0,4 mg/kg Butorphanol	108
Tabelle 29: Kinetische Parameter nach intravenöser Butorphanolinjektion (0,4mg/kg)	109

1. Einleitung

Auch heutzutage sind noch viele Menschen der Ansicht, dass Tiere Schmerzen nicht in dem Maße empfinden können wie wir Menschen. Ein Grund dafür ist mit Sicherheit die Tatsache, dass Intensität und Ausmaß von Schmerz beim Tier schwierig zu beurteilen sind und viel Erfahrung bedarf. Jedes Tier zeigt jedoch ein ganz individuelles Verhalten bei Schmerz, das durch fremde Umgebung oder andere äußere Einflüsse beeinflusst werden kann (BATESON 1991). Einige Tiere äußern in Gegenwart des Menschen oder anderen potentiellen Feinden kaum eine Schmerzreaktion. Dies ist ein evolutionsbedingter Selbstschutz (BATESON 1991; MUIR III u. GAYNOR 2009). Als schmerzhaftes Verhalten zählen unter anderem beim Hund die Abnahme der sozialen Interaktion, veränderte Körperhaltung, veränderte Bewegungsabläufe, verminderte Wasser- und Futteraufnahme, Aggressivität und Selbstverstümmelung (MUIR III u. GAYNOR 2009). Akuter Schmerz dient dem Körper als Schutzfunktion. Er warnt den Körper vor Gewebeschädigungen und verursacht reflexartige Gegenmaßnahmen (SHERRINGTON 1906; WILLER 1977; LAMOTTE et al. 1983; WOOLF 1987, 1989; MUIR u. WOOLF 2001; WOOLF 2004). Langanhaltender Schmerz hingegen hat einen großen Einfluss auf den Organismus und wirkt als Stressor. Er hat durch Auslösung einer neuroendokrinen Stressantwort Auswirkungen auf die Morphologie, Verhalten, autonomes Nervensystem, neuroendokrines System, Metabolismus, Immunsystem und das hämatologische System. Es kommt zu einer generalisierten Sympathikusaktivierung und einer ausgeprägten endokrinen Reaktion (KEHLET u. DAHL 1993; SEELING u. ROCKEMANN 1993; LIU et al. 1995; DESBOROUGH 2000)

Um diesen Kreislauf zu unterbrechen, ist eine konsequente Schmerztherapie unerlässlich. In der Veterinärmedizin werden seit geraumer Zeit Opioide, wie Buprenorphin und Butorphanol, zur Behandlung von mittelgradigen bis starken, akuten und chronischen Schmerzen eingesetzt (ANDALUZ u. CARBO 2008). Jedoch schwanken die Dosierungsangaben für Buprenorphin zwischen 0,005 mg/kg und 0,04

mg/kg mit einer Wirkungsdauer von 4-12 Stunden (BROCK 1995; WAGNER 2009). Auch für Butorphanol gibt es unterschiedliche Angaben zur Dosierung und Wirkungsdauer (0,1-0,4 mg/kg, Dauer: 1-5 Stunden) (DYSON 1990; BROCK 1995; WAGNER 2009)

In dieser Studie soll die analgetische Potenz von Buprenorphin und Butorphanol in drei Dosierungsstufen anhand eines mechanischen und thermischen Schmerztests überprüft werden, um eine genaue Dosierungsempfehlung geben zu können.

2. Literaturübersicht

2.1. Schmerzdefinition

„Pain is an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage.“ (IASP 1979)

Nach der Definition der International Association for the Study of Pain (1979) ist Schmerz eine subjektive, sensorische und emotionelle Erfahrung, die durch eine tatsächliche oder potentielle Gewebeschädigung ausgelöst wird. Schmerz wird als zweifaches Phänomen angesehen. Auf der einen Seite steht die Wahrnehmung eines noxischen Reizes, auf der anderen Seite die emotionale Verarbeitung und auch Erfahrung von Schmerz (TAYLOR 1985; JULIUS u. BASBAUM 2001; WOOLF 2004). Nach ANAND ist Schmerzempfindung eine subjektive Empfindung, die durch eigene Erfahrungen geprägt wird (1996).

2.2. Sinneseindrücke der Haut

Die Haut ist das größte Sinnesorgan. Sie kann drei Sinneseindrücke vermitteln: Berührungen (Mechanorezeption), Temperatur (Thermorezeption) und Schmerz (Nozizeption) (SCHMIDT u. LANG 2007).

2.2.1. Mechanorezeption

Die Mechanorezeptoren können unterschiedliche Qualitäten der Empfindungen vermitteln. Sie reagieren auf lokalen Druck, auf Berührungen durch bewegte Reize und auf Vibrationen. Die Intensitätsschwelle ist aufgrund der Keratinisierung besonders hoch an den Akren, wohingegen die Werte fürs Gesicht, proximale Extremitäten und Rumpf sehr niedrig sind. Bei Menschen ist an Zunge, Lippen und Fingerspitzen die

räumliche Unterschiedsschwelle am meisten ausgeprägt, so dass sich die Formen von Gegenständen ertasten lassen. Man unterscheidet vier Typen von Rezeptoren: SA1, SA2, RA und PC. Sie reagieren jeweils auf unterschiedliche Reize. SA1 antwortet langsam auf vertikalen Druck, wohingegen SA2, ebenfalls langsam, auf laterale Zugspannung reagiert. RA und PC leiten die Signale sehr schnell weiter. Sie nehmen beschleunigte Berührungen wahr (SCHMIDT u. LANG 2007).

2.2.2. Thermorezeption

Die Thermorezeptoren vermitteln Empfindungen von Kälte und Wärme. In der thermischen Indifferenzzone (im Temperaturbereich der normalen Hauttemperatur, 30-35°C) kann die Wärme- bzw. Kälteempfindung durch Adaption nach einiger Zeit verschwinden. Außerhalb dieses Temperaturbereichs kommt es zu Temperaturempfindungen. Ab ca. 45 °C entsteht der Hitzeschmerz; unterhalb von 15 °C der Kälteschmerz (SCHMIDT u. LANG 2007).

In der Haut gibt es zwei verschiedene Thermorezeptoren. Sie sind freie Nervenendigungen in der Haut. Die Wärmesensoren reagieren auf Erwärmung der Haut; die Kältesensoren hingegen werden durch Abkühlung aktiviert. Die Temperaturempfindungen entstehen im ZNS aus der Differenz der Aktivitäten von Kälte- und Wärmerezeptoren (SCHMIDT u. LANG 2007).

2.2.3. Nozizeption

Nozizeption beschreibt die objektiven Vorgänge des Erkennens und Weiterleitens spezifischer Signale des Nervensystems durch Nozizeptoren, wohingegen Schmerz die emotionale Verarbeitung der Nozizeption darstellt (LOESER u. COUSINS 1990; JULIUS u. BASBAUM 2001; MUIR u. WOOLF 2001).

Nozizeption beinhaltet die Transduktion (Aufnahme), Transmission (Weiterleitung), Modulation (zentralnervale Verarbeitung) und Perzeption (bewusste Wahrnehmung)

von durch Stimulation eines Nozizeptors entstandenen Nervensignalen. Der Prozess endet in der bewussten Schmerzwahrnehmung (WOOLF 2004).

2.2.3.1. *Transduktion*

Unter Transduktion versteht man die Umsetzung physikalischer Energie, hervorgerufen durch die thermische, chemische oder mechanische Stimulation, in elektrische Aktivität. Sie findet in den freien Nervenendigungen statt. Wahrscheinlich öffnen mechanische Noxen einen Kationenkanal in der Membran, wodurch die Nervenendigung polarisiert wird (WOOLF 2004). Bei der Transduktion von Hitzereizen spielt der Vanilloidrezeptor aus der transient receptor potential-Familie (TRPV1-Rezeptor) eine große Rolle. Er ist ein Kationenkanal, der nach Öffnung einen Ionen-Einwärtsstrom bewirkt und damit das Neuron depolarisiert (SCHMIDT u. LANG 2007). Durch die Noxen können endogene, algogene Substanzen wie Prostaglandine, Leukotriene, Serotonin, Histamin, Bradykinin, H⁺- oder K⁺-Ionen in den Extrazellulärraum freigesetzt werden (MUIR III 2009b).

2.2.3.2. *Transmission/Konduktion*

Unter Konduktion wird die Weiterleitung von Aktionspotentialen aus der Peripherie in das zentrale Nervensystem über Axone verstanden. Die Transmission beschreibt die Fortleitung der Signale über Synapsen und die Modulation von einem Neuron zum nächsten (WOOLF 2004).

In der Schmerzweiterleitung unterscheidet man A δ - und C-Fasern. In ihnen werden Aktionspotentiale erzeugt und zur Substantia gelatinosa (Hinterhorn des Rückenmarks) geleitet. Die Impulse der myelinisierten A δ -Fasern führen zu einem stechenden, gut lokalisierbaren, kurz andauerndem „Erstschmerz“. Dieser ruft Schutzreflexe hervor. Die Signale werden mit einer Geschwindigkeit von 15 m/s weitergeleitet. Die unmyelinisierten C-Fasern leiten den brennenden, dumpfen, länger anhaltenden und schlecht lokalisierbaren „Zweitschmerz“ mit einer Geschwindigkeit von 1 m/s weiter

(WOOLF 1989; WOOLF u. DECOSTERD 1999; YAKSH 1999; ESCHALIER et al. 2000; MUIR u. WOOLF 2001).

2.2.3.3. *Modulation*

In der grauen Substanz im Dorsalhorn des Rückenmarks findet die erste Bearbeitung der weitergeleiteten Signale statt. Im ersten Schritt werden sensorische Reize über exzitatorische Synapsen auf Neurone der grauen Substanz umgeschaltet (MUIR III 2009b).

Die Dorsalhornneurone setzen sich aus aufsteigenden Neuronen zusammen, welche die eingehenden Informationen über aufsteigende Bahnen direkt in das Gehirn weiterleiten. Die Informationen der Schmerzfasern können aber auch auf exzitatorische oder inhibitorische Interneurone umgeschaltet werden. Diese modifizieren und regulieren vor der Weiterleitung die Signale (MUIR III 2009b).

Eine wichtige Modulation der Schmerzreize erfolgt über absteigende serotonerge und noradrenerge Neurone, die im Rückenmark mit opioiden Interneuronen verschaltet sind. Bei akuten Stresssituation führt die Aktivierung dieser Interneurone wahrscheinlich zu einer vorübergehenden Analgesie (AMIT u. GALINA 1986; MUIR III 2009b).

Nach der Verarbeitung des Reizes im Rückenmark erfolgt die Weiterleitung über aufsteigende Bahnen (u.a. Traktus spinothalamicus, Tractus spinothalamicus) zum Großhirn (Projektion) (MUIR III 2009b).

2.2.3.4. *Perzeption*

Die bewusste Wahrnehmung im Kortex wird als Perzeption bezeichnet. Sie besteht aus Integration, Prozessierung und Erkennung von Schmerzreizen und erfolgt in multiplen Bereichen des Gehirns (MUIR III 2009b). Die einzelnen Bereiche kommunizieren über Interneurone miteinander und führen schließlich zu einer

individuellen Schmerzwahrnehmung und einer differenzierten Schmerzreaktion, an der auch das autonome, das motorische und kognitive System beteiligt sind (MUIR III 2009b).

2.3. Nozizeptoren

Der schädigende Stimulus verursacht eine Nozizeptoraktivierung (FORTH et al. 2005). Nozizeptoren kodieren die Intensität, die Qualität, den Entstehungsort und die Dauer eines noxischen Reizes und wandeln diese in elektrische Impulse um, die über A δ - und C-Fasern zum Rückenmark weitergeleitet werden (afferente Transmission) (CARR u. GOUDAS 1999; MCCLESKEY u. GOLD 1999; MUIR u. WOOLF 2001; WOOLF 2004). Im Rückenmarkhinterhorn werden die elektrischen Impulse zu supraspinalen Zentren umgeschaltet. Der Prozess endet in einer Schmerzreaktion des Organismus (CARR u. GOUDAS 1999; WOOLF 2004).

Der Begriff Nozizeptor wurde 1906 von Charles Sherrington (Physiologe aus Oxford) eingeführt. Es stammt aus dem lateinischen mit „nocere“ = schaden (SHERRINGTON 1906).

Nozizeptoren sind spezialisierte Rezeptoren. Sie liegen als freie Nervenendigungen sensorischer afferenter Nervenfasern (A δ -, C-Fasern) in viszerale Organen, spongiosen Knochen, Periost, Gelenken, Muskulatur, Faszien, Unterhaut und Haut (MESSLINGER 1997; JULIUS u. BASBAUM 2001). Sie sind zum Teil von Schwann-Zellen bedeckt. In der Epidermis reichen die Nozizeptoren bis in die obersten vitalen Zellschichten. Sie dienen dazu den Körper schädigende Stimuli (Noxen) zu erkennen (MESSLINGER 1997; MUIR III 2009b). Die Nozizeptoren werden nach ihren funktionellen Eigenschaften in thermische, mechanische und chemische Nozizeptoren eingeteilt. Ihre Reizschwelle für physikalische Reize ist höher als die der entsprechenden spezifischen Mechano- und Thermorezeptoren (MUIR III 2009b).

In der Haut werden bei den myelinisierten Fasern zwei Arten von Rezeptoren unterschieden (MESSLINGER 1997). Hochschwellige Mechanorezeptoren (High-

Threshold Mechanoreceptors), die in behaarter und unbehaarter Haut vorkommen, werden nur durch stärkere mechanische Reize erregt. Sie leiten die Impulse über die schnelleren myelinisierten A δ -Fasern zum Rückenmark (15-20 m/s) (FREYE 1999). Durch chemische und thermische Reize können die Rezeptoren nur sensibilisiert, nicht aber aktiviert (MESSLINGER 1997) werden.

Die niederschwelligen Mechanorezeptoren (Low- Threshold Mechanoreceptors) weisen eine wesentlich niedrigere Reizschwelle auf als die hochschwelligen Mechanorezeptoren. Sie werden durch mechanische Reize, sowie durch thermische Noxen ab 45 °C aktiviert (MESSLINGER 1997). Ihre Signale werden über myelinisierte A β - Fasern zum Rückenmark weitergeleitet (MUIR u. WOOLF 2001).

In behaarter sowie in unbehaarter Haut kommen die polymodalen Rezeptoren vor. Sie werden durch unterschiedliche Reize stimuliert. Dazu gehören thermische, mechanische und auch chemische Reize. Ihre Impulse werden über die langsameren unmyelinisierten C-Fasern weitergeleitet (1 m/s) (MESSLINGER 1997; FREYE 1999; MUIR III 2009b).

2.4. Schmerzklassifikation nach Art der Schmerzentstehung

2.4.1. Physiologischer Nozizeptorschmerz

Nach Einwirkung einer schädigenden Noxe auf gesundes, normales Gewebe entsteht der physiologische Nozizeptorschmerz. Er warnt den Körper vor Gewebeschädigungen und verursacht reflexartige Gegenmaßnahmen, wie zum Beispiel rasches Wegziehen der Gliedmaße. Er hat damit eine protektive Funktion mit wichtigen Lern- und Warnfunktionen. Der Schmerz ist kurz und lokal begrenzt (SHERRINGTON 1906; WILLER 1977; LAMOTTE et al. 1983; WOOLF 1987, 1989; MUIR u. WOOLF 2001; WOOLF 2004).

2.4.2. Pathophysiologischer Nozizeptorschmerz

Der pathophysiologische Nozizeptorschmerz entsteht durch Organveränderungen, wie einer Entzündung, und zwingt den Körper zu der zur Heilung notwendigen Ruhigstellung (WOOLF 1989; BATESON 1991; MUIR u. WOOLF 2001; WOOLF 2004)

2.4.3. Neuropathischer Schmerz

Der neuropathische Schmerz entsteht durch eine Schädigung von Nervenfasern. Er dient dem Körper nicht zur Erkennung einer schädigenden Noxe und ist als pathologisch einzustufen (MUIR u. WOOLF 2001; WOOLF 2004; MUIR III 2009b).

2.5. Schmerzklassifikation nach dem Entstehungsort

2.5.1. Somatischer Oberflächenschmerz

Durch Einwirkung einer Noxe im Bereich der Haut durch eine Noxe wird der somatische Oberflächenschmerz aktiviert. Er wird als hell und stechend empfunden und lässt sich gut lokalisieren (FREYE 1999). Nach Beendigung der Noxeneinwirkung klingt der Schmerz ab. Er zählt zu den häufigsten physiologischen Nozizeptorschmerzen.

2.5.2. Somatischer Tiefenschmerz

Der Tiefenschmerz wird als dumpf empfunden und strahlt in das umliegende Gewebe aus. Er ist schlecht lokalisierbar und kann über Stunden und Tage bestehen bleiben. Er entsteht im Bindegewebe, in der Muskulatur, im Knochen und in den Gelenken (BATESON 1991; FREYE 1999).

2.5.3. Viszeraler Tiefenschmerz

Der viszerale Tiefenschmerz tritt bei Erkrankungen der inneren Organe auf. Er wird hauptsächlich als dumpf und schlecht lokalisierbar beschrieben, kann aber auch kolikartigen Charakter annehmen (FREYE 1999).

2.6. Schmerzkomponenten

Mit einem noxischen Reiz werden sensorische, affektive, vegetative und motorische Reaktionen ausgelöst.

Die sensorische Schmerzkomponente beinhaltet die Charakterisierung des Schmerzreizes nach Ort, Intensität und Qualität. Der affektive Teil löst Emotionen aus, die das durch den Schmerz verursachte Unwohlsein äußern. Der vegetative Anteil des Schmerzes beschreibt die Antwortreaktionen des vegetativen Nervensystems auf noxische Reize. Dazu zählen Symptome wie Blutdruckabfall und Übelkeit. Die Schutzreflexe, wie zum Beispiel Wegziehen der Pfote, bezeichnen die motorische Schmerzkomponente (MUIR III 2009b).

2.7. Auswirkungen des Schmerzes auf den Organismus

Neben den ethischen Aspekten in der Veterinärmedizin, die Schmerzlinderung ebenso konsequent durchzuführen wie in der Humanmedizin, gibt es auch einige pathophysiologische Gründe (ROLLIN 2009). Der akute Schmerz hat als Warnfunktion des Körpers eine wichtige Aufgabe (DRAY 1995; LE BARS et al. 2001). Er schützt den Körper vor erneuten Verletzungen und unterstützt die Heilung (WOOLF 2004). Der Schmerz wirkt aber auch als Stressor auf den Körper und hat durch Auslösung einer neuroendokrinen Stressantwort Auswirkungen auf die Morphologie, Verhalten, autonomes Nervensystem, neuroendokrines System, Metabolismus, Immunsystem und das hämatologisches System. Es kommt zu einer generalisierten Sympathikusaktivierung und einer ausgeprägten endokrinen Reaktion (KEHLET u.

DAHL 1993; SEELING u. ROCKEMANN 1993; LIU et al. 1995; DESBOROUGH 2000).

Die endokrine Antwort bewirkt einen Anstieg der Sekretion hypophysärer Hormone, die einen direkten Einfluss auf die Hormonsekretion der Zielorgane hat (AMIR u. AMIT 1979; BORYSENKO u. BORYSENKO 1982; DESBOROUGH 2000). Unter anderem wird unter Schmerzen vermehrt ACTH ausgeschüttet, was eine gesteigerte Sekretion der Nebennierenrinde von Cortisol zur Folge hat (DESBOROUGH 2000). Dies hat eine antiinflammatorische Wirkung und erhöht die glomeruläre Filtration, die Gluconeogenese und die Lipolyse (MUIR III 2009a). Auch das antidiuretische Hormon wird vermehrt ausgeschieden, welches gesteigerte Effekte auf die Niere hat und zur Wasserrückresorption in den Nieren führt. Im Pankreas findet eine erhöhte Ausschüttung von Glukagon statt. Die hormonellen Veränderungen haben zur Folge, dass der Stoffwechsel gesteigert wird, um genügend Energieressourcen zur Bewältigung der Stresssituation zur Verfügung zu stellen (BORYSENKO u. BORYSENKO 1982; TRAYNOR et al. 1982; LIU et al. 1995; DESBOROUGH 2000).

Die generalisierte Sympathikusaktivierung bewirkt durch Erhöhung von Herzfrequenz und Kontraktilität, sowie durch Vasokonstriktion in der Peripherie einen Blutdruckanstieg (DERBYSHIRE u. SMITH 1984; SEELING u. ROCKEMANN 1993; CARR u. GOUDAS 1999; DESBOROUGH 2000). Außerdem führt sie zu einer Hyperkoagulabilität. Die Ausschüttung der Gerinnungsfaktoren wird gefördert und die Freisetzung gerinnungshemmender Faktoren gehemmt. Dadurch erhöht sich die Thrombosegefahr (SEELING u. ROCKEMANN 1993; CARR u. GOUDAS 1999). Zytokine werden in Schmerzsituationen vermehrt ausgeschüttet und dadurch Monozyten, Leukozyten und Granulozyten aktiviert (DESBOROUGH 2000). Nach MUIR III (2009a) verursacht Schmerz ein Stressleukogramm mit einer erhöhten Anzahl von reifen und unreifen polymorphkernigen Leukozyten.

Durch den Anstieg des Kortisol- und des Katecholaminspiegels und durch die Stimulation des autonomen Nervensystems kommt es zu einer generellen Suppression des Immunsystems (BORYSENKO u. BORYSENKO 1982; SEELING u. ROCKEMANN 1993; MUIR III 2009a). Daraus resultiert ein erhöhtes Infektionsrisiko

und eine schlechtere Wundheilung, sowie ein erhöhtes Tumorwachstum und eine gesteigerte Metastasierungsrate.

Bei anhaltenden Schmerzen zeigen die Tiere häufig Inappetenz und Motilitätsstörungen des Magen-Darm-Trakts, die bishin zu Ileuszuständen führen können (KEHLET u. DAHL 1993; SEELING u. ROCKEMANN 1993; ALLCOCK 2000).

Auf einen starken Schmerzstimulus hin schüttet der Organismus körpereigenes β -Endorphin aus, das als körpereignes Analgetikum wirkt (BASBAUM u. FIELDS 1978; AMIR et al. 1980; AMIT u. GALINA 1986).

Langanhaltende Schmerzen können zu auffälligen Verhaltensänderungen führen. Die Tiere können sich vermehrt nervös, aggressiv oder depressiv zeigen. Manche Tiere sondern sich ab und verstümmeln sich selbst an dem schmerzenden Körperteil (MUIR III 2009a).

2.8. Schmerzbeurteilung

Den Schmerz zu beurteilen, ist in der Tiermedizin eine der schwierigsten Aufgaben. Anders als in der Humanmedizin gelingt eine Einschätzung des Schmerzzustandes nur, wenn die Tiere genau beobachtet und dabei Körperhaltung, Lautäußerungen und individuelle Verhaltensmuster interpretiert werden (TAYLOR 1985; BATESON 1991; WOOLF u. DECOSTERD 1999; LE BARS et al. 2001). Dabei ist zu beachten, dass das präsentierte Verhaltensmuster von externen Faktoren, wie zum Beispiel unbekannte Umgebung, Gegenwart anderer Tiere, Transport oder medikamentöse Einwirkungen, beeinflusst wird (LE BARS et al. 2001). Anzeichen von Schmerzen zeigen sich beim Kleintier z.B. durch Anorexie, aggressives Verhalten bei Berührungen, Bluthochdruck, niedriger Blutdruck, Tachykardie, forcierte Atmung, ängstlicher Gesichtsausdruck, Vokalisation, Vermeiden von Positionswechseln, erhöhter Muskeltonus, vermehrtes Schwitzen, Pupillendilatation und Anstieg der Körpertemperatur (DERBYSHIRE u. SMITH 1984; BATESON 1991; BROCK 1995; HOLTON et al. 2001; MUIR III 2009a).

2.9. Analgesie

2.9.1. Opiate/Opioide

Definitionsgemäß sind Opiate Alkaloide des Opiums mit morphinartiger Wirkung (WAGNER 2009), wie zum Beispiel die natürlich vorkommenden Opiate Morphin, Codein, Papaverin und Thebain. Opioide hingegen sind halb- bzw. vollsynthetische Substanzen mit morphinartiger Wirkung. Zu dieser Gruppe gehören unter anderem Methadon, Levomethadon, Fentanyl, Sufentanil, Alfentanil, Remifentanil, Hydromorphon, und Oxymorphon (ERHARDT et al. 2004). In der Literatur werden beide Gruppen häufig unter dem Begriff *Opioide* zusammengefasst.

Opioide greifen an drei Stellen in die Schmerzentstehung und -wahrnehmung ein. Am Ort der Gewebeerletzung verhindern sie die Entstehung einer Entzündung, im Dorsalhorn hemmen sie die Transmission der Nozizeption und im supraspinalen Bereich aktivieren sie die inhibitorischen Fasern, die zum spinalen Segment hinabsteigen (CARR u. GOUDAS 1999).

Sie werden seit geraumer Zeit auch in der Veterinärmedizin zur Behandlung von mittelgradigen bis starken, akuten und chronischen Schmerzen eingesetzt (ANDALUZ u. CARBO 2008).

2.9.1.1. Klassifizierung der Opioide

Opioide werden je nach Wirkung am Opioidrezeptor in vier Gruppen eingeteilt. Zu der Gruppe der Opiatagonisten, die häufig als analgetische Komponente in der Veterinärnarkose eingesetzt werden, gehören Morphin, Etorphin, Levomethadon, Methadon, Fentanyl, Sufentanil, Alfentanil und Remifentanil (WAGNER 2009). Diese binden an den Opioidrezeptor und verursachen einen Effekt, wie Analgesie oder aber auch Atemdepression (WAGNER 2009). Buprenorphin gehört zu der Gruppe der partiellen Opiatagonisten (BRODBELT et al. 1997). Sie verdrängen den Agonisten

vom μ -Rezeptor, um selbst agonistisch wirken zu können. Ihre Wirkung ist meist geringer als die des reinen Agonisten (WAGNER 2009). Opiat-Agonist-Antagonisten, wie Butorphanol, binden an mehrere Rezeptortypen, verursachen aber meist nur an einer Rezeptorgruppe eine Wirkung (WAGNER 2009). Butorphanol wirkt zum Beispiel am μ - Rezeptor antagonistisch oder nur schwach agonistisch. Es vermittelt seine analgetische Wirkung über den κ -Rezeptor (ILLES et al. 1998). Der volle Opiatantagonist Naloxon, bindet an alle Rezeptoren, entwickelt aber keine Wirkung an diesen Rezeptoren. Er verdrängt Substanzen aus der Gruppe der Opiatagonisten kompetitiv von diesen Rezeptoren (WAGNER 2009).

2.9.1.2. *Opiatrezeptoren*

Im ZNS, sowie in der Peripherie, erzeugen Opiate über spezielle Opioid-Rezeptoren ihre Wirkung. Die wichtigsten sind der μ -, κ -, σ -und δ - Rezeptor.

Der μ - Rezeptor verursacht supraspinale Analgesie, Atemdepression, Euphorie und wird auch für die physische Opiatabhängigkeit verantwortlich gemacht. Er wird in zwei Untergruppen eingeteilt: μ_1 und μ_2 . Der μ_1 -Typ vermittelt die Analgesie, wohingegen der μ_2 -Typ für die Atemdepression und das Suchtpotential verantwortlich gemacht wird (BOOTH 1988). WAGNER (2009) führt noch eine weitere Untergruppe auf. Der μ_3 -Rezeptor wird für die Hyperpolarisation von peripheren Nerven, induziert durch Entzündungen oder Immunreaktionen, verantwortlich gemacht.

Der κ -Rezeptor bewirkt spinale Analgesie, Sedation, Dysphorie und Miosis, wohingegen der δ -Rezeptor die μ - Rezeptoraktivität moduliert (WAGNER 2009).

Der σ - Rezeptor wird für Dysphorie, Halluzinationen, Mydriasis, Tachykardie, respiratorische und vasomotorische Aktivierung verantwortlich gemacht (PALLASCH u. GILL 1985).

2.9.1.3. Organwirkung

Wirkung der Opioide auf das Zentrale Nervensystem

Die Wirkung ist abhängig von der Verteilung und Dichte der Opiatrezeptoren und ist tierartlich unterschiedlich. Bei Tieren mit einer hohen Anzahl von Opiatrezeptoren kommt es nach Opioidapplikation zur Dämpfung des zentralen Nervensystems, wohingegen Tiere mit einer geringeren Anzahl von Rezeptoren Erregungserscheinungen zeigen können. Vor allem bei Katzen ist dies bekannt. Desweiteren kann es speziesabhängig zu einer Aktivierung des Brechzentrums kommen. Auch das Thermoregulationszentrum wird beeinflusst, so dass es zu Hypothermien, gelegentlich auch zu Hyperthermien kommen kann. Tiere neigen nach Opioidverabreichung häufig zu Hyperakusie, so dass auf eine ruhige Umgebung geachtet werden sollte (WAGNER 2009).

Die analgetische Wirkung der Opioide entsteht durch Verhinderung der Schmerzweiterleitung im Dorsalhorn, der Verhinderung somatosensorischer Afferenzen bis auf Spinalhöhe und durch Aktivierung von absteigenden hemmenden Bahnen. Es werden durch Bindung an den Opioidrezeptoren unter anderem das G-Protein aktiviert, die Öffnung von spannungsabhängigen Ca-Kanälen verhindert und die Ausschüttung von Neurotransmittern wie Substanz P herabgesenkt (WAGNER 2009).

Wirkung auf das Herz-Kreislaufsystem

Als Folge einer Opioid-induzierten medullar-vagalen Stimulation kann es nach Opioidgabe zu einer Bradykardie kommen. Einige Tiere entwickeln sogar einen AV-Block 2. Grades. Die meisten Opioide beeinflussen jedoch nicht die Kontraktilität des Myokards (WAGNER 2009).

Wirkung auf die Atmung

Abhängig vom eingesetzten Opioid und seiner Dosierung kommt es durch direkte Dämpfung der zentralen Atemzentren in Pons und Medulla zu einer ausgeprägten Atemdepression. Durch Opioide wird die Reizschwelle für den CO₂-Gehalt des arteriellen Blutes erhöht (WAGNER 2009).

Wirkung auf den Gastrointestinaltrakt

Initial führen Opioide häufig zu einer Stimulation der Darmmotorik und damit zu einer Defäkation unmittelbar nach der Injektion. Durch eine länger andauernde Behandlung mit Opioiden kann es zu einer reduzierten Darmmotorik mit Obstipation kommen (WAGNER 2009).

Wirkung auf den Urogenitaltrakt

Opioide hemmen den Blasenentleerungsreflex und erhöhen den Sphinktertonus der externen Urethra. Es kommt zu einer Urinretention. Auf den Uterus haben Opioide eine kontraktionshemmende Wirkung (WAGNER 2009).

2.9.2. Buprenorphin

Buprenorphin ist ein potentes, halb-synthetisches, hoch-lipophiles Opioid-Derivat von Thebain (JURNA ; COWAN et al. 1977b; MARTINEZ et al. 1997; PICK et al. 1997; ANDALUZ u. CARBO 2008). Chemisch hat Buprenorphin strukturell hohe Ähnlichkeit mit Etorphin (PICK et al. 1997). Sein Spektrum an Opioidaktivität entspricht größtenteils dem von Morphin, wofür es weniger Nebenwirkungen aufweist. Auch das Missbrauchspotential fällt bei Menschen geringer aus, da Buprenorphin weniger suchtpotent ist als Morphin (PICK et al. 1997). Buprenorphin ist wirkungsstärker als Morphin (25-50 mal potenter) (WELLS et al. 2008) und hat eine längere Halbwertszeit (PICK et al. 1997; FREYE 1999). Es wird vor allem bei postoperativen, aber auch bei chronischen Schmerzen eingesetzt (BENSON u. TRANQUILLI 1992; PICK et al. 1997). Buprenorphin hat ein agonistisches und

antagonistisches Wirkungspotential. Es wirkt am μ - Rezeptor als partieller Agonist und als Antagonist am κ - Rezeptor (DUM u. HERZ 1981; KAJIWARA et al. 1986; FREYE 1999; ANDALUZ u. CARBO 2008). Im Unterschied zu anderen partiellen Agonisten bewirkt Buprenorphin aufgrund seiner hohen Affinität und intrinsischen Aktivität zum μ -Rezeptor bereits bei geringen Dosen eine ausreichend tiefe Analgesie (FREYE 1999). Obwohl Buprenorphin stark lipophil ist, benötigt es nach FREYE (1999) mindestens 45 min bis zum Erreichen seiner maximalen Wirksamkeit. Die träge Rezeptorkinetik, bis das Opioid voll an den Rezeptor angekoppelt hat und es dann seine volle intrinsische Aktivität vermittelt, ist hierfür die Ursache (FREYE 1999). Da Buprenorphin eine sehr hohe Bindungsaktivität aufweist, wird seine Wirkungsdauer auf bis zu 8-10 Stunden festgelegt (FREYE 1999). Laut BROCK (1995) liegt die erwartete Wirkungsdauer bei 8-12 Stunden, wobei sie beim Einsatz bei moderaten bis stärkeren Schmerzen eine Wirkungsdauer von 4- 6 Stunden für realistisch hält. Buprenorphin weist einen *Ceiling-Effekt* auf, so dass ab einem bestimmten Dosierungsbereich eine höhere Dosierung zu keiner stärkeren Analgesie führt (BROCK 1995). Nach WAGNER (2009) sollte bei Hunden eine Dosierung von 0,005 bis 0,02 mg/kg mit einer Wirkungsdauer von 8 bis 12 Stunden verwendet werden.

In Deutschland zählt Buprenorphin zu den Betäubungsmitteln und unterliegt somit den Vorschriften des Betäubungsmittelgesetzes (Anlage 3 zu §1 Abs. 1 BTM).

2.9.3. Butorphanol

Butorphanol ist ein synthetisches Opioid (PALLASCH u. GILL 1985; DYSON 1990) und gehört zu der Gruppe der Agonist-Antagonisten. Es entfaltet seine Wirkung am κ -Rezeptor und hat geringe antagonistische Effekte am μ -Rezeptor (WAGNER 2009). Nach COMMISKEY interagiert Butorphanol an μ -, κ - und δ -Rezeptoren (2005). Und auch HORAN beschreibt dies (1989). Butorphanol wirkt als Agonist am κ -Rezeptor und als partieller Agonist, mit antagonistischem und agonistischem Potential, am μ -Rezeptor (PALLASCH u. GILL 1985). Auch wird beschrieben, dass Butorphanol auch am σ -Rezeptor eine partiell agonistische Wirkung hat (PALLASCH u. GILL 1985).

In niedrigen Dosierungen ist Butorphanol 3x so potent wie Morphin. Ab einer Dosierung von 0,8 – 1mg/kg tritt der Ceiling-Effekt ein, so dass auch bei höheren Dosierungen keine weitere Steigerung der analgetischen Potenz möglich ist (BROCK 1995; WAGNER 2009). Butorphanol wird vor allem bei milden bis moderaten Schmerzen eingesetzt. Da es zu der Gruppe der Agonist- Antagonisten gehört, und damit am μ -Rezeptor antagonistische Wirkung aufzeigt, wird Butorphanol auch zur partiellen Antagonisierung der sedativen oder respiratorisch depressiven Wirkung von Morphin oder Oxymorphin eingesetzt. Die analgetische Wirkung wird dabei nicht antagonisiert (WAGNER 2009).

Butorphanol kann intravenös oder intramuskulär verabreicht werden und hat seinen Wirkungseintritt nach der i.m.-Applikation nach ca.15-30 min. Es wird häufig in Kombination mit Acepromazin zur sedativ-analgetischen Prämedikation eingesetzt (DYSON 1990). Als postoperatives Analgetikum ist es aufgrund seiner kurzen Wirksamkeit (2-4 Stunden) nur beschränkt einsetzbar (PASCOE 2000). Als Dosierung wird von BROCK 0,2- 0,4 mg/kg i.m. mit einer 2- 4 stündigen Wirkung angegeben (1995). Eine Dosierung von 0,1-0,4 mg/kg bei intravenöser Applikation mit einer Wirkung von 1-4 Stunden beschreiben GAYNOR und MUIR III (2005) in ihrer Publikation. DYSON (1990) geht sogar von einer 2-5 stündigen analgetischen Potenz bei einer Dosierung von 0,2- 0,4 mg/kg i.v. aus.

Die Hauptwirkungen von Butorphanol sind Analgesie und Sedation (PALLASCH u. GILL 1985). Um die Wirkung von Butorphanol zu antagonisieren, wird Naloxon eingesetzt (PALLASCH u. GILL 1985). Zu den Nebenwirkungen zählen, wie bei vielen anderen Opioiden, die Reduktion von Herzfrequenz und Blutdruck, sowie eine Atemdepression, die bei Butorphanol einen Ceiling-Effekt aufweist (PACHTER u. EVENS 1985; WAGNER 2009). Butorphanol wird in der Leber metabolisiert, wohingegen die Ausscheidung größtenteils über die Niere erfolgt (PACHTER u. EVENS 1985; PALLASCH u. GILL 1985).

Butorphanol zählt nicht zu den Betäubungsmitteln und unterliegt somit nicht dem Betäubungsmittelgesetz.

2.10. Mechanischer Schmerztest

Dixon et al. (2007) beschreibt in seiner Publikation die Entwicklung eines mechanischen Schmerztests für Katzen, welches das Vorgängergerät zu dem in dieser Studie benutzten, darstellt. Zu den wichtigsten Kriterien für einen gut funktionierenden Schmerztest mit klaren Schmerzreaktionen gehören die freie Beweglichkeit der Tiere, so dass sie während der Messungen nicht fixiert werden müssen (DIXON et al. 2007). Die Messungen sollten in einer gewohnten Umgebung stattfinden, damit die Tiere sich normal verhalten können. Mögliche Verletzungen sollten so gering wie möglich gehalten werden. Außerdem sollte die Reaktion auf einen Schmerzreiz natürlich sein (CASEY u. MORROW 1983). Der Schmerzreiz wird durch drei in einem Dreieck angeordnete, abgerundete Pins verursacht, die an der Vordergliedmaße angebracht wurden. Diese werden durch eine manuell aufblasbare, umfunktionierte Blutdruckmanschette gegen die Haut gedrückt und lösen so den Schmerzreiz aus. Bei einem Druck von 600 mmHg wird ein Cut-Out erreicht, um Hautschäden zu vermeiden (DIXON et al. 2007). In verschiedenen Studien wurde diese Art des mechanischen Schmerztest erfolgreich bei Katzen eingesetzt (STEAGALL et al. 2006; STEAGALL et al. 2007; TAYLOR et al. 2007; STEAGALL et al. 2008a; STEAGALL et al. 2008b). Besonders für die Evaluation analgetischer Potenzen von Opioiden reagierte der Test empfindlich auf antinozizeptive Reaktionen.

Da die Pins, angebracht am Antebrachium, sowohl die Rezeptoren der Haut, als auch der Muskulatur und des Periost reizen, werden sowohl die A δ - und C- Fasern aktiviert (CASEY u. MORROW 1983). Dies spiegelt die Schmerzempfindung eines Traumas wider, so dass STEAGALL (2008a) den mechanischen Test als sehr geeignet für Dosis- Antwort- Studien für Analgetika sieht.

NOLAN (1987) beschreibt die Grundsätze eines guten mechanischen und thermischen Schmerztest. Der Schmerzreiz sollte so schwach wie möglich sein, um noch ein auswertbares Ergebnis zu erhalten. Außerdem sollte die Reaktion eine natürliche sein. Der auslösende Schmerzreiz sollte bei einer nozizeptiven Reaktion sofort beendet

werden können. Um Schäden zu vermeiden, sollte insbesondere bei der Testung von Analgetika ein Cut-Out eingerichtet werden (NOLAN u. ALEX LIVINGS-I-ON 1987). NOLAN (1987) hat in seiner Studie einen mechanischen Schmerztest an Schafen verwendet. Er brachte eine Metallmanschette mit einem beweglichen Pin distal am Radius an. Eine Kontrollmanschette wurde an der anderen Gliedmaße befestigt. Sobald das Schaf auf den ausgeübten Druck eine nozitive Reaktion, wie Anhebung der Gliedmaße, zeigte, wurde der Druck sofort abgelassen.

2.11. Thermischer Schmerztest

Dixon (2002) veröffentlichte seine Studie zur Entwicklung eines thermischen Schmerztests für Katzen, welches ebenfalls das Vorgängergerät zu dem in dieser Studie verwendeten, darstellt.

Schmerztests, die für Groß- und Nutztiere, wie Pferd und Schaf entwickelt wurden, sind auf Grund der Größe und Schwere des Equipments nicht für Kleintiere geeignet (KAMERLING et al. 1985; NOLAN u. ALEX LIVINGS-I-ON 1987). NOLAN (1987) entwickelte einen Schmerztest, der einen thermischen Reiz am Ohr eines Schafes setzt. Dieser Test wurde von DIXON (2002) als Vorbild für die Entwicklung eines thermischen Schmerztests für Katzen gesehen, da er viele Aspekte für einen guten Schmerztest enthält.

Für die Durchführung eines Schmerztests müssen ethische Grundsätze eingehalten werden. Zu diesen gehören, dass der auslösende Schmerzreiz so gering wie möglich gewählt und sobald das Tier eine Reaktion zeigt abgestellt wird. Die nozitive Reaktion sollte eine natürliche sein. Um Hautschäden zu vermeiden, sollte besonders bei Verwendung von Analgetika ein Cut-Out eingerichtet werden, so dass das Gerät nur bis zu einer bestimmten Temperatur heizt (NOLAN u. ALEX LIVINGS-I-ON 1987). DIXONs (2002) Ziel war es, einen Test zu entwickeln, bei dem die Katzen nicht fixiert werden müssen und sich frei im Käfig bewegen können. Der thermische Reiz wird durch eine Sonde, die eine Messsonde sowie ein Heizelement enthält, ausgelöst. Die Sonde ist eingebettet in eine umfunktionierte Blutdruckmanschette, die durch

manuelles Aufpumpen einen konstanten Sitz auf der Thoraxwand gewährleistet. Die Sonde wird durch ein elastisches Band am Thoax befestigt. Der Cut-Out wird auf 60°C festgesetzt. Sobald das Tier eine nozifensive Reaktion zeigt, wird der Heizvorgang abgebrochen (DIXON et al. 2002).

Der thermische Schmerztest wurde bereits in einigen Studien an Katzen erfolgreich eingesetzt. Besonders für die Evaluierung analgetischer Potenzen brachte er gute Ergebnisse (ROBERTSON et al. 2003; LASCELLES u. ROBERTSON 2004a; LASCELLES u. ROBERTSON 2004b; STEAGALL et al. 2006; STEAGALL et al. 2007; MILLETTE et al. 2008; SLINGSBY u. TAYLOR 2008; STEAGALL et al. 2008a; STEAGALL et al. 2008b; SLINGSBY et al. 2009).

3. Eigene Untersuchungen

3.1. Versuchsziel

Das Ziel der eigenen Untersuchung war die Überprüfung der analgetischen Potenz von Buprenorphin und Butorphanol beim Hund in drei Dosierungsstufen nach i.v. Applikation mittels eines thermischen und mechanischen Schmerztests. Dabei wurde die Hypothese aufgestellt, dass durch Dosierungserhöhung sowohl eine Erhöhung als auch eine Verlängerung der analgetischen Wirkung beider Opioide erreicht werden kann.

3.2. Patientengut

Für die Untersuchungen wurden 6 klinisch gesunde Beagles (3 Rüden, kastriert; 3 Hündinnen) aus dem Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover zur Verfügung gestellt. Sie wogen durchschnittlich 14,92 kg (Minimum: 12,5 kg; Maximum: 16,8kg) und waren im Durchschnitt eineinhalb Jahre alt. Nach den Versuchen verblieben die Hunde im Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie.

Die Hunde werden in dem Tierhaus des Instituts für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie in Gruppen von vier bzw. von zwei Hunden gehalten. Die Tiere haben die Möglichkeit sich in dem klimatisierten Innenraum (22-23°C) oder auf dem Außengehege aufzuhalten. Liegebretter stehen den Hunden als Ruheplatz zur Verfügung. Die Rüden erhalten einmal täglich morgens 360 g, die Hündinnen 240 g des Trockenfutters „Nature Crog“ der Firma „Happy Dog“. Wasser steht ihnen ad libitum zur Verfügung.

Die Hunde wurden über 5 Monate langsam an die Geräte des thermischen und mechanischen Schmerztests gewöhnt. Dazu wurden sie in zweier Gruppen in dem

Versuchsraum getrennt in eine oben offene, gut einsehbare Box von ca. 1,20m x 1,10 m verbracht. Zunächst wurden sie an die ungewohnte Umgebung gewöhnt. Ihnen wurden Grundkommandos, wie „Sitz“, „Platz“ und „bleib“ mit Hilfe von positiver Belohnung beigebracht. In den folgenden Wochen wurden sie langsam an die mit Hilfe von Styropor angefertigten Dummies des mechanischen Tests, sowie an ein als Dummie für den thermischen Test dienendes breites Gummiband gewöhnt. Die Styropor-Dummies wurden mit leicht ablösbarem Klebeband an den Vordergliedmaßen an der dorso-lateralen Seite proximal des Karpalgelenks befestigt. Das Gummiband wurde um den vorderen Thoraxbereich befestigt. Zunächst wurde nur der Dummie eines Tests verwendet und nach einiger Zeit gewechselt. Nach ein paar Wochen trugen die Tiere die Dummies beider Tests zur gleichen Zeit. Die Tragedauer der Dummies wurde von Woche zu Woche, beginnend mit wenigen Minuten, gesteigert. Mit Abschluss der Gewöhnungsphase tolerierten alle sechs Tiere die Tests sehr gut und blieben ruhig und entspannt in ihrer Untersuchungsbox liegen.

3.3. Thermischer Schmerztest

Das Gerät (Firma Topcat Metrology Ltd[®]) ist so konzipiert, dass sich das zu untersuchende Tier frei im Käfig bewegen kann und nicht durch Festhalten manipuliert wird.

Der thermische Stimulus wird durch eine Prüfsonde erzeugt. Diese beinhaltet sowohl das Heizelement, als auch einen Temperatursensor, der die aktuelle Hauttemperatur misst. Eine als Druckkammer umfunktionierte Blutdruckmanschette stellt das sichere Anliegen der Prüfsonde auf der Haut sicher. Mit einem elastischen Band werden die Manschette und die Prüfsonde an der seitlichen Thoraxwand fixiert. Die Druckkammer wird mit einer 20 ml Spritze aufgepumpt. Der ideale Druck der Druckkammer liegt zwischen 30 und 80 mmHg. Um dies zu kontrollieren, weist das Gerät zwei LED-Lampen auf. Liegt der Druck über 30 mmHg leuchtet die grüne LED auf; bei einem Druck über 80 mmHg die rote. Um den idealen Druck zu erhalten, wird die Manschette mit einer 20ml Spritze soweit mit Luft befüllt bis beide LED's leuchten. Durch Entfernen

der Spritze entweicht eine geringe Menge an Luft, so dass die rote LED wieder erlischt und der ideale Druck von <80 mmHg erreicht wird.

Durch Drücken des Heizknopfes beginnt das Heizelement der Prüfsonde sich zu erhitzen. Auf dem Display kann die aktuelle Temperatur abgelesen werden. Sobald der Hund eine nozifensive Reaktion zeigt, wird der Knopf losgelassen und die Heizelektrode erwärmt sich nicht weiter. Das Display zeigt die gemessene Temperatur an. Das Gerät weist einen automatischen Cut-out bei 55 °C auf. Wenn das Tier keinerlei Reaktion zeigt, schaltet das Gerät automatisch bei 55 °C ab. Dies beugt Hautverbrennungen vor und wurde aus Tierschutzgründen gewählt.

Bei jedem Versuchsdurchgang wird vor der Messung die Hauttemperatur mit dem Temperatursensor der Prüfsonde gemessen. Im Anschluss werden die Reiztemperatur bei nozifensiver Reaktion und die Art der Reaktion protokolliert.

Als Reaktionen werden Kopfdrehen, Haut-Flick, Körperzusammenziehen, Positionswechsel, Tretversuche, Aufstehen, Kopfheben, Maulen/Fiepen und Unruhe gewertet.

3.4.Mechanischer Schmerztest

Das Gerät der Firma Topcat Metrology Ltd[®] ist wie das Gerät des thermischen Schmerztest so konzipiert, dass sich der Hund frei im Käfig bewegen kann und nicht während der Messungen fixiert werden muss.

Als nocifensiver Stimulus dient ein mechanischer Reiz, der durch drei Pins proximal des Karpalgelenkes auf der dorso-lateralen Seite der Gliedmaße ausgelöst wird. Diese Pins haben einen Umfang von 2,5mm und sind in einem Dreieck mit 1 cm Abstand angeordnet. Sie sind, in einem Zylinder gleitend, auf einem Kolben fixiert. Eine Dichtungsschürze, die den Kolben mit dem Zylinder verbindet, hält den Bewegungsradius des Kolbens konstant. Das Ende des Zylinders ist über einen Luftschlauch mit dem Steuergerät verbunden. Der Zylinder mit dem Druckkolben wird mit einer Baumwoll-Manschette an der Vordergliedmaße, dorso-lateral zwischen

Karpal- und Ellbogengelenk, befestigt, so dass die Pins nahe der Haut liegen, aber nicht aufliegen. An der anderen Gliedmaße wird ein Dummie angebracht, so dass der Hund nicht durch das einseitige Anliegen einer Manschette eine verfälschte Reaktion zeigt. Die Seiten werden wöchentlich getauscht.

Mit einer 20ml Spritze wird manuell Druck aufgebaut. Die Spritze ist über einen Luftschlauch mit dem Transduktor im Steuergerät verbunden. Dieser misst den Druck, zeigt ihn auf dem Display des Geräts in Newton an und leitet ihn an den Zylinder weiter. Der Kolben wird nach vorne geschoben und die Pins drücken gegen die Haut.

Durch zwei Warnleuchten wird signalisiert, ob der aufgebrachte Druck den eingestellten Limitierungen des Herstellers entspricht. Bei optimalem Druckaufbau leuchtet keine der Lampen. Leuchtet die rote Lampe, so wird der Druck zu schnell aufgebaut, bei Leuchten der grünen Lampe ist der herrschende Druck zu niedrig.

Die Entlüftungsbohrung am Spritzenstempel, die mit dem Luftschlauch verbunden ist, wird während des Druckaufbaus vom Untersucher mit dem Daumen verschlossen. Zum Ablassen des Drucks nach Ende der Messung oder bei Erreichen des Cut-outs wird der Daumen von der Öffnung entfernt und der Druck abgelassen.

Die Druckrate soll 0,8 Newton pro Sekunde betragen. Es wird ein Druck von 0 bis 20 Newton angezeigt. 20 Newton entspricht dem aus Tierschutzgründen festgelegten Sicherheitsstopp (Cut-out).

Am Gehäuse des Geräts kann mit einem Schalter zwischen den Einstellungen „Track“ und „Hold“ gewählt werden. In der „Hold“ Position wird nach Drücken des Stoppknopfes der aktuelle Druck gespeichert und kann im Display abgelesen werden. Durch den „Reset“ Schalter wird das Gerät wieder auf 0 gestellt.

Sobald der Hund eine nocifensive Reaktion zeigt oder der Cut-out erreicht wird, drückt der Untersucher den Stopp-Knopf und lässt durch Öffnen der Entlüftungsbohrung der 20 ml Spritze den Druck ab.

Als nozifensive Reaktionen werden Kopfdrehen, Körperzusammenziehen, Positionswechsel, Tretversuche, Pfote wegziehen, Aufstehen, Kopfheben, Zucken der Gliedmaße, Maulen/Fiepen, Unruhe und Belecken der Gliedmaße gewertet.

3.5.Sedation Score

Um mögliche Auswirkungen sedativer Effekte beider Opiate evaluieren zu können, wurde zu jedem Messzeitpunkt auch der Sedationsgrad nach folgendem Score ermittelt:

0= Keine Sedation

1= Leichte Sedation: Die Tiere verhalten sich beinahe normal. Sie können stehen, aber wirken müde, gedämpft und schläfrig.

2= Moderate Sedation: Die Tiere können stehen, bevorzugen es aber zu liegen. Sie sind schwerfällig, ataktisch oder unkoordiniert.

3= Tiefe Sedation: Die Tiere sind nicht in der Lage aufzustehen, sie nehmen ihre Umwelt aber wahr. Sie reagieren auf Stimulation und liegen in Brust- oder Seitenlage.

4= Starke Sedation: Die Tiere sind teilnahmslos. Sie verbleiben in Seitenlage und reagieren kaum.

3.6.Medikation

Buprenorphin und Butorphanol wurden jeweils in drei verschiedenen Dosierungen verabreicht: 0,02 mg/kg, 0,04 mg/kg und 0,06 mg/kg Buprenorphin (benannt mit Bpr 2, Bpr 4 und Bpr 6) und 0,2 mg/kg, 0,4mg/kg und 0,6mg/kg Butorphanol (benannt mit But 2, But 4 und But 6). Zu jedem Dosierungsdurchlauf wurde auch ein Plazebo Durchlauf (PLZ) durchgeführt. Diesen Tieren wurde in gleicher Menge, wie den medikierten Tieren, 0,9 %ige Natriumchloridlösung (NaCl) verabreicht (siehe Tabelle 1). Die Untersucherin hatte keine Kenntnis über das verabreichte Medikament.

Tabelle 1: Dosierungen von Buprenorphin, Butorphanol und NaCl als Plazebo

	Dosierungen (i.v.)		
Butorphanol (But)	0,2 mg/kg (But 2)	0,4 mg/kg (But 4)	0,6 mg/kg (But 6)
Buprenorphin (Bpr)	0,02 mg/kg (Bpr 2)	0,04 mg/kg (Bpr 4)	0,06 mg/kg (Bpr 6)
Plazebo NaCl (PLZBut)	Vol. äquivalent zu But 2 (PLZBut 2)	Vol. äquivalent zu But 4 (PLZBut 4)	Vol. äquivalent zu But 6 (PLZBut 6)
Plazebo NaCl (PLZBpr)	Vol. äquivalent zu Bpr 2 (PLZBpr 2)	Vol. äquivalent zu Bpr 4 (PLZBpr 4)	Vol. äquivalent zu Bpr 6 (PLZBpr 6)

Um einen Einfluss der Reihenfolge der Versuchsdurchläufe auszuschließen, wurde die Reihenfolge der Durchläufe für jeden Hund variiert (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Randomisierungsschema

Hund/ Woche	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Beagle 1	But 2	PLZBut 4	But 4	PLZBut 6	But 6	PLZBut 2	Bpr 2	PLZBpr 4	Bpr 4	PLZBpr 6	Bpr 6	PLZBpr 2
Beagle 2	PLZBut 2	But 2	PLZBut 4	But 4	PLZBut 6	But 6	PLZBpr 2	Bpr 2	PLZBpr 4	Bpr 4	PLTBpr 6	Bpr 6
Beagle 3	But 6	PLZBut 2	But 2	PLZBut 4	But 4	PLZBut 6	Bpr 6	PLZBpr 2	Bpr 2	PLZBpr 4	Bpr 4	PLZBpr 6
Beagle 4	PLZBut 6	But 6	PLZBut 2	But 2	PLZBut 4	But 4	PLZBpr 6	Bpr 6	PLZBpr 2	Bpr 2	PLZBpr 4	Bpr 4
Beagle 5	But 4	PLZBut 6	But 6	PLZBut 2	But 2	PLZBut 4	Bpr 4	PLZBpr 6	Bpr 6	PLZBpr 2	Bpr 2	PLZBpr 4
Beagle 6	PLZBut 4	But 4	PLZBut 6	But 6	PLZBut 2	But 2	PLZBpr 4	Bpr 4	PLZBpr 6	Bpr 6	PLZBpr 2	Bpr 2

3.7. Versuchsablauf

Die Hunde wurden jeweils einmal pro Woche zu zweit in dem Versuch eingesetzt. Sie wurden morgens am Versuchstag in dem Versuchsraum getrennt in eine oben offene, gut einsehbare Box von jeweils ca. 1,20m x 1,10m verbracht und nüchtern gehalten. Wasser stand ihnen ad libitum zur Verfügung. Die Raumtemperatur wurde konstant auf 22-23 °C gehalten und die Tests in einer ruhigen Umgebung durchgeführt. An der seitlichen Thoraxwand wurde eine Fläche von ca. 10cm x 10cm rasiert. Anschließend wurde der thermische Test angelegt, um die Prüfelektrode auf Hauttemperatur zu erwärmen. Um eine gleichmäßige Auflage der Prüf- und Heizelektrode zu gewährleisten, wurde die als Druckkammer dienende Blutdruckmanschette mit Luft gefüllt. Der Mechanische Test und der Dummie wurden an den Vordergliedmaßen mit Hilfe von Manschetten mit Klettverschluss befestigt. Sobald die Prüfelektrode eine konstante Hauttemperatur anzeigte, konnten die Basalwerte bestimmt werden. Dazu wurden im 15 Minuten Abstand drei Mal der thermische und mechanische Schmerztest durchgeführt. Im Anschluss wurde das Schmerzmedikament bzw. das Plazebo durch eine zweite Person ohne Kenntnis der Untersucherin, um welches Präparat es sich handelt, intravenös verabreicht. Der Zeitpunkt der Injektion wurde als Zeit 0 festgelegt. Danach wurden beide Schmerztests im Abstand von 30 Minuten über 12 Stunden durchgeführt (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Versuchsablauf

Messzeitpunkt (min)	Hauttemperatur	Reaktionstemperatur	Reaktionsdruck	Sedation Score	Reaktionen
-45	Messung	Messung	Messung	Messung	
-30	Messung	Messung	Messung	Messung	
-15	Messung	Messung	Messung	Messung	
0	Injektion				
30	Messung	Messung	Messung	Messung	
60	Messung	Messung	Messung	Messung	
90	Messung	Messung	Messung	Messung	
120	Messung	Messung	Messung	Messung	
150	Messung	Messung	Messung	Messung	
180	Messung	Messung	Messung	Messung	
210	Messung	Messung	Messung	Messung	
240	Messung	Messung	Messung	Messung	
270	Messung	Messung	Messung	Messung	
300	Messung	Messung	Messung	Messung	
330	Messung	Messung	Messung	Messung	
360	Messung	Messung	Messung	Messung	
390	Messung	Messung	Messung	Messung	
420	Messung	Messung	Messung	Messung	
450	Messung	Messung	Messung	Messung	
480	Messung	Messung	Messung	Messung	
510	Messung	Messung	Messung	Messung	
540	Messung	Messung	Messung	Messung	
570	Messung	Messung	Messung	Messung	
600	Messung	Messung	Messung	Messung	
630	Messung	Messung	Messung	Messung	
660	Messung	Messung	Messung	Messung	
690	Messung	Messung	Messung	Messung	
720	Messung	Messung	Messung	Messung	

3.8. Statistik

Die Daten wurden mit Hilfe des SAS- Programms 9.1. der Firma SAS Institute GmbH analysiert. Da die Daten keine Normalverteilung aufwiesen, wurde die nicht-parametrische Varianzanalyse nach Friedman mit multiplen Vergleichen mit vergleichsbezogenem α , mit einem Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$, angewendet.

3.9. Messung von Plasmakonzentration und pharmakokinetische Berechnung

Im Anschluss an die Versuchsreihe der Schmerztestung wurde die Kinetik von Buprenorphin und Butorphanol in Plasmaproben untersucht. Hierfür wurden erneut die sechs Beagle aus dem Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover herangezogen. Die Plasmakonzentrationen der entnommenen Proben wurden von der Firma Lipidomix GmbH untersucht. Die Pharmakokinetik wurde jeweils in der mittleren Dosierung beider Opiate durchgeführt (0,04 mg/kg Buprenorphin; 0,4 mg/kg Butorphanol).

Jeweils zwei Hunde wurden morgens nüchtern gehalten und in die Untersuchungsboxen gesetzt. Wasser stand ihnen ad libitum zur Verfügung. Ihnen wurden in eine Vordergliedmaße in die V. cephalica antebrachii ein Venenverweilkatheder der Firma B. Braun Melsungen AG (Vasofix®) der Größe 18G 1¼“ und in die andere Vordergliedmaße ein Venenverweilkatheder der Firma B. Braun Melsungen AG (VasoVet®) der Größe 22Gx1“ gelegt. Durch den Venenverweilkatheder der Größe 22Gx1“ wurde das Analgetikum appliziert. Nach festgelegten Zeitabständen (siehe Tabelle 4) wurde aus dem Venenverweilkatheder der Größe 18G 1¼“ der anderen Vordergliedmaße 1,3ml Blut in ein Lithium-Heparin-Röhrchen abgenommen. Um das vasale Volumen aufrecht zu erhalten, wurde durch den Injektionskatheder die gleiche Menge an 0,9%ige Natriumchloridlösung (NaCl), wie bei der Blutentnahme entnommen, verabreicht. Im Anschluss wurde das Blut bei 10.000 rpm für 2 Minuten zentrifugiert und 200 µl Plasma in CryoTube™ Vials der

Firma Nunc A/S abpipettiert. Das Plasma wurde bei -23°C tiefgefroren. Zur Untersuchung der Plasmakonzentrationen von Buprenorphin und Butorphanol wurden die Proben auf Trockeneis zur Lipidomix GmbH eingeschickt.

Zur Analyse wurden die aufgetauten Proben durch das Untersuchungslabor der Firma Lipidomix GmbH einer Proteinfällung mit Acetonitril unterzogen, zentrifugiert und der klare Überstand mittels HPLC-Triplequad-MS untersucht. Die Messung erfolgte dort im Multi Reaktion Mode (MRM) mit zwei Übergängen für Buprenorphin und drei Übergängen für Butorphanol. Als interner Standard wurde das isotoopenmarkierte Buprenorphin-D4 verwendet. Die Kalibrierung erfolgte mit dotiertem Humanserum mit acht verschiedenen Konzentrationen in Verdünnungsreihen 1:2.

Die Kalkulation der Kalibrierung und der Messergebnisse erfolgte laut Untersuchungsbericht mit der Agilent-Mass-Hunter-Software. Die durch das Labor verwendeten Kalibrierungsparameter sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Die übersendeten Ergebnisse für die Plasmakonzentrationen wurden nach einer Einführung durch das Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie durch die Untersucherin mit dem Computerprogramm WinNonLin (Version 4.1) der Firma Pharsight ausgewertet. Die Plasmakonzentrationen von Buprenorphin konnten anhand eine Zwei-Kompartiment-Modells, die Plasmakonzentrationen von Butorphanol anhand einen Ein-Kompartiment-Modells analysiert werden.

Tabelle 4: Zeitplan für Blutentnahmen zur Bestimmung der Kinetik

Buprenorphin	30 min	60 min	2h	4h	6h	8h	12h
Butorphanol	30 min	60 min	2h	3h	4h	6h	8h

Tabelle 5: Kalibrierungsparameter (Lipidomix GmbH)

	Buprenorphin	Butorphanol
Kalibrierter Bereich [ng/ml]	10,00 - 0,31	100,0 - 0,78
Bestimmungsgrenze [ng/ml]	0,31	0,207
Regressionskoeffizient	0,99149	0,99093

4. Ergebnisse

4.1. Verhalten der Hunde und Akzeptanz

Die Beagles zeigten während des Überwachungszeitraumes ein normales Verhalten und reagierten auf menschlichen Kontakt. Nur während der Stimulation veränderte sich das Verhalten vorübergehend. Die Wasser- und Futteraufnahme, sowie der Kot- und Urinabsatz waren unauffällig. Die Hunde tolerierten den mechanischen und thermischen Test sehr gut und versuchten nicht diese zu zerbeißen. Der mechanische Test verursachte keine Hautveränderungen, wohingegen nach einem Versuchstag beim thermischen Test leichte Schwellungen und Rötungen auftraten. Nach 2-3 Tagen bildeten sich vereinzelt Krusten, die aber innerhalb einer Woche wieder verheilten.

4.2. Einfluss der Dosierung von Buprenorphin auf die thermische Schmerzschwelle

Vor der Injektion von Buprenorphin lagen die Medianwerte der Reiztemperaturen aller drei Dosierungsgruppen nahe den Werten der Gruppe PLZ (siehe Tabelle 6, PLZ: 45,21 °C – 46,54 °C; Bpr 2: 44,80 °C – 47,00; Bpr 4: 44,95 °C – 46,95 °C; Bpr 6: 45,20 °C – 47,40 °C). Mit der Injektion des Analgetikums stiegen die Werte in den drei Dosierungsgruppen innerhalb von 30 min signifikant ($p < 0,05$) an (PLZ: 45,07 °C (44,60; 47,56); Bpr2: 55,00 °C (55,00; 55,00); Bpr 4: 54,15 °C (48,80; 55,00); Bpr 6: 53,50 °C (49,10; 55,00)) und erreichten in Gruppe Bpr 2 den Cut-out bei 55 °C. Die Gruppe Bpr 2 zeigte noch bis zur 300. Minute und Gruppe Bpr 4 bis zur 390. Minute post injectionem mit Unterbrechungen signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) zu den Reizwerten der Placebogruppe (PLZ) (siehe Tabelle 7). Die Gruppe Bpr 6 wies zu unterschiedlichen Messzeitpunkten signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) zur Placebogruppe auf (30., 120., 180., 210., 300. und 390. Minute post injectionem) (Tabelle 7).

Die Reaktionskurven fielen in allen drei Dosierungsgruppen kontinuierlich ab und bewegten sich für die Gruppe Bpr 2 nach 360 Minuten (Bpr 2: 47,00 °C (43,30; 55,00) und für Gruppe Bpr 4 (Bpr 4: 45,35 °C (42,10; 50,40)) und Bpr 6 (Bpr 6: 46,35 (41,00; 55,00)) nach 450 Minuten post injectionem auf dem Niveau der Placebogruppe (siehe Abbildungen 1-4).

Nur vereinzelt zeigten sich signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) zwischen den einzelnen Dosierungsgruppen (siehe Tabelle 7). So lag 300 Minuten post injectionem die Gruppe Bpr 2 mit einer medianen Reaktionstemperatur von 53,55 °C (47,70; 55,00) deutlich über dem Reizwert der Gruppe Bpr 4 (48,10 °C (43,20; 55,00)). Zum Messzeitpunkt 450. Minute hingegen zeigte die Gruppe Bpr 4 ein höheres Reizwertniveau als die Gruppe Bpr 2, was sich auch in der Statistik widerspiegelte. Zur 390. Minute zeigte die Gruppe Bpr 6 mit einer Reiztemperatur von 50,85 °C (49,60; 55,00) einen signifikanten Unterschied ($p < 0,05$) zur Gruppe Bpr 4 mit 48,70 °C (46,00; 50,40).

Tabelle 6: Verlauf der Reiztemperaturen (Median (Min; Max)) in den drei Buprenorphindosierungen (Bpr 2, Bpr 4, Bpr 6) sowie in der Plazebogruppe (PLZ) über den 12-stündigen Überwachungszeitraum

Zeit (min)	Plazebo (PLZ)	Buprenorphin 0,02 mg/kg (Bpr 2)	Buprenorphin 0,04 mg/kg (Bpr 4)	Buprenorphin 0,06 mg/kg (Bpr 6)
-45	46,54 (44,96; 48,25)	46,00 (41,20; 50,80)	46,95 (44,30; 49,90)	46,20 (43,70; 46,90)
-30	45,88 (43,52; 49,48)	47,00 (41,20; 50,90)	44,95 (43,10; 47,90)	45,20 (41,40; 55,00)
-15	45,21 (44,18; 46,14)	44,80 (43,70; 47,10)	45,55 (43,20; 48,20)	47,40 (44,90; 49,30)
0	Injektion	Injektion	Injektion	Injektion
30	45,07 (44,60; 47,56)	55,00 (55,00; 55,00)	54,15 (48,80; 55,00)	53,50 (49,10; 55,00)
60	46,67 (44,50; 47,66)	55,00 (49,40; 55,00)	53,70 (49,50; 55,00)	47,80 (42,30; 55,00)
90	45,53 (43,63; 46,60)	55,00 (48,50; 55,00)	53,70 (47,90; 55,00)	51,45 (44,00; 55,00)
120	45,03 (43,44; 47,98)	55,00 (47,60; 55,00)	55,00 (41,80; 55,00)	55,00 (48,70; 55,00)
150	46,22 (44,88; 48,28)	53,70 (48,20; 55,00)	52,55 (47,30; 55,00)	55,00 (40,70; 55,00)
180	45,16 (42,40; 45,54)	51,10 (40,30; 55,00)	53,10 (43,80; 55,00)	54,20 (49,40; 55,00)
210	44,62 (44,10; 44,88)	53,60 (48,80; 55,00)	54,60 (46,50; 55,00)	55,00 (45,70; 55,00)
240	45,05 (44,12; 46,36)	55,00 (49,20; 55,00)	50,40 (47,50; 55,00)	50,05 (42,50; 55,00)
270	45,72 (43,30; 47,27)	52,55 (43,40; 55,00)	48,65 (46,20; 55,00)	50,40 (42,10; 55,00)
300	45,52 (44,22; 46,35)	53,55 (47,70; 55,00)	48,10 (43,20; 55,00)	54,50 (47,60; 55,00)
330	45,96 (44,82; 46,68)	52,45 (44,70; 55,00)	54,25 (50,70; 55,00)	50,90 (42,50; 55,00)
360	46,41 (44,22; 47,70)	47,00 (43,30; 55,00)	48,70 (46,90; 55,00)	48,20 (44,30; 55,00)
390	45,81 (43,54; 47,38)	47,15 (42,90; 55,00)	48,70 (46,00; 50,40)	50,85 (49,60; 55,00)
420	44,84 (43,24; 45,58)	48,35 (45,00; 50,60)	47,05 (40,00; 54,10)	51,60 (42,40; 55,00)
450	45,67 (45,14; 47,22)	43,65 (40,60; 45,40)	45,35 (42,10; 50,40)	46,35 (41,00; 55,00)
480	45,15 (43,68; 47,02)	46,90 (42,80; 55,00)	47,25 (41,60; 55,00)	47,80 (46,40; 52,80)
510	45,06 (44,68; 46,52)	46,15 (41,20; 55,00)	45,00 (40,30; 52,30)	45,05 (42,70; 50,20)
540	45,56 (44,54; 46,85)	45,15 (42,40; 49,10)	44,35 (41,40; 51,50)	46,30 (42,70; 49,70)
570	44,90 (44,04; 46,86)	43,80 (42,80; 50,00)	44,45 (43,00; 55,00)	44,35 (42,40; 47,20)
600	45,42 (44,32; 47,16)	47,00 (42,00; 49,30)	45,55 (42,90; 47,30)	45,55 (42,80; 55,00)
630	44,73 (43,76; 45,24)	43,35 (40,20; 46,30)	44,35 (41,40; 53,30)	44,80 (43,80; 49,50)
660	44,55 (43,04; 46,00)	44,60 (42,30; 45,40)	44,15 (41,60; 45,90)	44,20 (43,20; 47,70)
690	44,77 (43,70; 46,52)	43,70 (42,90; 49,70)	44,85 (43,70; 49,80)	44,15 (42,00; 45,70)
720	44,78 (43,42; 45,44)	44,05 (41,70; 44,90)	43,65 (41,80; 45,90)	43,90 (39,00; 48,20)

Tabelle 7: Signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) der Reiztemperaturen zwischen den Buprenorphindosierungsgruppen (Bpr 2, Bpr 4, Bpr 6) und der Placebogruppe

Zeit (min)	-45	-30	-15	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360	390	420	450	480	510	540	570	600	630	660	690	720	
PLZ zu Bpr 2	-	-	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PLZ zu Bpr 4	-	-	+	+	+	+	-	+	-	+	+	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PLZ zu Bpr 6	-	-	+	+	-	-	+	-	+	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bpr 2 zu Bpr 4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bpr 2 zu Bpr 6	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bpr 4 zu Bpr 6	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Abbildung 1: Verlauf der Reiztemperaturen (Median) des thermischen Schmerztests bei den Buprenorphindosierungsgruppen Bpr 2 (0,02mg/kg), Bpr 4 (0,04mg/kg) und Bpr 6 (0,06mg/kg) und der Plazebogruppe über einen 765-minütigen Überwachungszeitraum

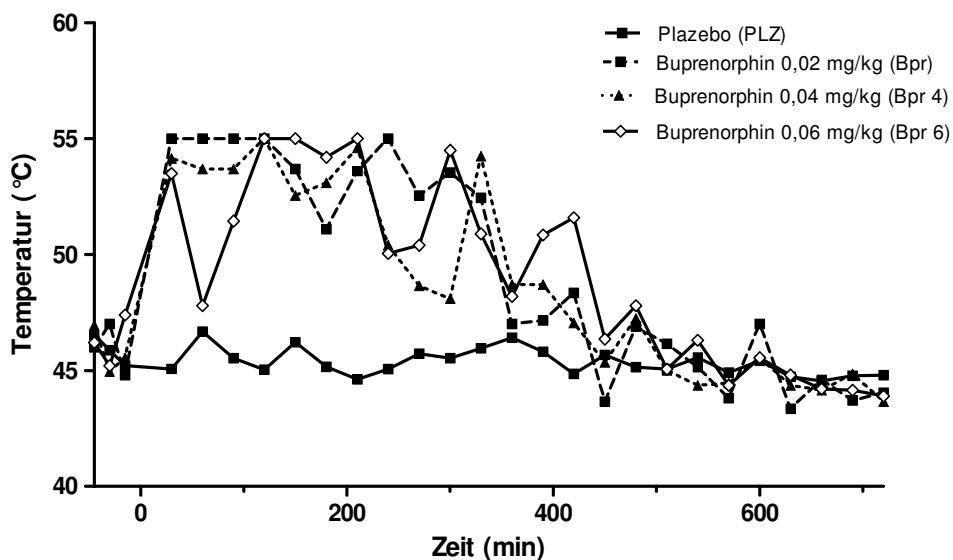


Abbildung 2: Verlauf der Reiztemperaturen (Median (Min; Max)) in der Buprenorphingruppe Bpr 2 (0,02mg/kg) und der Plazebogruppe (PLZ) über einen 765-minütigen Überwachungszeitraum

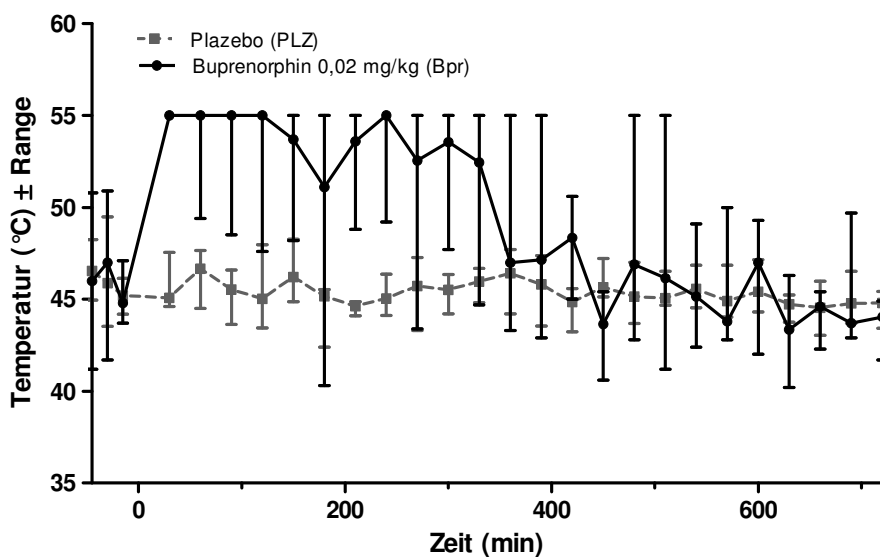


Abbildung 3: Verlauf der Reiztemperaturen (Median (Min; Max)) in der Buprenorphingruppe Bpr 4 (0,04mg/kg) und der Plazebogruppe (PLZ) über einen 765-minütigen Überwachungszeitraum

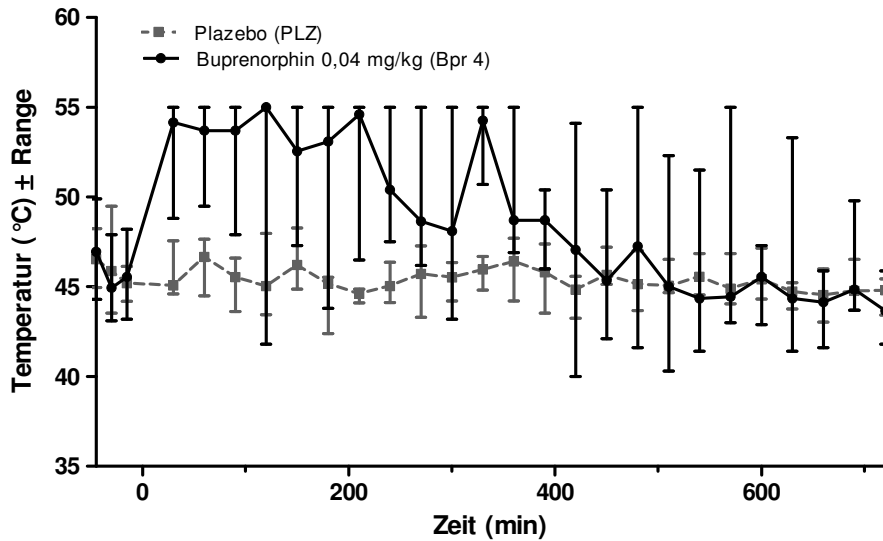
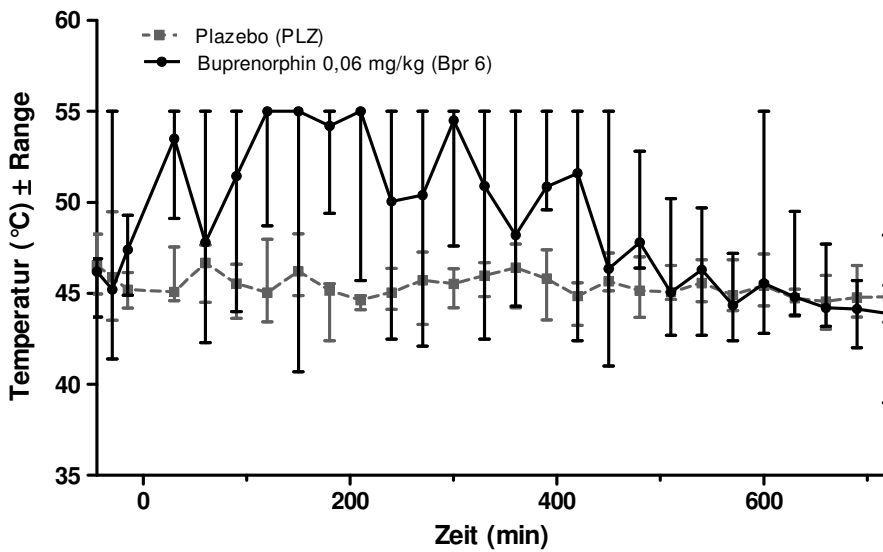


Abbildung 4: Verlauf der Reiztemperaturen (Median (Min; Max)) in der Buprenorphingruppe Bpr 6 (0,06mg/kg) und der Plazebogruppe (PLZ) über einen 765-minütigen Überwachungszeitraum



4.3. Einfluss der Dosierung von Buprenorphin auf die Hauttemperatur (ST)

Die medianen Hauttemperaturen lagen, über die gesamte Versuchszeit betrachtet, in allen drei Dosierungsgruppen, sowie in der Placebogruppe auf einem Niveau (siehe Tabelle 8 und Abbildung 5-8) (PLZ: 34,77 °C – 36,31; Bpr 2: 34,70 °C – 36,05 °C; Bpr 4: 34,40 °C – 36,05 °C; Bpr 6: 34,80 °C – 36,15 °C). Dennoch unterschieden sich die medianen Hauttemperaturen zweier Buprenorphindosierungsgruppen zu einzelnen Messzeitpunkten von der Placebogruppe signifikant (siehe Tabelle 9). So unterschied sich Gruppe Bpr 2 von den Werten der Placebogruppe zum Messzeitpunkt 420. und 450. Minute signifikant ($p < 0,05$). Die Gruppe Bpr 6 wies in Bezug auf die Hauttemperatur zum Messzeitpunkt 510., 540., 600. und 660. Minute signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) zu den medianen Hauttemperaturen der Placebogruppe auf.

Zwischen den einzelnen Buprenorphin-Dosierungsgruppen gab es während des Versuchs ebenfalls zeitweise signifikante Differenzen ($p < 0,05$). Gruppe Bpr 2 unterschied sich zum Messzeitpunkt -15 Minuten signifikant ($p < 0,05$) von Gruppe Bpr 6 (Bpr 2: 35,20 °C (34,80; 36,0); Bpr 6: 36,10 °C (35,10; 37,00)). Nach 420 Minuten lag erneut eine signifikante Differenz ($p < 0,05$) zwischen Bpr 2 und Bpr 6 vor (Bpr 2: 35,25 °C (35,00; 36,10); Bpr 6: 35,85 °C (35,30; 36,40)). Die Gruppe Bpr 4 und Bpr 6 unterschieden sich zu den Messzeitpunkten -30 Minuten und 390 Minuten signifikant ($p < 0,05$).

Tabelle 8: Verlauf der Hauttemperaturen (Median (Min; Max)) in den drei Buprenorphindosierungsgruppen (Bpr 2, Bpr 4, Bpr 4) sowie in der Plazebogruppe (PLZ) über den 12-stündigen Überwachungszeitraum

Zeit (min)	Plazebo (PLZ)	Buprenorphin 0,02 mg/kg (Bpr 2)	Buprenorphin 0,04 mg/kg (Bpr 4)	Buprenorphin 0,06 mg/kg (Bpr 6)
-45	34,77 (33,92; 36,00)	34,70 (33,50; 35,30)	34,40 (32,80; 35,20)	34,80 (33,40; 36,00)
-30	35,58 (35,08; 36,42)	35,60 (33,70; 36,00)	35,25 (33,40; 35,80)	35,60 (35,00; 36,50)
-15	35,85 (35,33; 36,14)	35,20 (34,80; 36,00)	35,35 (34,80; 35,80)	36,10 (35,10; 37,00)
0	Injektion	Injektion	Injektion	Injektion
30	35,93 (35,50; 36,26)	36,05 (35,70; 36,40)	36,05 (35,40; 36,40)	36,15 (35,40; 36,70)
60	35,97 (35,72; 36,22)	36,05 (35,70; 36,40)	36,05 (35,40; 36,50)	36,10 (35,50; 36,50)
90	35,95 (35,70; 36,32)	36,00 (35,50; 36,50)	35,95 (35,10; 36,20)	36,00 (35,50; 36,60)
120	35,96 (35,80; 36,18)	36,00 (35,40; 36,70)	35,90 (35,40; 36,30)	36,00 (35,30; 36,20)
150	36,05 (35,50; 36,12)	35,60 (35,40; 36,30)	35,70 (35,40; 35,90)	35,85 (35,40; 36,40)
180	35,83 (35,60; 36,06)	35,70 (35,30; 36,30)	35,60 (34,60; 36,30)	35,60 (34,70; 36,40)
210	35,97 (35,65; 36,14)	35,55 (35,20; 36,20)	35,65 (35,20; 36,40)	35,75 (36,40; 36,10)
240	36,09 (35,44; 36,54)	35,75 (35,10; 36,80)	35,65 (35,50; 36,10)	35,60 (34,70; 36,40)
270	35,98 (35,24; 36,52)	35,45 (34,90; 36,50)	35,80 (35,40; 36,40)	35,55 (35,10; 36,30)
300	35,91 (35,62; 36,62)	35,60 (35,10; 36,20)	35,80 (35,20; 36,40)	35,50 (34,40; 36,40)
330	36,12 (35,74; 36,32)	35,75 (35,30; 36,10)	35,80 (35,40; 36,30)	35,80 (34,30; 36,20)
360	36,06 (35,62; 36,36)	35,55 (35,00; 36,10)	35,55 (35,00; 36,40)	35,85 (35,10; 36,40)
390	36,10 (35,57; 36,26)	35,55 (35,10; 36,20)	35,45 (35,30; 36,20)	35,70 (35,40; 36,40)
420	36,28 (35,84; 36,42)	35,25 (35,00; 36,10)	35,70 (35,10; 36,40)	35,85 (35,30; 36,40)
450	36,20 (35,76; 36,43)	35,45 (34,90; 35,60)	35,85 (34,70; 36,50)	35,85 (34,70; 36,40)
480	35,92 (35,64; 36,37)	35,65 (34,80; 36,10)	35,50 (34,80; 36,60)	36,00 (35,30; 36,50)
510	36,25 (35,78; 36,40)	35,40 (34,40; 36,20)	35,60 (34,50; 36,60)	35,85 (35,10; 36,00)
540	36,31 (35,62; 36,70)	35,65 (34,90; 36,20)	35,65 (34,30; 36,40)	35,50 (34,80; 36,20)
570	36,00 (35,94; 36,47)	35,75 (34,30; 36,60)	35,70 (35,20; 36,80)	35,95 (34,80; 36,40)
600	36,11 (35,70; 36,48)	35,90 (35,30; 36,60)	35,95 (35,50; 36,70)	35,60 (35,00; 36,30)
630	36,23 (35,74; 36,70)	35,70 (35,30; 36,40)	35,85 (35,50; 36,70)	35,75 (34,70; 36,40)
660	36,02 (35,78; 36,53)	36,00 (35,30; 36,50)	35,75 (35,40; 36,60)	35,65 (34,80; 36,20)
690	35,94 (35,66; 36,60)	35,85 (35,30; 36,50)	35,85 (35,40; 36,80)	35,75 (35,00; 36,80)
720	36,04 (35,86; 36,42)	35,95 (34,90; 36,60)	35,70 (35,30; 35,90)	35,75 (35,10; 36,70)

Tabelle 9: Signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) der Hauttemperatur zwischen den Buprenorphindosierungsgruppen (Bpr 2, Bpr 4, Bpr 6) und der Placebogruppe ($p < 0,05$)

Zeit (min)	-45	-30	-15	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360	390	420	450	480	510	540	570	600	630	660	690	720
PLZ zu Bpr 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PLZ zu Bpr 4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PLZ zu Bpr 6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	-	-	-	-
Bpr 2 zu Bpr 4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bpr 2 zu Bpr 6	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bpr 4 zu Bpr 6	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Abbildung 5: Verlauf der Hauttemperatur (Median) des thermischen Schmerztests bei den Buprenorphindosierungsgruppen Bpr 2 (0,02 mg/kg), Bpr 4 (0,04 mg/kg), Bpr 6 (0,06 mg/kg) und der Plazebogruppe (PLZ) über einen 765-minütigen Überwachungszeitraum

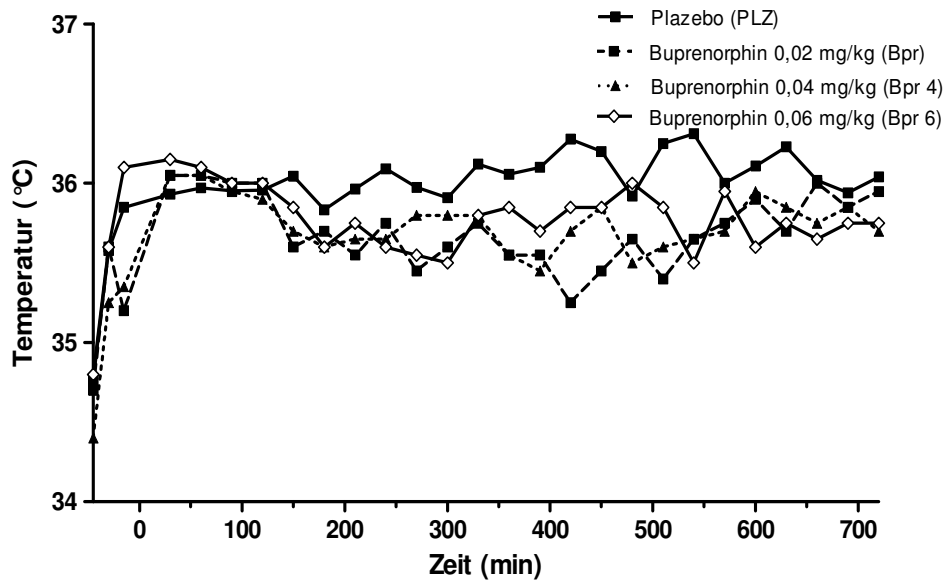


Abbildung 6: Verlauf der Hauttemperatur (Median (Min; Max)) in der Buprenorphingruppe Bpr 2 (0,02 mg/kg) und der Plazebogruppe (PLZ) über einen 765-minütigen Überwachungszeitraum

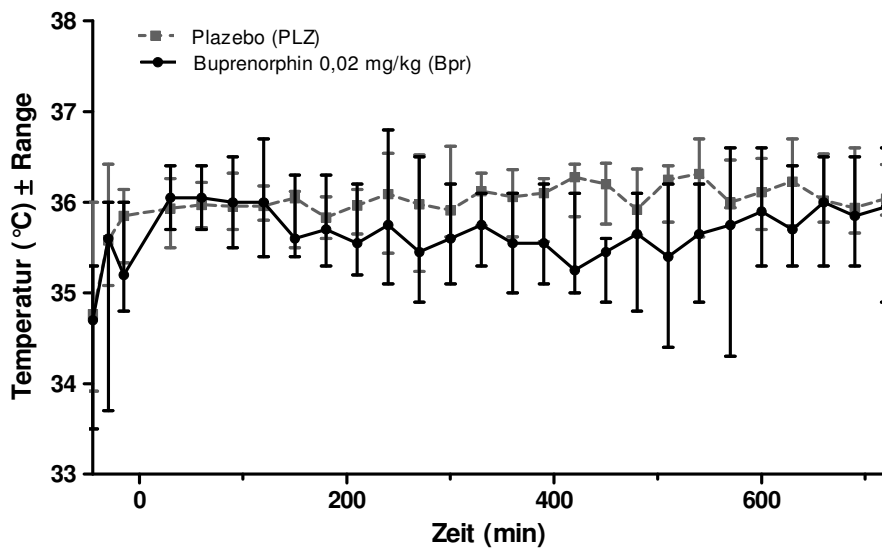


Abbildung 7: Verlauf der Hauttemperatur (Median (Min; Max)) in der Buprenorphingruppe Bpr 4 (0,04 mg/kg) und der Plazebogruppe (PLZ) über einen 765-minütigen Überwachungszeitraum

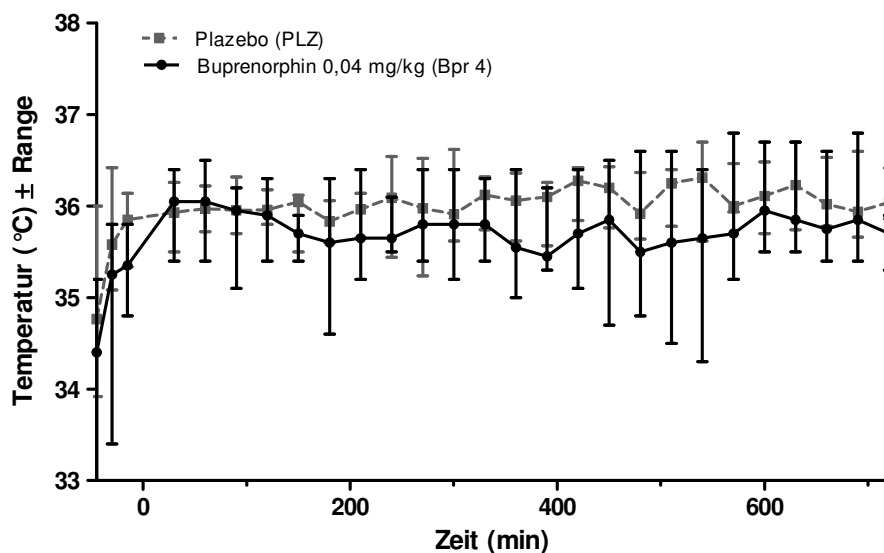
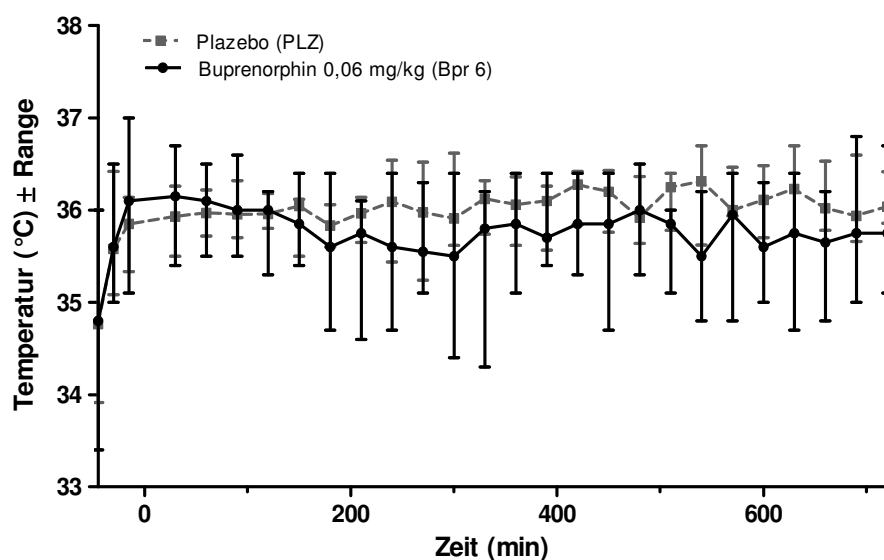


Abbildung 8: Verlauf der Hauttemperatur (Median (Min; Max)) in der Buprenorphingruppe Bpr 6 (0,06 mg/kg) und der Plazebogruppe (PLZ) über einen 765-minütigen Überwachungszeitraum



4.4. Einfluss der Dosierung von Buprenorphin auf die Differenz zwischen Reiztemperatur und Hauttemperatur (Delta T)

Vor der Medikation gab es keine signifikanten Unterschiede der Medianwerte zwischen der Plazebogruppe (PLZ) und den Buprenorphin-Dosierungsgruppen. Auch die einzelnen Dosierungsgruppen unterschieden sich nicht signifikant voneinander (siehe Tabelle 11).

Nach der Injektion von Buprenorphin stiegen die Medianwerte von Delta T innerhalb von 30 Minuten an (PLZ: 9,33 °C (8,62; 11,48); Bpr 2: 18,95 °C (18,60; 19,30); Bpr 4: 17,95 °C (12,70; 19,60); Bpr 6: 17,00 °C (12,80; 19,60) (siehe Tabelle 10 und Abbildung 9). Es zeigten sich in allen drei Dosierungsgruppen signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) zur Plazebogruppe (PLZ), die in Gruppe Bpr 2 bis zur 300. Minute und in Gruppe Bpr 4 zur 390. Minute post injectionem mit Unterbrechungen anhielten. Die Gruppe Bpr 6 zeigte zu mehreren Zeitpunkten signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) zu den Medianwerten der Plazebogruppe (30., 120., 180., 210., 300., 390. und 480. Minute). Im Anschluss gab es keine weiteren signifikanten Unterschiede zwischen den Dosierungsgruppen und der Plazebogruppe mehr.

Die Kurven der medianen Delta T Werte fielen in allen drei Dosierungsgruppen kontinuierlich ab und befanden sich für die Gruppe Bpr 2 und Bpr 4 450 Minuten post injectionem auf dem Niveau der Plazebogruppe. In der Gruppe Bpr 6 war dies nach 510 Minuten der Fall (siehe Abbildungen 9-12).

Zwischen den einzelnen Dosierungsgruppen gab es zu verschiedenen Zeitpunkten signifikante Unterschiede ($p < 0,05$). So wich die Gruppe Bpr 6 zum Messzeitpunkt 60. Minute von der Gruppe Bpr 4 und zur 90. Minute zur Gruppe Bpr 2 signifikant ($p < 0,05$) ab und lag mit 11,40 °C (6,80; 19,10) (60. Minute) und 15,55 °C (7,40; 19,50) (90. Minute) deutlich unter dem Niveau der anderen Dosierungsgruppen. Nach 390 Minuten post injectionem zeigte die Gruppe Bpr 6 ein deutlich höheres Delta T als die anderen Gruppen und unterschied sich signifikant ($p < 0,05$) von Gruppe Bpr 4. Weitere Unterschiede zwischen den einzelnen Dosierungsgruppen gab es nicht.

Tabelle 10: Verlauf von Delta T (Median (Min; Max)) in den drei Buprenorphin-Dosierungsgruppen (Bpr 2, Bpr 4, Bpr 6) sowie in der Plazebogruppe (PLZ) über einen 12-stündigen Überwachungszeitraum

Zeit (min)	Plazebo (PLZ)	Buprenorphin 0,02 mg/kg (Bpr 2)	Buprenorphin 0,04 mg/kg (Bpr 4)	Buprenorphin 0,06 mg/kg (Bpr 6)
-45	11,53 (10,38; 13,40)	11,40 (7,40; 15,70)	12,75 (10,30; 15,40)	11,15 (8,60; 13,20)
-30	10,25 (8,08; 13,68)	11,50 (8,00; 15,20)	9,50 (7,70; 14,50)	9,85 (5,90; 18,50)
-15	9,39 (8,28; 9,94)	9,55 (7,90; 12,10)	10,15 (7,90; 13,40)	11,25 (9,00; 12,90)
0	Injektion	Injektion	Injektion	Injektion
30	9,33 (8,62; 11,48)	18,95 (18,60; 19,30)	17,95 (12,70; 19,60)	17,00 (12,80; 19,60)
60	10,91 (8,52; 11,70)	18,60 (13,70; 19,00)	17,55 (13,00; 19,60)	11,40 (6,80; 19,10)
90	9,69 (7,67; 10,28)	19,00 (12,00; 19,50)	17,60 (11,70; 19,90)	15,55 (7,40; 19,50)
120	8,94 (7,54; 12,18)	18,70 (10,90; 19,20)	19,05 (5,50; 19,60)	18,80 (12,80; 19,70)
150	10,25 (9,36; 12,20)	17,5 (12,70; 19,60)	16,95 (11,90; 19,20)	18,80 (4,90; 19,60)
180	9,27 (6,72; 9,48)	15,1 (4,20; 19,70)	16,85 (9,20; 19,60)	18,75 (13,70; 20,30)
210	8,68 (8,37; 8,94)	17,90 (13,10; 19,60)	19,15 (10,90; 19,50)	18,90 (9,90; 20,40)
240	9,28 (7,58; 10,10)	19,00 (14,10; 19,70)	14,60 (11,40; 19,40)	14,10 (7,80; 19,50)
270	9,90 (8,06; 11,42)	16,70 (8,00; 19,30)	13,05 (10,40; 19,20)	14,20 (6,70; 19,90)
300	9,13 (8,22; 10,55)	17,70 (12,00; 19,90)	12,45 (6,80; 19,70)	18,70 (11,60; 20,60)
330	9,97 (9,07; 10,60)	16,40 (8,80; 19,70)	18,50 (14,40; 19,30)	16,20 (6,30; 19,20)
360	10,32 (8,60; 12,04)	11,70 (7,40; 19,40)	13,30 (11,20; 19,10)	12,25 (8,40; 19,30)
390	9,59 (7,52; 11,44)	11,65 (7,80; 18,80)	12,95 (9,90; 15,10)	15,25 (13,80; 19,40)
420	8,52 (7,00; 9,46)	12,70 (9,70; 15,60)	11,55 (3,70; 19,00)	15,75 (6,30; 19,30)
450	9,73 (8,80; 10,78)	8,10 (5,20; 9,80)	9,50 (5,60; 15,20)	10,80 (5,80; 19,30)
480	9,23 (8,04; 10,65)	11,00 (7,20; 19,20)	11,15 (6,20; 19,70)	11,80 (10,20; 17,50)
510	8,96 (8,34; 10,46)	10,90 (5,00; 19,20)	9,60 (3,70; 17,8)	9,30 (6,70; 15,10)
540	9,31 (8,66; 10,63)	9,80 (6,20; 13,50)	8,65 (5,00; 17,20)	10,70 (7,50; 13,50)
570	8,66 (8,06; 10,90)	8,75 (7,20; 13,40)	8,70 (7,70; 19,10)	8,40 (6,90; 12,40)
600	9,24 (8,44; 10,84)	10,80 (6,10; 14,00)	9,55 (7,00; 11,10)	10,00 (7,70; 19,50)
630	8,40 (7,7; 9,24)	7,65 (4,00; 11,00)	8,55 (4,70; 17,60)	9,25 (8,10; 13,70)
660	8,34 (7,08; 10,22)	8,70 (5,9; 9,90)	7,90 (6,20; 10,40)	8,95 (7,80; 11,50)
690	8,66 (7,38; 9,84)	8,05 (6,70; 14,40)	8,75 (7,50; 14,40)	8,55 (6,20; 10,00)
720	8,53 (7,56; 9,58)	8,05 (5,70; 9,20)	8,05 (5,90; 10,20)	7,95 (3,60; 11,50)

Tabelle 11: Signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) von Delta T zwischen den Buprenorphindosierungsgruppen (Bpr 2, Bpr 4, Bpr 6) und der Placebogruppe

Zeit (min)	-45	-30	-15	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360	390	420	450	480	510	540	570	600	630	660	690	720
PLZ zu Bpr 2	-	-	+	+	+	+	+	-	-	+	+	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PLZ zu Bpr 4	-	-	-	+	+	+	-	+	-	+	+	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PLZ zu Bpr 6	-	-	-	+	-	-	+	-	+	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Bpr 2 zu Bpr 4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bpr 2 zu Bpr 6	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bpr 4 zu Bpr 6	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Abbildung 9: Verlauf von Delta T (Median) des thermischen Schmezttests bei den Buprenorphindosierungsgruppen Bpr 2 (0,02 mg/kg), Bpr 4 (0,04 mg /kg), Bpr 6 (0,06mg/kg) und der Plazebogruppe (PLZ) über einen 765-minütigen Überwachungszeitraum

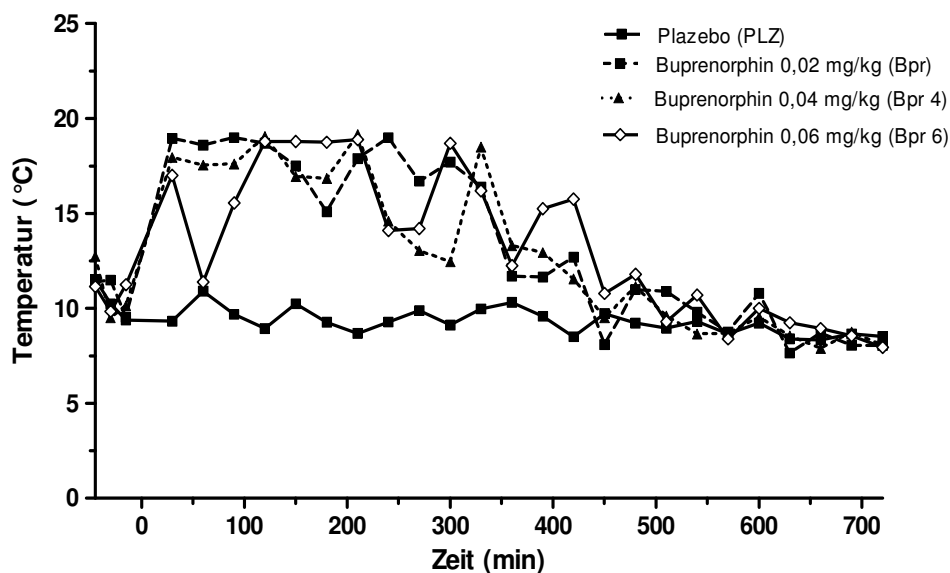


Abbildung 10: Verlauf von Delta T (Median (Min; Max)) in der Buprenorphingruppe Bpr 2 (0,02 mg/kg) und der Plazebogruppe (PLZ) über einen 765-minütigen Überwachungszeitraum

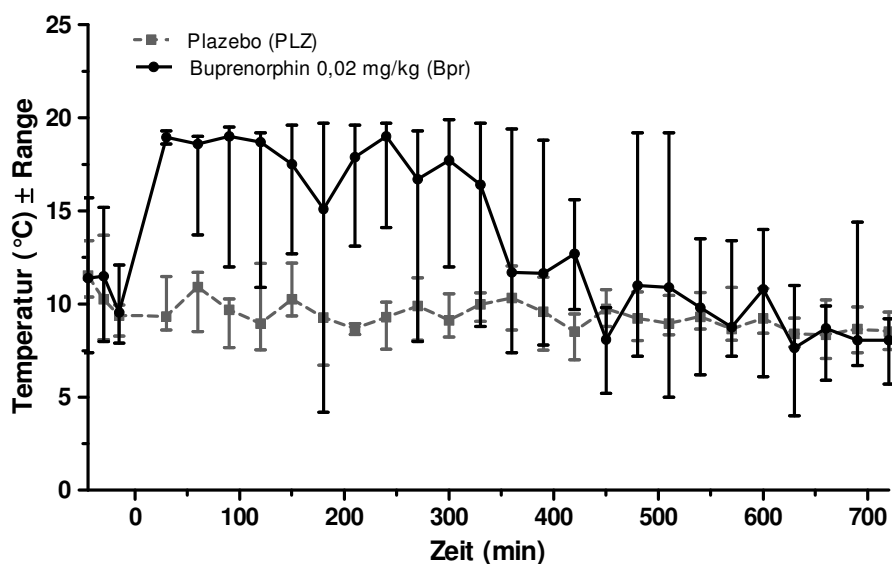


Abbildung 11: Verlauf von Delta T (Median (Min; Max)) in der Buprenorphingruppe Bpr 4 (0,04 mg/kg) und der Plazebogruppe (PLZ) über einen 765-minütigen Überwachungszeitraum

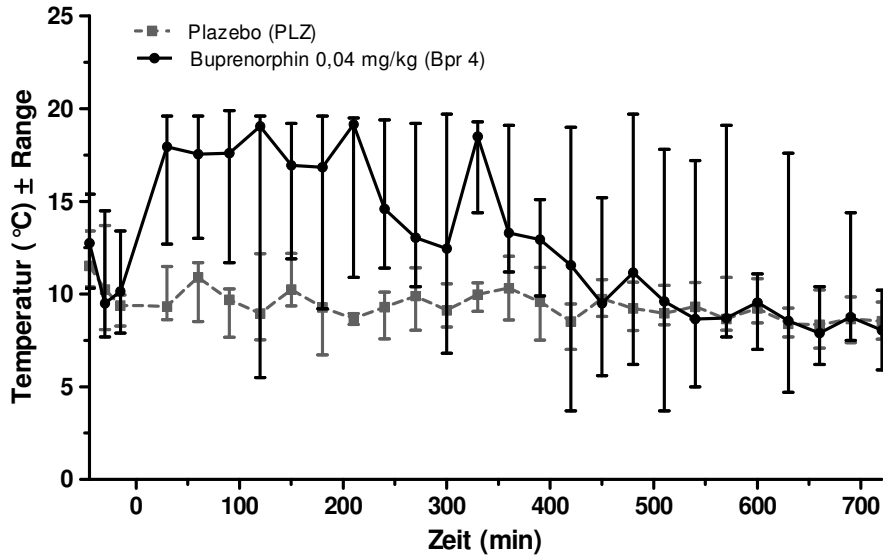
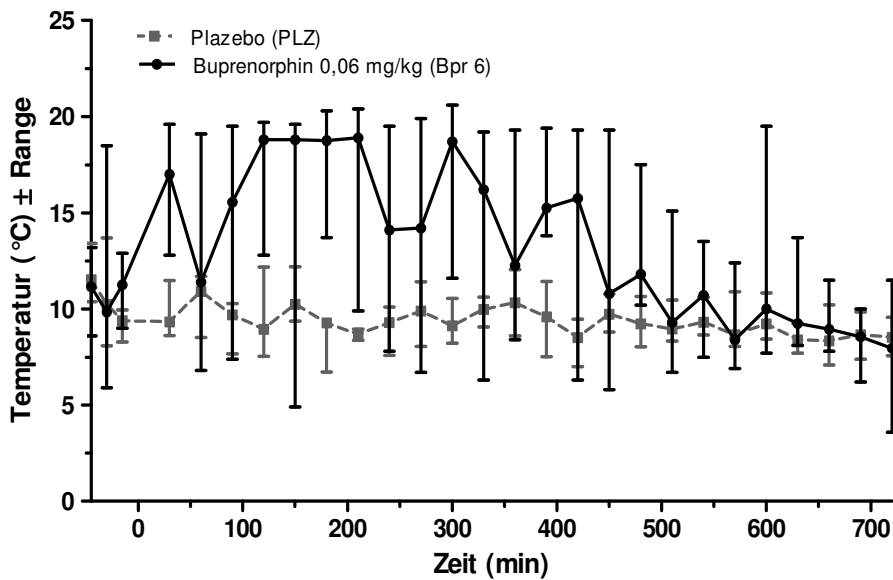


Abbildung 12: Verlauf von Delta T (Median (Min; Max)) in der Buprenorphingruppe Bpr 6 (0,06 mg/kg) und der Plazebogruppe (PLZ) über einen 765-minütigen Überwachungszeitraum (vertikale Linien: Min- und Max-Werte)



4.5. Einfluss der Dosierung von Buprenorphin auf die Höhe der Schmerzschwelle beim mechanischen Test (Druck)

Die Schmerzschwelle ist der ausgeübte Druck (Einheit: Newton), bei dem der Hund eine nozifensive Reaktion zeigt.

Vor der Injektion von Buprenorphin zeigten sich weder signifikante Unterschiede zu den Medianwerten der Plazebogruppe, noch zwischen den einzelnen Gruppen (siehe Tabelle 13). Nach der Injektion von Buprenorphin stieg die Schmerzschwelle in allen drei Dosierungsgruppen an und erreichte ihre Maximalwerte innerhalb von 30 Minuten nach der Injektion (PLZ: 10,25 N (7,38; 14,45); Bpr 2 : 20,00 N (14,60; 20,00); Bpr 4: 20,00 N (15,70; 20,00); Bpr 6: 20,00 N (20,00; 20,00), siehe Tabelle 12). Die Gruppe Bpr 2 und Bpr 4 bewegten sich bis zur 120. Minute post injectionem auf dieser Schmerzschwelle und zeigten bis zur 120. Minute, die Gruppe Bpr 4 sogar bis zur 180. Minute, signifikante Differenzen ($p < 0,05$) zur Plazebogruppe (PLZ). Erst dann fielen die Reizschwellenkurven wieder kontinuierlich auf das Niveau der Plazebogruppe ab. Die Gruppe Bpr 6 wies bis zur 240. Minute ein medianes Schwellenniveau von 20,00 N auf und zeigte bis zur 300. Minute post injectionem signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) zu den Messwerten der Plazebogruppe (siehe Tabelle 13 und Abbildung 13-16).

Zwischen den einzelnen Dosierungsgruppen bestand zu keinem Zeitpunkt eine Abweichung mit einer statistischen Signifikanz (siehe Tabelle 13).

Tabelle 12: Verlauf der Reaktionsdrücke (Median (Min; Max)) in den Buprenorphindosierungsgruppen (Bpr 2, Bpr 4, Bpr 6) sowie in der Plazebogruppe (PLZ) über einen 12-stündigen Überwachungszeitraum

Zeit (min)	Plazebo (PLZ)	Buprenorphin 0,02 mg/kg (Bpr 2)	Buprenorphin 0,04 mg/kg (Bpr 4)	Buprenorphin 0,06 mg/kg (Bpr 6)
-45	8,84 (7,2; 9,7)	6,67 (4,7; 14,9)	8,55 (2,8; 12,5)	7,70 (4,15; 9,9)
-30	7,98 (6,92; 10,6)	10,40 (5,6; 12,6)	8,15 (6,2; 12,3)	7,40 (5,9; 11,2)
-15	8,88 (6,73; 10,7)	9,66 (4,6; 13,6)	6,35 (3,4; 11,4)	7,40 (5,4; 20,0)
0	Injektion	Injektion	Injektion	Injektion
30	10,25 (7,38; 14,45)	20,00 (14,6; 20,0)	20,00 (15,7; 20,0)	20,00 (20,0; 20,0)
60	10,00 (8,41; 10,61)	20,00 (18,9; 20,0)	20,00 (16,9; 20,0)	20,00 (16,1; 20,0)
90	9,19 (6,56; 11,6)	20,00 (16,7; 20,0)	20,00 (20,0; 20,0)	20,00 (8,75; 20,0)
120	8,55 (7,18; 11,62)	20,00 (14,1; 20,0)	20,00 (10,0; 20,0)	20,00 (10,6; 20,0)
150	9,67 (9,15; 10,64)	19,50 (9,1; 20,0)	18,45 (10,5; 20,0)	20,00 (13,3; 20,0)
180	8,69 (6,68; 11,66)	15,30 (7,3; 20,0)	19,50 (12,7; 20,0)	17,35 (9,9; 20,0)
210	9,17 (8,06; 11,9)	20,00 (13,3; 20,0)	20,00 (7,2; 20,0)	20,00 (11,7; 20,0)
240	9,82 (7,60; 11,24)	16,10 (7,2; 20,0)	20,00 (5,7; 20,0)	20,00 (8,0; 20,0)
270	9,17 (6,12; 11,88)	16,45 (11,4; 20,0)	12,55 (5,0; 20,0)	16,00 (11,2; 20,0)
300	8,91 (8,00; 9,76)	14,18 (5,5; 19,8)	15,85 (5,0; 20,0)	18,30 (11,8; 20,0)
330	9,43 (8,26; 10,98)	13,85 (8,6; 18,7)	14,55 (6,9; 20,0)	19,10 (6,6; 20,0)
360	8,93 (7,54; 10,36)	9,80 (5,8; 20,0)	10,18 (5,4; 20,0)	10,70 (7,8; 20,0)
390	8,52 (7,07; 16,86)	10,00 (5,4; 13,1)	8,70 (5,8; 17,0)	14,05 (4,2; 20,0)
420	9,20 (7,69; 10,98)	12,10 (4,8; 20,0)	11,13 (6,4; 18,0)	17,55 (8,0; 20,0)
450	10,60 (8,86; 12,12)	12,30 (9,1; 13,0)	13,45 (8,3; 20,0)	10,83 (6,0; 20,0)
480	8,87 (8,46; 12,16)	13,00 (9,1; 20,0)	10,05 (7,9; 14,5)	12,35 (6,7; 20,0)
510	8,61 (7,43; 12,06)	11,3 (9,8; 14,3)	12,90 (7,0; 20,0)	12,15 (6,6; 20,0)
540	8,95 (7,62; 10,53)	7,63 (5,4; 20,0)	9,71 (7,9; 15,6)	10,40 (6,7; 15,1)
570	8,11 (5,75; 12,04)	16,20 (9,0; 18,4)	9,65 (6,7; 20,0)	12,10 (9,5; 19,7)
600	8,89 (6,55; 12,58)	10,70 (7,9; 13,4)	10,77 (7,2; 17)	8,85 (5,6; 19,9)
630	7,72 (6,78; 9,95)	9,80 (5,2; 13,9)	10,15 (6,62; 13,3)	8,20 (6,2; 12)
660	7,25 (7,08; 10,08)	9,20 (7,8; 11,0)	7,35 (6,3; 9,7)	8,10 (6,5; 13,8)
690	7,93 (7,00; 8,74)	8,65 (7,1; 10,1)	7,50 (2,7; 10,2)	7,60 (5,3; 9)
720	7,51 (6,42; 8,06)	7,65 (5,3; 8,9)	8,20 (6,5; 9,2)	7,50 (7,1; 11,3)

Tabelle 13: Signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) der Reizdrücke zwischen den Buprenorphindosierungsgruppen (Bpr 2, Bpr 4, Bpr 6) und der Placebogruppe

Zeit (min)	-45	-30	-15	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360	390	420	450	480	510	540	570	600	630	660	690	720
PLZ zu Bpr2	-	-	+	+	+	+	+	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	+	-	-
PLZ zu Bpr 4	-	-	-	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PLZ zu Bpr 6	-	-	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bpr 2 zu Bpr 4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bpr 2 zu Bpr 6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bpr 4 zu Bpr 6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Abbildung 13: Verlauf der Reizdrücke (Median) des mechanischen Schmerztests bei den Buprenorphindosierungsgruppen Bpr 2 (0,02mg/kg), Bpr 4 (0,04mg/kg), Bpr 6 (0,06mg/kg) und der Plazebogruppe (PLZ) über einen 765-minütigen Überwachszeitraum

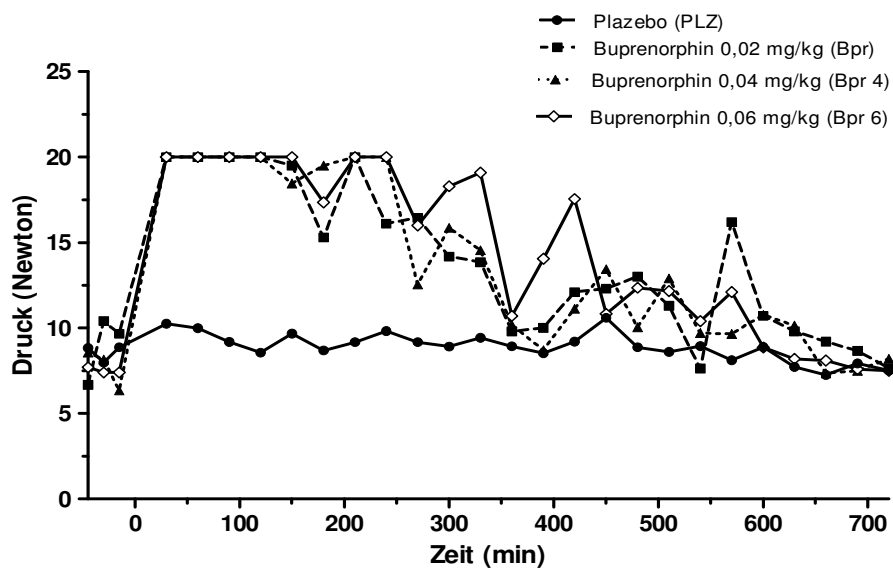


Abbildung 14: Verlauf der Reizdrücke (Median (Min; Max)) in der Buprenorphingruppe Bpr 2 (0,02 mg/kg) und der Plazebogruppe (PLZ) über ein 765-minütigen Überwachszeitraum

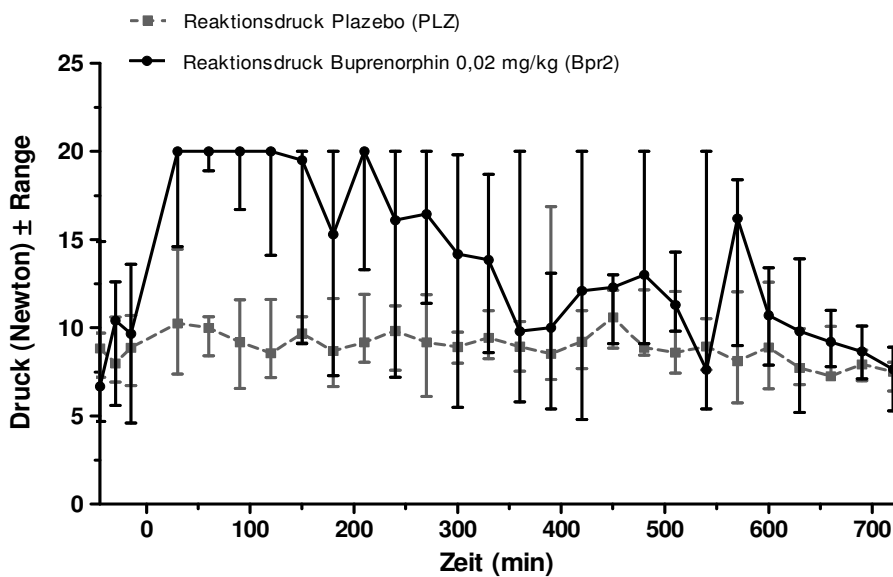


Abbildung 15: Verlauf des Reizdrucks (Median (Min; Max)) in der Buprenorphingruppe Bpr 4 (0,04 mg/kg) und der Plazebogruppe (PLZ) über einen 765-minütigen Überwachungszeitraum

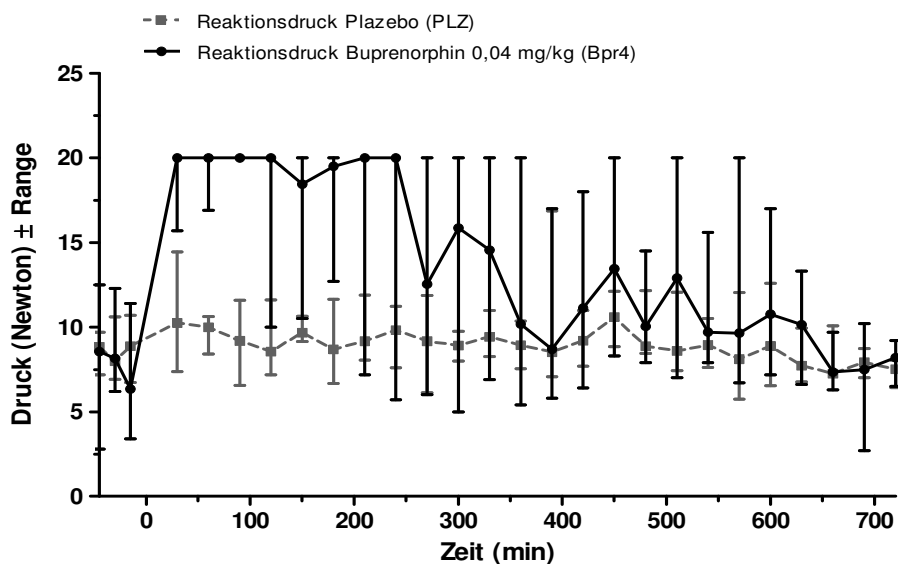
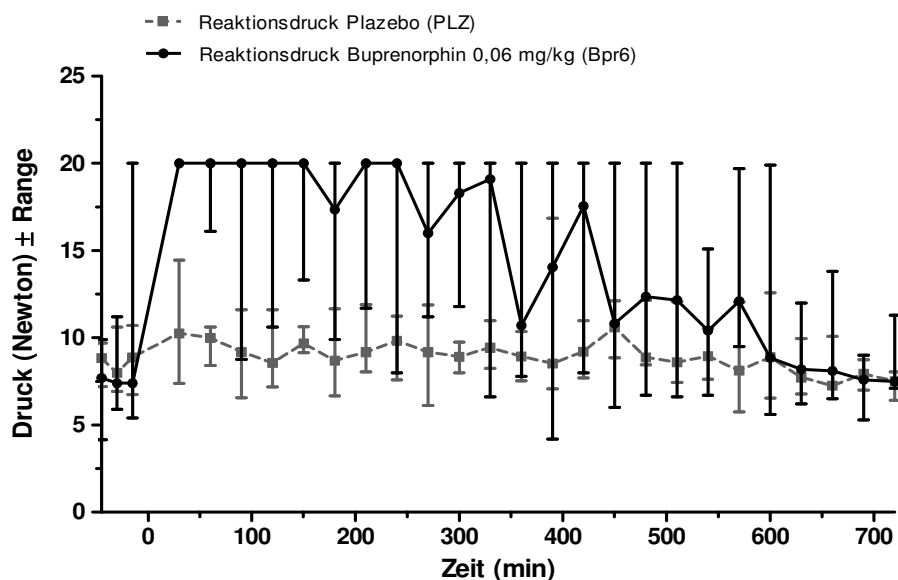


Abbildung 16: Verlauf des Reizdrucks (Median (Min; Max)) in der Buprenorphingruppe Bpr 6 (0,06 mg/kg) und der Plazebogruppe (PLZ) über einen 765-minütigen Überwachungszeitraum (vertikale Linien: Min- und Max-Werte)



4.6. Einfluss der Dosierung von Buprenorphin auf den Sedationsgrad

Vor der Injektion zu den Messzeitpunkten -45 min, -30 min und -15 min lag der Median des Sedationsgrades bei allen Buprenorphin- Dosierungsgruppen bei 0,00 (0,00; 0,00) (siehe Tabelle 14 und Abbildung 17). Innerhalb von 30 Minuten post injectionem stieg der mediane Sedationsgrad in allen drei Buprenorphingruppen auf 3,00 (3,00; 3,00) an. In den Gruppen Bpr 4 (0,04 mg/kg Buprenorphin) und Bpr 6 (0,06 mg/kg Buprenorphin) blieb der mediane Sedationsgrad bis zur 270. Minute auf unverändertem Niveau, während er bereits ab der 150. Minute in Gruppe Bpr 2 (0,02 mg/kg) kontinuierlich abnahm, so dass nach 540 Minuten in Gruppe Bpr 2 (540. Minute: 0,00 (0,00; 0,00)) und Bpr 4 (540. Minute: 0,00 (0,00; 2,00)) bzw. nach 570 Minuten in der Gruppe Bpr 6 (570. Minute: 0,00 (0,00; 1,00)) wieder ein medianer Sedationsgrad von 0 erreicht war.

Während sich die Gruppe Bpr 2 und Bpr 4 nicht unterschieden, unterschied sich Gruppe Bpr 6 zu einigen Zeitpunkten signifikant ($p < 0,05$) durch höhere mediane Sedationsgrade von der Gruppe Bpr 2 (420., 450., 480., und 540. Minute) und zu einem Messzeitpunkt (480. Minute) auch von Gruppe Bpr 4 (siehe Tabelle 15).

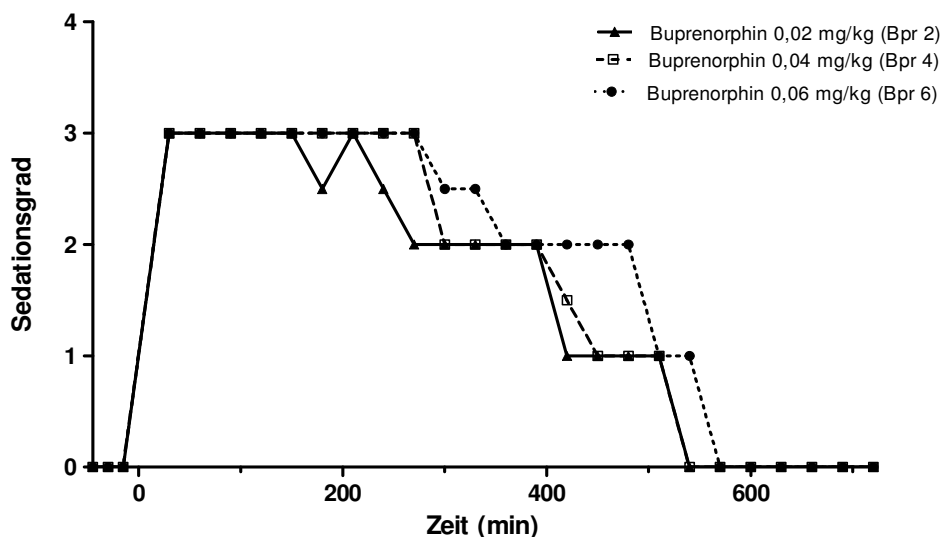
Tabelle 14: Verlauf des Sedationsgrades (Median (Min; Max)) in den drei Buprenorphindosierungsgruppen (Bpr 2, Bpr 4, Bpr 6) über einen 12-stündigen Überwachungszeitraum

Zeit (min)	Buprenorphin 0,02 mg/kg (Bpr 2)	Buprenorphin 0,04 mg/kg (Bpr 4)	Buprenorphin 0,06 mg/kg (Bpr 6)
-45	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)
-30	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)
-15	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)
0	Injektion	Injektion	Injektion
30	3,00 (3,00; 3,00)	3,00 (3,00; 3,00)	3,00 (3,00; 3,00)
60	3,00 (3,00; 3,00)	3,00 (3,00; 3,00)	3,00 (3,00; 3,00)
90	3,00 (2,00; 3,00)	3,00 (3,00; 3,00)	3,00 (3,00; 3,00)
120	3,00 (2,00; 3,00)	3,00 (3,00; 3,00)	3,00 (3,00; 3,00)
150	3,00 (2,00; 3,00)	3,00 (3,00; 3,00)	3,00 (3,00; 3,00)
180	2,50 (2,00; 3,00)	3,00 (3,00; 3,00)	3,00 (3,00; 3,00)
210	3,00 (2,00; 3,00)	3,00 (3,00; 3,00)	3,00 (3,00; 3,00)
240	2,50 (2,00; 3,00)	3,00 (3,00; 3,00)	3,00 (3,00; 3,00)
270	2,00 (2,00; 3,00)	3,00 (2,00; 3,00)	3,00 (2,00; 3,00)
300	2,00 (2,00; 3,00)	2,00 (2,00; 3,00)	2,50 (2,00; 3,00)
330	2,00 (2,00; 2,00)	2,00 (2,00; 3,00)	2,50 (2,00; 3,00)
360	2,00 (1,00; 2,00)	2,00 (2,00; 3,00)	2,00 (2,00; 3,00)
390	2,00 (1,00; 2,00)	2,00 (2,00; 3,00)	2,00 (2,00; 3,00)
420	1,00 (1,00; 2,00)	1,50 (1,00; 2,00)	2,00 (1,00; 3,00)
450	1,00 (0,00; 1,00)	1,00 (1,00; 2,00)	2,00 (1,00; 2,00)
480	1,00 (0,00; 1,00)	1,00 (0,00; 2,00)	2,00 (1,00; 2,00)
510	1,00 (0,00; 1,00)	1,00 (0,00; 2,00)	1,00 (1,00; 2,00)
540	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 2,00)	1,00 (1,00; 1,00)
570	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 1,00)	0,00 (0,00; 1,00)
600	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 1,00)	0,00 (0,00; 1,00)
630	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 1,00)	0,00 (0,00; 1,00)
660	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)
690	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)
720	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)

Tabelle 15: Signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) des Sedationsgrades zwischen den Buprenorphindosierungsgruppen (Bpr 2, Bpr 4, Bpr 6)

Zeit (min)	-45	-30	-15	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360	390	420	450	480	510	540	570	600	630	660	720
Bpr 2 zu Bpr 4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bpr 2 zu Bpr 6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-
Bpr 4 zu Bpr 6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-

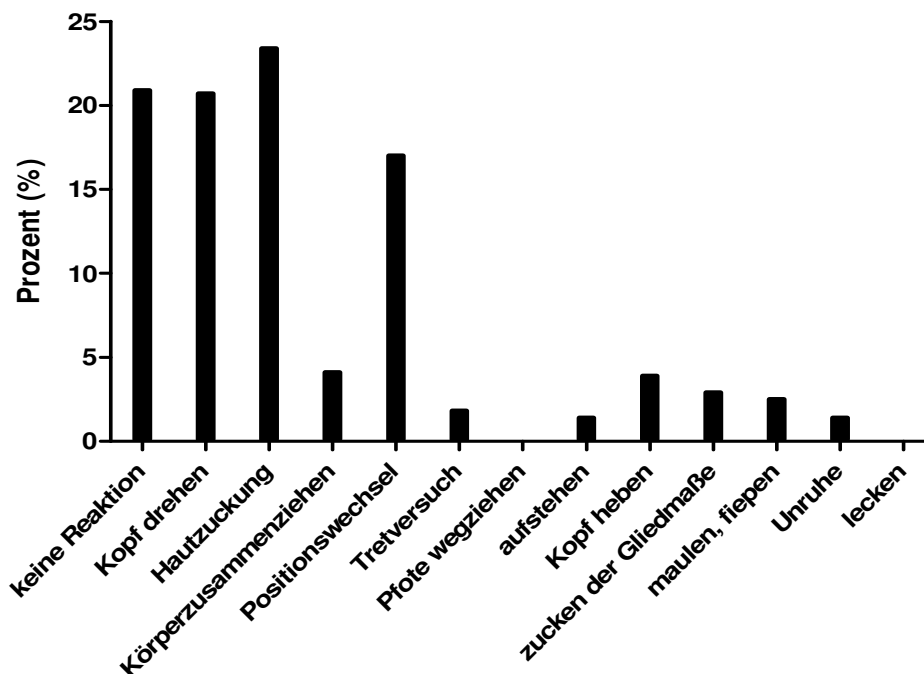
Abbildung 17: Verlauf des Sedationsgrades (Median) bei den Buprenorphindosierungsgruppen Bpr 2 (0,02 mg/kg), Bpr 4 (0,04 mg/kg) und Bpr 6 (0,06 mg/kg) über einen 765-minütigen Überwachungszeitraum



4.7. Reaktionen beim thermischen Schmerztest nach Buprenorphin-Applikation

Alle sechs Hunde zeigten ein unterschiedliches und ganz individuelles Repertoire an Reaktionen bei einem thermischen Schmerzstimulus. Die Reaktionen waren: Hautzuckung, Kopf drehen, Körperzusammenziehen, Positionswechsel, Tretversuche, Aufstehen, Kopf heben, Zuckung der Gliedmaße, fiepen und Unruhe. Unter Wirkung von Buprenorphin zeigten die Tiere auch häufig keine Reaktionen, so dass das Gerät des thermischen Schmerztests bei 55 °C die Erhitzung stoppte. Unter allen Testungen liefen 20,9% ohne Reaktion ab (siehe Abbildung 18). Mit 23,4% nahm der Hautflick den größten Stellenwert ein. 20,7% der Reaktionen waren Kopfdrehungen. Auch der Positionswechsel lag mit 17,0% im vorderen Bereich der Reaktionsanzahl. Bei 4,1% der Reaktionen zogen die Hunde ihren Körper zusammen; bei 3,9% der Reaktionen wurde der Kopf gehoben. Andere Reaktionen, wie Zucken der Gliedmaße (2,9%), fiepen (2,5%), Tretversuche (1,8%), aufstehen (1,4%) und Unruhe (1,4%) kamen eher selten vor.

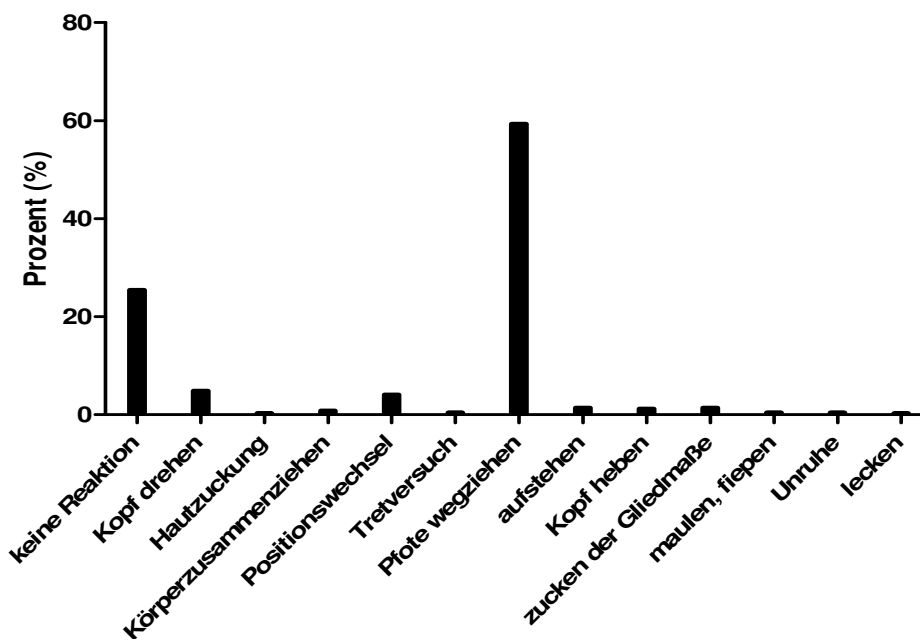
Abbildung 18: Reaktionen der sechs Hunde beim thermischen Schmerztest unter Buprenorphin-Medikation



4.8. Reaktionen beim mechanischen Schmerztest nach Buprenorphin Applikation

Beim mechanischen Schmerztest zeigten sich Reaktionen, wie Kopf drehen, Körper zusammenziehen, Positionswechsel, Tretversuche, Pfote wegziehen, aufstehen, Kopf heben, Zucken der Gliedmaße, fiepen, Unruhe und lecken der Gliedmaße. Jeder Hund zeigte ein individuelles Verhaltensmuster, zum Teil mit einer Mischung aus mehreren Reaktionen. Unter Einfluss von Buprenorphin verliefen 25,4% der Testungen ohne Reaktion (siehe Abbildung 19). Als Hauptreaktion zeigten die Hunde mit 59,3% das Pfote wegziehen. Reaktionen wie „Kopf drehen“ und „Positionwechsel“ kamen zu 4,9% bzw. 4,1% vor. Andere Reaktionen wie „Aufstehen“ (1,4%), „Zucken der Gliedmaße“ (1,4%), „Kopf heben“ (1,2%); „Körper zusammen ziehen“ (0,8%), „maulen und fiepen“ (0,4%), „Unruhe“ (0,4%), „Hautzuckung“ (0,2%) und „lecken“ (0,2%) spielten eine eher untergeordnete Rolle.

Abbildung 19: Reaktionen der sechs Hunde beim mechanischen Schmerztest unter Buprenorphin-Medikation



4.9. Einfluss der Dosierung von Butorphanol auf die thermische Schmerzschwelle

Vor der Injektion von Butorphanol lagen die Medianwerte der Dosierungsgruppen zum Teil geringfügig über den Werten der Placebogruppe (PLZ) (PLZ: 45,21 °C – 46,54 °C; But 2: 45,75 °C – 47,85 °C; But 4: 46,55 °C – 50,20 °C; But 6: 44,40 °C – 46,95 °C) (siehe Tabelle 16). Mit der Injektion des Analgetikums stiegen die medianen Reizwerte der Dosierungsgruppen innerhalb von 30 Minuten auf 55 °C (Cut-out) an (siehe Abbildung 20) und unterschieden sich damit signifikant ($p < 0,05$) von den Medianwerten der Placebogruppe (PLZ) (siehe Tabelle 17 und Abbildung 20-23). Die Gruppe Butorphanol 0,2 mg/kg (But 2) fiel bereits zur 60. Minute post injectionem wieder auf einen Medianwert von 52,80 °C (46,20; 55,00) ab, zeigte jedoch bis zur

240. Minute post injectionem signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) zur Plazebogruppe. Die Gruppe Butorphanol 0,4 mg/kg (But 4) fiel zur 90. Minute von einer medianen Reiztemperatur von 55 °C (Cut-out) auf 53,90 °C (51,30; 55,00) ab und zeigte bis zur 330. Minute post injectionem signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) zur Gruppe PLZ. Die Gruppe Butorphanol 0,6 mg/kg (But 6) wies bis einschließlich 90 Minuten post injectionem mediane Reiztemperaturen von 55 °C (Cut-out) auf und fiel erst zur 120. Minute auf 51,20 °C (45,60; 55,00) ab. Die Gruppe But 6 zeigte nur vereinzelt signifikante Unterschiede ($p > 0,05$) zur Gruppe PLZ. Unter anderem waren diese Signifikanzen zur 30., 90., 180. Minute post injectionem und erneut zur 330., 390. und 420. Minute statistisch belegbar ($p < 0,05$) (30. Minute: PLZ: 45,07 °C (44,60; 47,56); But 6: 54,95 °C (49,40; 55,00); 90. Minute: PLZ: 45,53 °C (43,63; 46,60); But 6: 55,00 °C (46,50; 55,00); 180. Minute: PLZ: 45,16 °C (42,40; 45,54); But 6: 47,45 °C (45,80; 55,00)).

Sowohl zur 420., als auch zur 570. Minute post injectionem zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) zwischen der Gruppe But 4 und But 6 (420. Minute: But 4: 45,80 °C (41,80; 51,00); But 6: 48,75 °C (44,90; 52,30); 570. Minute: But 4: 45,70 °C (43,30; 48,40); But 6: 43,35 °C (40,10; 47,10). Weitere statistisch belegbare Unterschiede zwischen den einzelnen Butorphanol-Dosierungsgruppen konnten nicht aufgezeigt werden.

Tabelle 16: Verlauf der Reaktionstemperaturen (Median (Min; Max) in den Butorphanoldosierungsgruppen (But 2, But 4, But 6) sowie in der Plazebogruppe (PLZ) über einen 12-stündigen Überwachungszeitraum

Zeit (min)	Plazebo (PLZ)	Butorphanol 0,2 mg/kg (But 2)	Butorphanol 0,4 mg/kg (But 4)	Butorphanol 0,6 mg/kg (But 6)
-45	46,54 (44,96; 48,25)	47,50 (41,90; 51,00)	50,20 (42,80; 52,40)	44,40 (42,90; 44,80)
-30	45,88 (43,52; 49,48)	47,85 (43,50; 50,60)	46,55 (43,50; 49,90)	46,95 (42,40; 52,60)
-15	45,21 (44,18; 46,14)	45,75 (41,50; 51,00)	47,25 (42,40; 53,60)	44,65 (43,60; 52,00)
0	Injektion	Injektion	Injektion	Injektion
30	45,07 (44,60; 47,56)	55,00 (54,50; 55,00)	55,00 (54,60; 55,00)	54,95 (49,40; 55,00)
60	46,67 (44,50; 47,66)	52,80 (46,20; 55,00)	55,00 (52,30; 55,00)	55,00 (46,70; 55,00)
90	45,53 (43,63; 46,60)	52,30 (46,10; 55,00)	53,90 (51,30; 55,00)	55,00 (46,50; 55,00)
120	45,03 (43,44; 47,98)	48,00 (45,00; 55,00)	54,45 (46,30; 55,00)	51,20 (45,60; 55,00)
150	46,22 (44,88; 48,28)	47,95 (46,30; 55,00)	53,15 (46,10; 55,00)	50,40 (45,30; 55,00)
180	45,16 (42,40; 45,54)	49,40 (47,70; 53,70)	52,90 (45,40; 55,00)	47,45 (45,80; 55,00)
210	44,62 (44,10; 44,88)	46,60 (41,00; 53,70)	49,30 (46,40; 55,00)	48,90 (40,90; 49,60)
240	45,05 (44,12; 46,36)	48,30 (47,60; 49,90)	48,90 (46,80; 50,30)	47,50 (44,00; 49,30)
270	45,72 (43,30; 47,27)	47,35 (40,80; 50,90)	48,30 (44,30; 52,40)	48,85 (43,60; 50,20)
300	45,52 (44,22; 46,35)	46,90 (42,50; 48,70)	47,20 (45,60; 54,00)	48,25 (44,30; 51,80)
330	45,96 (44,82; 46,68)	48,20 (43,40; 50,10)	50,85 (47,50; 53,20)	48,10 (45,90; 54,90)
360	46,41 (44,22; 47,70)	46,15 (42,30; 50,80)	46,75 (43,90; 50,50)	47,75 (42,50; 51,10)
390	45,81 (43,54; 47,38)	48,30 (40,60; 50,90)	47,20 (41,80; 50,30)	48,45 (46,60; 51,00)
420	44,84 (43,24; 45,58)	47,95 (45,40; 55,00)	45,80 (41,80; 51,00)	48,75 (44,90; 52,30)
450	45,67 (45,14; 47,22)	46,45 (43,60; 51,40)	46,35 (42,20; 53,50)	47,85 (44,00; 52,00)
480	45,15 (43,68; 47,02)	46,05 (42,60; 50,30)	46,65 (44,50; 49,00)	46,85 (43,20; 51,60)
510	45,06 (44,68; 46,52)	44,55 (42,30; 48,90)	47,20 (42,00; 48,20)	43,75 (40,80; 48,50)
540	45,56 (44,54; 46,85)	47,35 (43,80; 53,70)	46,90 (42,10; 50,80)	44,25 (42,50; 46,40)
570	44,90 (44,04; 46,86)	45,10 (41,30; 48,20)	45,70 (43,30; 48,40)	43,35 (40,10; 47,10)
600	45,42 (44,32; 47,16)	45,15 (40,40; 51,40)	45,35 (44,40; 49,20)	43,80 (41,80; 51,00)
630	44,73 (43,76; 45,24)	45,85 (41,70; 48,70)	45,85 (43,90; 48,80)	45,80 (40,20; 47,60)
660	44,55 (43,04; 46,00)	43,80 (41,90; 49,10)	43,50 (42,40; 47,00)	44,10 (43,30; 54,80)
690	44,77 (43,70; 46,52)	43,70 (42,00; 53,00)	43,50 (42,00; 46,50)	43,70 (42,80; 47,60)
720	44,80 (43,42; 45,44)	42,40 (41,80; 48,70)	44,65 (41,70; 47,10)	43,60 (42,60; 46,50)

Tabelle 17: Signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) der Reiztemperaturen zwischen den Butorphanoldosierungsgruppen (But 2, But 4, But 6) und der Placebogruppe

Zeit (min)	-45	-30	-15	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360	390	420	450	480	510	540	570	600	630	660	690	720	
PLZ zu But 2	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PLZ zu But 4	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PLZ zu But 6	+	-	+	+	-	+	-	-	+	-	-	-	-	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
But 2 zu But 4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
But 2 zu But 6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
But 4 zu But 6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-

Abbildung 20: Verlauf der Reiztemperaturen (Medianwerte) des thermischen Schmerztests bei den Butorphanoldosierungsgruppen But 2 (0,2 mg/kg), But 4 (0,4 mg/kg) und But 6 (0,6 mg/kg) und der Plazebogruppe über einen 765-minütigen Überwachungszeitraum

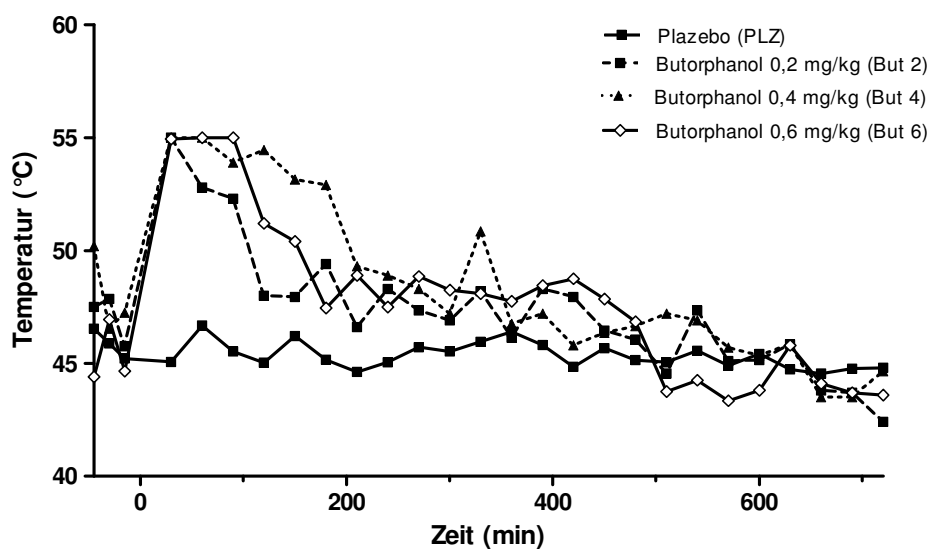


Abbildung 21: Verlauf der Reiztemperaturen (Median (Min; Max)) in der Butorphanolgruppe But 2 (0,2 mg/kg) und der Plazebogruppe (PLZ) über einen 765-minütigen Überwachungszeitraum

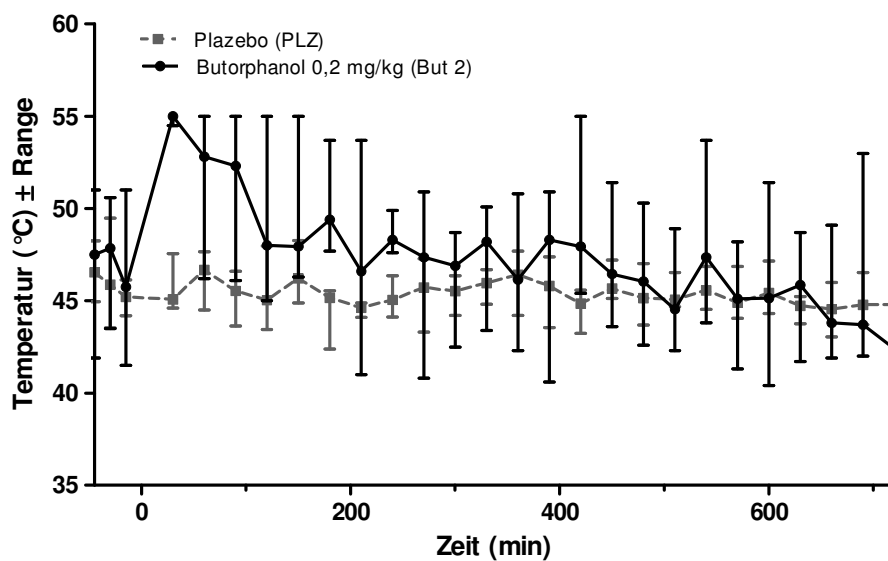


Abbildung 22: Verlauf der Reiztemperaturen (Median (Min; Max)) in der Butorphanolgruppe But 4 (0,4 mg/kg) und der Plazebogruppe (PLZ) über einen 765-minütigen Überwachungszeitraum

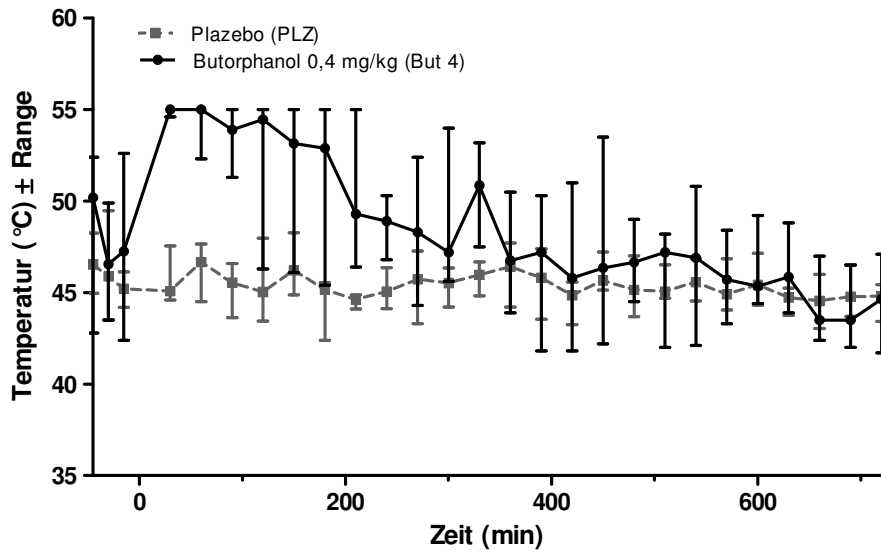
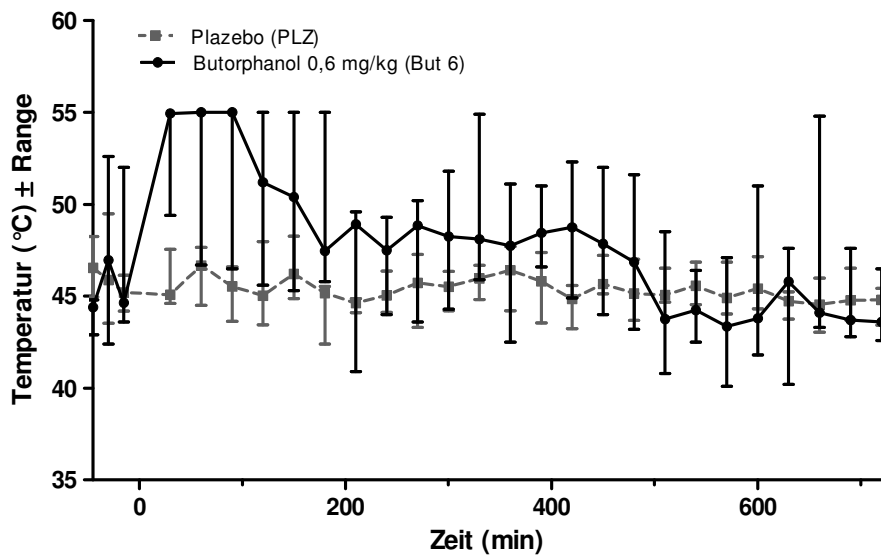


Abbildung 23: Verlauf der Reiztemperaturen (Median (Min; Max)) in der Butorphanolgruppe But 6 (0,6 mg/kg) und der Plazebogruppe (PLZ) über einen 765-minütigen Überwachungszeitraum



4.10. Einfluss der Dosierung von Butorphanol auf die Hauttemperatur (ST)

Die Hauttemperatur lag, den gesamten Untersuchungszeitraum betrachtet, in allen drei Dosierungsgruppen von Butorphanol und auch in der Placebogruppe auf einem vergleichbaren Niveau (PLZ: 34,77 °C – 36,31 °C; But 2: 34,75 °C – 36,35 °C; But 4: 35,20 °C – 36,75 °C; But 6: 34,30 °C – 36,25 °C) (siehe Tabelle 18). In allen Gruppen lag die mediane Hauttemperatur (ST) vor der Injektion niedriger als zu späteren Zeitpunkten des Versuchs (siehe Tabelle 18 und Abbildung 24-27). So erreichte die mediane Hauttemperatur der Gruppe But 6 zum Messzeitpunkt -45 Minuten 34,30 °C (33,10; 36,10) und 30 Minuten post injectionem 36,05 °C (34,00; 36,70), um sich dann im weiteren Versuchslauf zwischen 35,20 °C und 36,25 °C einzupendeln. In den anderen Gruppen zeigte sich ein ähnlicher Verlauf der medianen Hauttemperatur, so dass es nur vereinzelt zu signifikanten Unterschieden ($p < 0,05$) zwischen den Behandlungsgruppen einerseits und zwischen den Butorphanolgruppen und der Placebogruppe andererseits kam (siehe Tabelle 19).

So unterschied sich die Gruppe But 4 zwischen der 90. und der 240. Minute p.i. signifikant ($p < 0,05$) durch eine höhere mediane Hauttemperatur von der Gruppe PLZ (90. Minute: PLZ: 35,95 °C (35,70; 36,32); But 4: 36,60 °C (36,10; 36,90); 240. Minute: PLZ: 36,09 °C (35,44; 36,54); But 4: 36,55 °C (36,00; 36,60)). Die Gruppe But 6 wies hingegen 510 bis 630 Minuten nach der Injektion statistisch belegbare ($p < 0,05$) niedrigere Hauttemperaturen als die Gruppe PLZ auf (510. Minute: PLZ: 36,25 °C (35,78; 36,40); But 6: 35,80 °C (33,60; 36,00)). Die Gruppe But 4 unterschied sich durch höhere mediane Hauttemperaturen zu den Messzeitpunkten 90, 150, 180, 240, 390, 600 und 720 signifikant ($p < 0,05$) von der Gruppe But 2. Und auch im Vergleich zur Gruppe But 6 zeigte die Gruppe But 4 zur 120., 240., 600., und 720. Minuten signifikant höhere Medianwerte ($p < 0,05$).

Tabelle 18: Verlauf der Hauttemperaturen (Median (Min; Max)) in den drei Butorphanoldosierungsgruppen (But 2, But 4, But 6) sowie in der Plazebogruppe (PLZ) über den 12-stündigen Überwachungszeitraum

Zeit (min)	Plazebo (PLZ)	Butorphanol 0,2 mg/kg (But 2)	Butorphanol 0,4 mg/kg (But 4)	Butorphanol 0,6 mg/kg (But 6)
-45	34,77 (33,92; 36,00)	34,75 (32,30; 36,00)	35,20 (33,40; 35,60)	34,30 (33,10; 36,10)
-30	35,58 (35,08; 36,42)	35,40 (33,90; 36,30)	35,75 (33,50; 36,40)	35,35 (33,50; 36,40)
-15	35,85 (35,33; 36,14)	35,60 (33,20; 36,40)	35,95 (33,90; 36,90)	35,45 (33,90; 37,20)
0	Injektion	Injektion	Injektion	Injektion
30	35,93 (35,50; 36,26)	35,90 (34,40; 36,30)	36,05 (35,70; 37,00)	36,05 (34,00; 36,70)
60	35,97 (35,72; 36,22)	36,15 (34,70; 36,60)	36,40 (36,10; 37,00)	36,20 (34,80; 36,40)
90	35,95 (35,70; 36,32)	36,35 (35,60; 36,90)	36,60 (36,10; 36,90)	36,25 (34,30; 37,00)
120	35,96 (35,80; 36,18)	36,30 (34,50; 37,00)	36,75 (36,20; 37,00)	36,20 (34,70; 36,70)
150	36,05 (35,50; 36,12)	36,10 (35,10; 37,00)	36,55 (36,20; 37,10)	36,20 (34,60; 36,70)
180	35,83 (35,60; 36,06)	36,10 (34,80; 36,80)	36,40 (36,10; 37,20)	36,00 (34,70; 36,50)
210	35,97 (35,65; 36,14)	35,95 (34,70; 36,90)	36,50 (36,10; 37,60)	36,10 (35,20; 36,40)
240	36,09 (35,44; 36,54)	35,60 (35,10; 36,40)	36,55 (36,00; 36,60)	35,75 (34,50; 36,30)
270	35,98 (35,24; 36,52)	35,70 (34,70; 37,00)	36,35 (35,90; 37,10)	36,00 (33,40; 36,60)
300	35,91 (35,62; 36,62)	35,75 (34,70; 36,00)	36,25 (35,30; 36,90)	35,85 (34,50; 36,60)
330	36,12 (35,74; 36,32)	35,80 (34,70; 36,40)	36,15 (35,30; 36,80)	35,50 (34,70; 36,70)
360	36,06 (35,62; 36,36)	35,85 (34,50; 36,00)	36,10 (35,50; 37,00)	35,70 (34,10; 36,40)
390	36,10 (35,57; 36,26)	35,90 (34,30; 36,10)	36,20 (35,60; 36,60)	35,60 (34,40; 36,50)
420	36,28 (35,84; 36,42)	35,65 (34,20; 36,60)	36,25 (35,80; 36,40)	35,65 (34,30; 36,60)
450	36,20 (35,76; 36,43)	35,85 (34,70; 36,30)	36,10 (35,90; 36,30)	35,70 (34,50; 36,80)
480	35,92 (35,64; 36,37)	35,85 (34,80; 36,20)	35,95 (35,70; 37,00)	35,80 (34,30; 36,80)
510	36,25 (35,78; 36,40)	35,90 (34,10; 36,60)	35,95 (35,50; 36,50)	35,80 (33,60; 36,00)
540	36,31 (35,62; 36,70)	35,95 (34,20; 36,70)	35,95 (35,30; 36,60)	35,20 (33,50; 36,00)
570	36,00 (35,94; 36,47)	35,75 (33,60; 36,40)	36,00 (35,50; 36,50)	35,55 (34,00; 36,00)
600	36,11 (35,70; 36,48)	35,85 (34,40; 36,50)	36,30 (35,00; 36,60)	35,40 (33,70; 35,90)
630	36,23 (35,74; 36,70)	35,90 (34,70; 36,40)	36,40 (35,10; 36,70)	35,60 (33,80; 36,00)
660	36,02 (35,78; 36,53)	35,95 (34,20; 36,40)	36,25 (35,60; 36,50)	35,75 (33,70; 36,10)
690	35,94 (35,66; 36,50)	35,90 (33,30; 36,60)	36,05 (35,40; 36,60)	35,80 (34,00; 36,10)
720	36,04 (35,86; 36,42)	35,90 (34,00; 36,40)	36,25 (35,50; 36,50)	35,50 (33,90; 36,00)

Tabelle 19: Signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) der Hauttemperatur zwischen den Butorphanoldosierungsgruppen (But 2, But 4, But 6) und der Placebogruppe

Zeit	-45	-30	-15	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360	390	420	450	480	510	540	570	600	630	660	690	720	
PLZ zu But 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PLZ zu But 4	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PLZ zu But 6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	-	-	-	+
But 2 zu But 4	-	-	-	-	-	+	-	+	+	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+
But 2 zu But 6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
But 4 zu But 6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+

Abbildung 24: Verlauf der Hauttemperatur (Median) des thermischen Schmerztests bei den Butorphanoldosierungsgruppen But 2 (0,2 mg/kg), But 4 (0,4 mg/kg, But 6 (0,6 mg/kg) und der Plazebogruppe (PLZ) über einen 765-minütigen Überwachungszeitraum

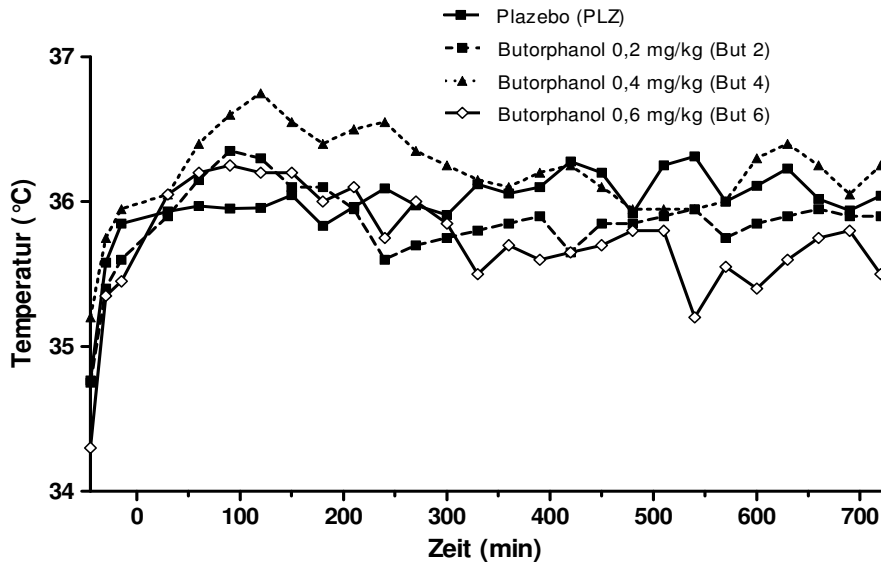


Abbildung 25: Verlauf der Hauttemperatur (Median (Min; Max)) in der Butorphanolgruppe But 2 (0,2 mg/kg) und der Plazebogruppe (PLZ) über einen 765-minütigen Überwachungszeitraum

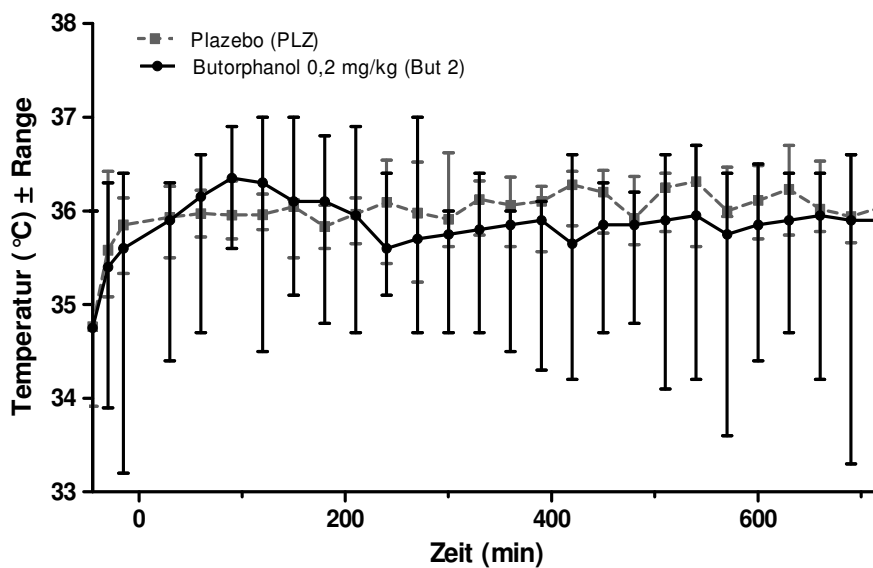


Abbildung 26: Verlauf der Hauttemperatur (Median (Min; Max)) in der Butorphanolgruppe But 4 (0,4 mg/kg) und der Plazebogruppe (PLZ) über einen 765-minütigen Überwachungszeitraum

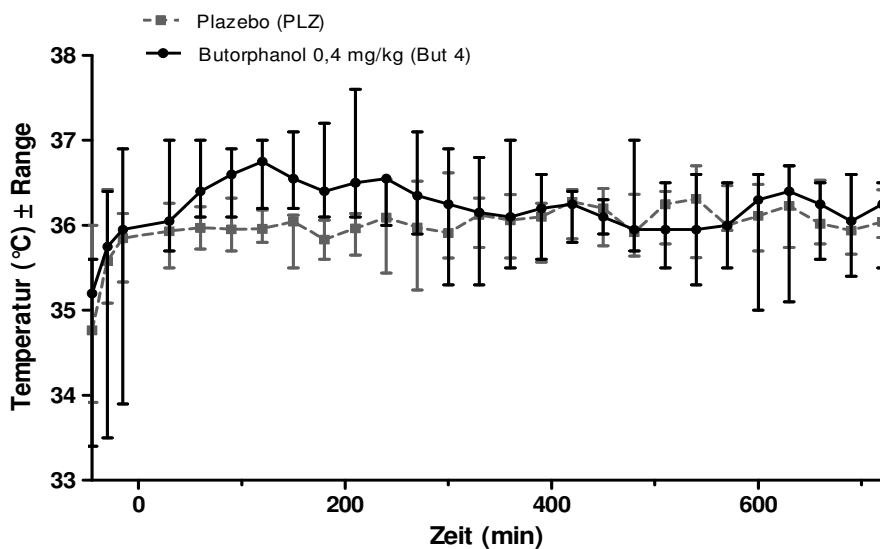
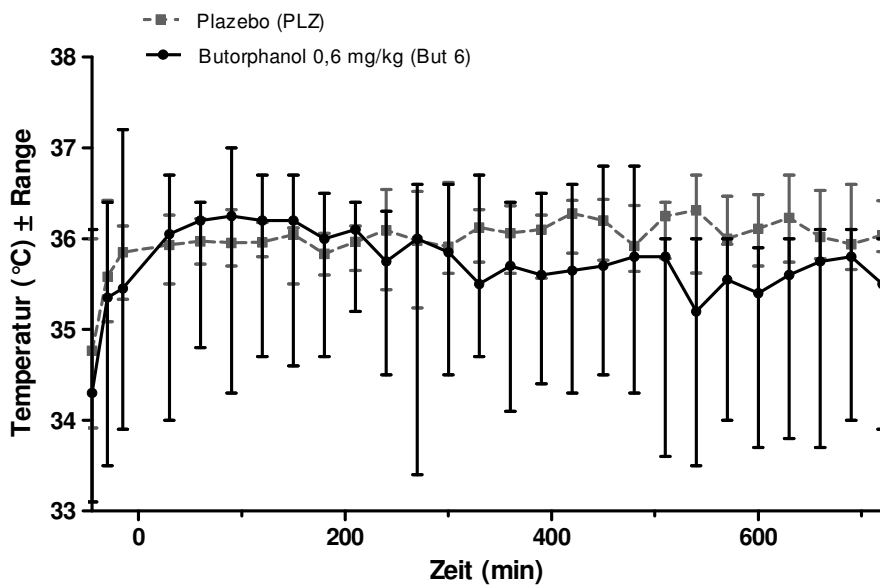


Abbildung 27: Verlauf der Hauttemperatur (Median (Min; Max)) in der Butorphanolgruppe But 6 (0,6 mg/kg) und der Plazebogruppe (PLZ) über einen 765-minütigen Überwachungszeitraum



4.11. Einfluss der Dosierung von Butorphanol auf die Differenz zwischen Reiztemperatur und Hauttemperatur (Delta T)

Vor der Injektion von Butorphanol lagen die Medianwerte der Delta T Werte der Gruppe PLZ zwischen 9,39 °C und 11,53 °C und die der Gruppe But 2 zwischen 10,50 °C und 13,05 °C. Die Gruppen But 4 und But 6 zeigten Werte von 10,65 °C – 15,55 °C und 9,10 °C – 12,30 °C (siehe Tabelle 20 und Abbildungen 28-31). Bereits 30 Minuten nach der Injektion von Butorphanol stiegen die Medianwerte für Delta T auf bis zu 19,30 °C (But 2: 19,30 °C (18,70; 20,10), But 4: 18,95 °C (18,00; 19,30); But 6: 18,85 °C (12,72; 20,90); siehe Tabelle 20) an. Zu diesem Zeitpunkt zeigten alle Dosierungsgruppen einen signifikanten Unterschied ($p < 0,05$) zu der Placebogruppe, der in den Gruppen But 2 und But 4 mit Unterbrechungen bis zur 240. Minute anhielt (siehe Tabelle 21). Die Gruppe But 6 zeigte zu verschiedenen Zeitpunkten signifikant höhere Werte ($p < 0,05$) für Delta T als die Placebogruppe (90., 180., 330., 390. und 420. Minute).

Zur 420. Minute post injectionem unterschieden sich die Gruppe But 4 und But 6 signifikant ($p < 0,05$) von einander (But 4: 9,80 °C (5,8; 14,6); But 6: 12,45 °C (10,6; 17,00)). Weitere Unterschiede zwischen den Gruppen konnten nicht ermittelt werden (siehe Tabelle 21).

Tabelle 20: Verlauf von Delta T (Median (Min; Max)) in den drei Butorphanol-Dosierungsgruppen (But 2, But 4, But 6) sowie in der Plazebogruppe (PLZ) über einen 12-stündigen Überwachungszeitraum

Zeit (min)	Plazebo (PLZ)	Butorphanol 0,2 mg/kg (But 2)	Butorphanol 0,4 mg/kg (But 4)	Butorphanol 0,6 mg/kg (But 6)
-45	11,53 (10,38; 13,40)	13,05 (9,60; 16,20)	15,55 (8,80; 17,60)	9,80 (6,80; 11,40)
-30	10,25 (8,08; 13,68)	12,05 (9,30; 16,70)	10,65 (7,90; 14,90)	12,30 (6,90; 16,20)
-15	9,39 (8,28; 9,94)	10,50 (5,20; 17,80)	11,00 (8,50; 16,80)	9,10 (8,40; 14,80)
0	Injektion	Injektion	Injektion	Injektion
30	9,33 (8,62; 11,48)	19,30 (18,70; 20,10)	18,95 (18,00; 19,30)	18,85 (12,70; 20,90)
60	10,91 (8,52; 11,70)	16,50 (9,90; 20,30)	18,50 (16,20; 18,80)	18,65 (10,30; 20,20)
90	9,69 (7,67; 10,28)	16,05 (10,00; 18,60)	17,30 (14,40; 18,50)	18,20 (10,50; 18,80)
120	8,94 (7,54; 12,18)	11,65 (8,90; 18,00)	17,70 (9,30; 18,80)	14,80 (9,10; 19,10)
150	10,25 (9,36; 12,20)	11,90 (9,80; 18,60)	16,75 (9,00; 18,80)	14,75 (8,80; 18,60)
180	9,27 (6,72; 9,48)	13,75 (11,60; 17,20)	16,65 (8,20; 18,60)	11,85 (10,10; 18,70)
210	8,68 (8,37; 8,94)	10,70 (5,10; 19,00)	12,80 (8,80; 18,90)	12,70 (4,90; 14,40)
240	9,28 (7,58; 10,10)	12,50 (11,70; 14,80)	12,35 (10,20; 14,00)	12,10 (8,30; 14,00)
270	9,90 (8,06; 11,42)	11,70 (5,40; 16,20)	11,90 (7,20; 16,50)	12,65 (8,10; 16,00)
300	9,13 (8,22; 10,55)	10,95 (6,50; 14,00)	11,15 (8,70; 17,70)	12,10 (9,00; 15,20)
330	9,97 (9,07; 10,60)	12,35 (7,80; 15,40)	15,10 (10,90; 17,80)	12,05 (9,80; 19,50)
360	10,32 (8,60; 12,04)	10,50 (6,30; 14,80)	10,90 (8,00; 13,50)	11,90 (7,20; 15,40)
390	9,59 (7,52; 11,44)	12,40 (4,50; 16,60)	11,20 (5,60; 14,10)	12,55 (10,80; 15,40)
420	8,52 (7,00; 9,46)	12,85 (9,80; 18,40)	9,80 (5,80; 14,60)	12,45 (10,60; 17,00)
450	9,73 (8,80; 10,78)	11,40 (7,40; 15,60)	10,25 (6,30; 17,20)	12,25 (8,20; 16,50)
480	9,23 (8,04; 10,65)	10,70 (6,40; 14,50)	10,80 (8,50; 12,00)	11,65 (6,70; 16,10)
510	8,96 (8,34; 10,46)	8,55 (6,10; 14,80)	11,20 (6,00; 11,90)	8,95 (5,70; 12,70)
540	9,31 (8,66; 10,63)	11,00 (8,80; 19,50)	10,95 (5,80; 15,00)	9,25 (6,90; 11,80)
570	8,66 (8,06; 10,90)	10,00 (5,50; 12,50)	9,70 (7,20; 11,90)	7,90 (5,10; 11,30)
600	9,24 (8,44; 10,84)	9,85 (3,90; 15,40)	9,35 (7,80; 12,70)	9,70 (6,40; 15,60)
630	8,40 (7,70; 9,24)	9,80 (5,70; 13,30)	10,10 (7,20; 13,20)	10,65 (6,20; 11,90)
660	8,34 (7,08; 10,22)	7,80 (6,20; 14,90)	7,40 (6,10; 11,40)	8,55 (8,00; 21,10)
690	8,66 (7,38; 9,84)	7,85 (6,20; 19,70)	7,20 (6,10; 11,10)	8,80 (7,00; 11,50)
720	8,53 (7,56; 9,58)	6,40 (5,90; 14,70)	8,20 (5,20; 11,60)	8,25 (7,40; 10,50)

Tabelle 21: Signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) von Delta T zwischen den Butorphanoldosierungsgruppen (But 2, But 4, But 6) und der Plazebogruppe

Zeit	-45	-30	-15	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360	390	420	450	480	510	540	570	600	630	660	690	720
PLZ zu But 2	-	-	+	+	+	+	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PLZ zu But 4	-	-	+	+	+	+	+	-	+	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PLZ zu But 6	+	-	+	+	-	+	-	-	+	-	-	-	-	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
But 2 zu But 4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
But 2 zu But 6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
But 4 zu But 6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Abbildung 28: Verlauf von Delta T (Median) des thermischen Schmerztests bei den Butorphanoldosierungsgruppen But 2 (0,2 mg/kg), But 4 (0,4 mg/kg), But 6 (0,6mg/kg) und der Plazebogruppe (PLZ) über einen 765-minütigen Überwachungszeitraum

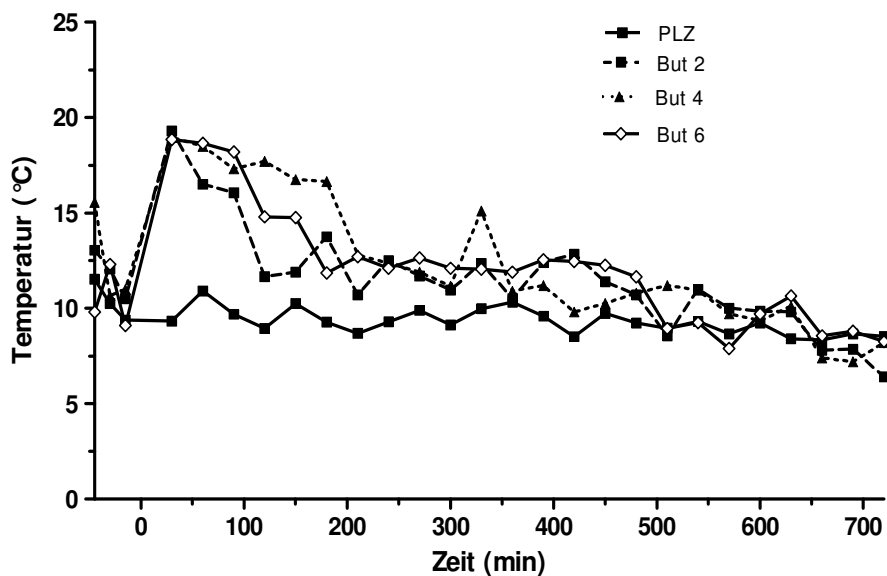


Abbildung 29: Verlauf von Delta T (Median (Min; Max)) in der Butorphanolgruppe But 2 (0,2 mg/kg) und der Plazebogruppe (PLZ) über einen 765-minütigen Überwachungszeitraum

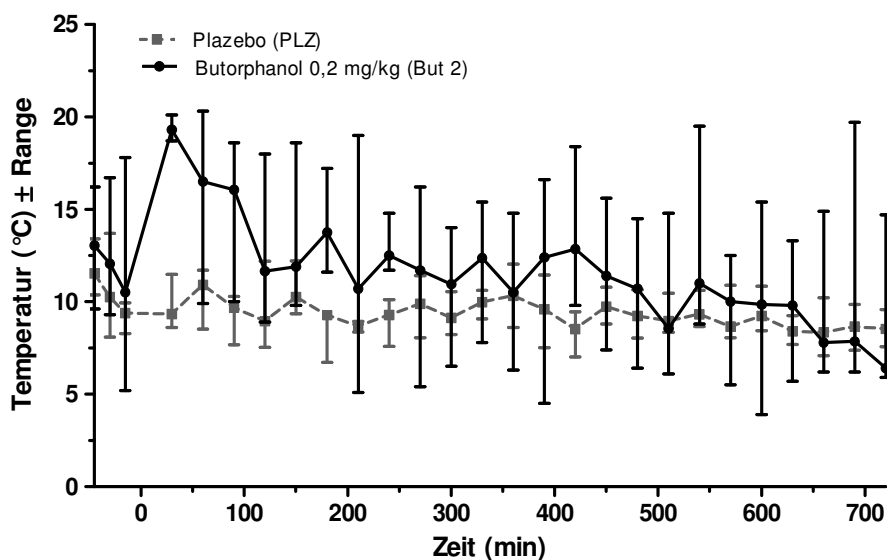


Abbildung 30: Verlauf von Delta T (Median (Min; Max)) in der Butorphanolgruppe But 4 (0,4 mg/kg) und der Plazebogruppe (PLZ) über einen 765-minütigen Überwachungszeitraum

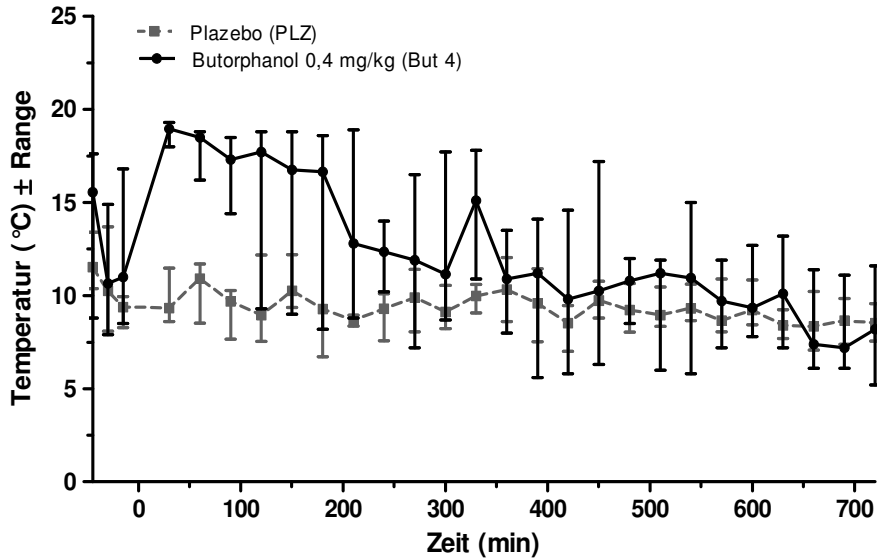
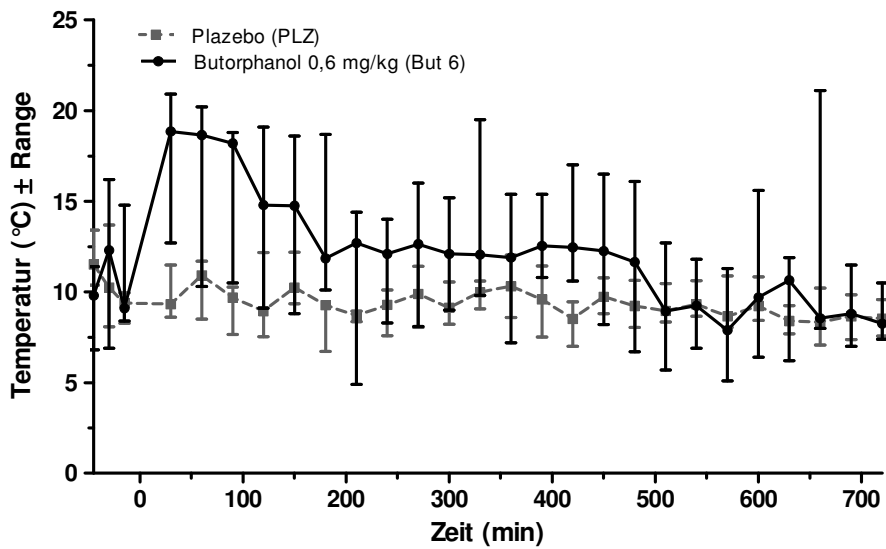


Abbildung 31: Verlauf von Delta T (Median (Min; Max)) in der Butorphanolgruppe But 6 (0,6 mg/kg) und der Plazebogruppe (PLZ) über einen 765-minütigen Überwachungszeitraum



4.12. Einfluss der Dosierung von Butorphanol auf die Höhe der Schmerzschwelle beim mechanischen Test (Druck)

Vor der Injektion von Butorphanol lagen die Medianwerte für die Schmerzschwelle beim mechanischen Test in allen Dosierungsgruppen nahe den Werten der Placebogruppe (PLZ) (PLZ: 7,98 N – 8,88 N; But 2: 7,08 N – 9,05 N; But 4: 7,20 N – 8,70 N; But 6: 7,95 N – 8,90 N) (siehe Tabelle 22 und Abbildung 32). Zur ersten Messung 30 Minuten nach der Injektion des Analgetikums zeigten alle drei Dosierungsgruppen einen signifikanten Unterschied ($p < 0,05$) zur Placebogruppe (PLZ: 10,25 N (7,38; 14,45); But 2: 20,00 N (15,50; 20,00); But 4: 20,00 N (20,00; 20,00); But 6: 20,00 N (9,80; 20,00); siehe Tabelle 23). Die Gruppen But 2 und But 4 wiesen bis einschließlich 180 Minuten post injectionem signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) zur Placebogruppe auf, wohingegen sich die Gruppe But 6 bis zur 240. Minute signifikant ($p < 0,05$) von der Placebogruppe unterschied. Nach etwa 420 Minuten post injectionem verliefen die Reaktionskurven der Gruppen But 2 und But 4 auf vergleichbarem Niveau mit der Placebogruppe (siehe Abbildung 33 und Abbildung 34), wohingegen die Schmerzschwellen der Gruppe But 6 weiterhin auf einem höheren Niveau lagen und sich erst gegen Ende der Untersuchungszeit der Gruppe PLZ annäherte (siehe Abbildung 35).

Nach 390 Minuten post injectionem unterschieden sich sowohl die Gruppe But 2 und die Gruppe But 4 von der Dosierungsgruppe Gruppe But 6 signifikant ($p < 0,05$) (But 2: 11,90 N (7,20; 18,30); But 4: 10,75 N (7,50; 12,90); But 6: 14,80 N (10,30; 20,00). Die Gruppe But 4 zeigte auch noch zur 420. Minute einen statistisch belegbaren Unterschied ($p < 0,05$) zur Gruppe But 6 (But 4: 9,00 N (7,00; 11,80); But 6: 13,50 N (12,60; 20,00).

Tabelle 22: Verlauf der Reaktionsdrücke (Median (Min; Max)) in den Butorphanoldosierungsgruppen (But 2, But 4, But 6) sowie in der Plazebogruppe (PLZ) über einen 12-stündigen Überwachungszeitraum

Zeit (min)	Plazebo (PLZ)	Butorphanol 0,2 mg/kg (But 2)	Butorphanol 0,4 mg/kg (But 4)	Butorphanol 0,6 mg/kg (But 6)
-45	8,84 (7,20; 9,70)	9,05 (5,10; 13,30)	8,35 (5,80; 13,30)	8,80 (8,30; 15,20)
-30	7,98 (6,92; 10,60)	7,08 (2,70; 9,40)	8,70 (7,20; 12,00)	7,95 (5,70; 9,90)
-15	8,88 (6,73; 10,70)	8,50 (5,30; 14,10)	7,20 (4,50; 7,80)	8,90 (5,90; 17,90)
0	Injektion	Injektion	Injektion	Injektion
30	10,25 (7,38; 14,45)	20,00 (15,50; 20,00)	20,00 (20,00; 20,00)	20,00 (9,80; 20,00)
60	10,00 (8,41; 10,62)	20,00 (15,50; 20,00)	20,00 (13,60; 20,00)	20,00 (20,00; 20,00)
90	9,19 (6,56; 11,60)	18,75 (13,60; 20,00)	18,45 (13,60; 20,00)	20,00 (15,60; 20,00)
120	8,55 (7,18; 11,62)	19,70 (12,20; 20,00)	20,00 (14,70; 20,00)	20,00 (20,00; 20,00)
150	9,67 (9,15; 10,64)	15,10 (14,20; 20,00)	17,00 (9,40; 20,00)	16,00 (6,30; 20,00)
180	8,69 (6,68; 11,66)	17,75 (15,10; 20,00)	12,15 (9,40; 20,00)	20,00 (11,30; 20,00)
210	9,17 (8,06; 11,90)	15,30 (5,70; 20,00)	16,80 (6,10; 20,00)	20,00 (11,20; 20,00)
240	9,82 (7,60; 11,24)	13,90 (5,70; 20,00)	13,05 (8,00; 20,00)	18,85 (12,80; 20,00)
270	9,17 (6,12; 11,88)	15,90 (6,60; 20,00)	14,10 (9,80; 20,00)	20,00 (7,90; 20,00)
300	8,91 (8,00; 9,75)	13,00 (8,20; 20,00)	12,45 (9,60; 20,00)	14,45 (8,00; 20,00)
330	9,43 (8,26; 10,98)	13,65 (10,40; 20,00)	12,35 (8,30; 14,70)	11,00 (6,50; 20,00)
360	8,93 (7,54; 10,36)	10,85 (5,40; 17,00)	11,45 (8,30; 20,00)	12,45 (6,47; 20,00)
390	8,52 (7,07; 16,86)	11,90 (7,20; 18,30)	10,75 (7,50; 12,90)	14,80 (10,30; 20,00)
420	9,20 (7,69; 10,98)	7,74 (4,80; 20,00)	9,00 (7,00; 11,80)	13,50 (12,60; 20,00)
450	10,60 (8,86; 12,12)	10,50 (7,10; 20,00)	10,10 (9,60; 13,30)	11,25 (9,10; 20,00)
480	8,87 (8,46; 12,16)	9,05 (4,10; 13,30)	10,45 (7,30; 12,10)	12,05 (5,50; 15,60)
510	8,61 (7,43; 12,06)	9,40 (5,60; 17,70)	8,50 (7,30; 20,00)	10,40 (5,40; 14,60)
540	8,95 (7,62; 10,53)	9,05 (5,80; 18,00)	9,30 (4,10; 18,70)	13,30 (6,40; 20,00)
570	8,11 (5,75; 12,04)	6,75 (4,90; 19,25)	8,55 (6,70; 14,20)	10,94 (4,50; 17,40)
600	8,89 (6,55; 12,58)	7,85 (6,30; 10,50)	11,55 (9,40; 12,20)	10,75 (5,60; 15,58)
630	7,72 (6,78; 9,95)	7,35 (4,00; 8,70)	7,05 (3,50; 14,50)	8,55 (4,90; 14,20)
660	7,25 (7,08; 10,08)	8,50 (5,30; 19,40)	7,85 (6,30; 11,30)	8,90 (6,40; 13,40)
690	7,93 (7,00; 8,74)	8,05 (4,00; 9,10)	7,85 (7,20; 9,50)	8,40 (8,00; 9,70)
720	7,51 (6,42; 8,06)	7,70 (6,20; 14,80)	7,10 (3,32; 8,10)	7,75 (7,10; 9,30)

Tabelle 23: Signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) der Reizdrücke zwischen den Butorphanol-dosierungsgruppen (But 2, But 4, But 6) und der Placebogruppe

Zeit	-45	-30	-15	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360	390	420	450	480	510	540	570	600	630	660	690	720
PLZ zu But 2	-	+	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PLZ zu But 4	-	-	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PLZ zu But 6	-	-	-	+	+	+	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
But 2 zu But 4	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
But 2 zu But 6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
But 4 zu But 6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Abbildung 32: Verlauf der Reizdrücke (Median) des mechanischen Schmerztests bei den Butorphanoldosierungsgruppen But 2 (0,2mg/kg), But 4 (0,4mg/kg), But 6 (0,6mg/kg) und der Plazebogruppe (PLZ) über einen 765-minütigen Überwachszeitraum

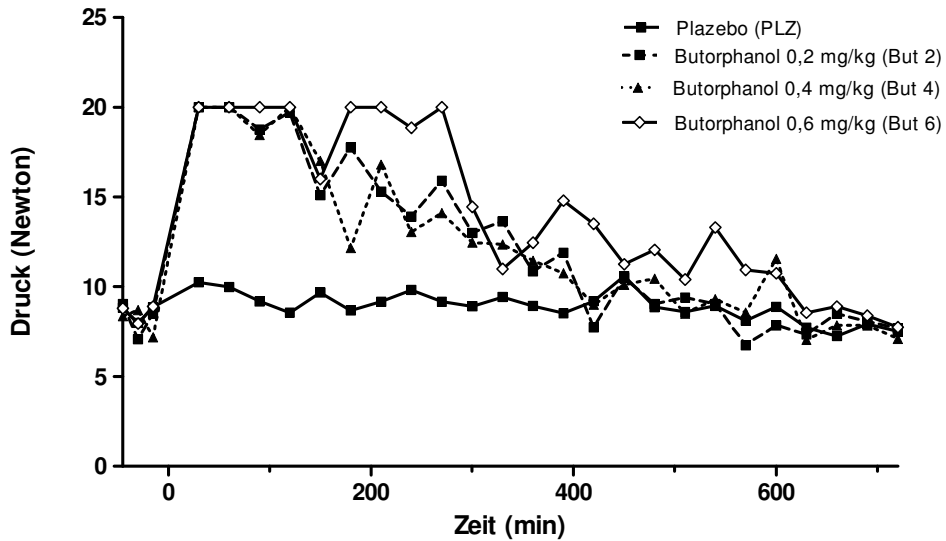


Abbildung 33: Verlauf der Reizdrücke (Median (Min; Max)) in der Butorphanolgruppe But 2 (0,2 mg/kg) und der Plazebogruppe (PLZ) über ein 765-minütigen Überwachszeitraum

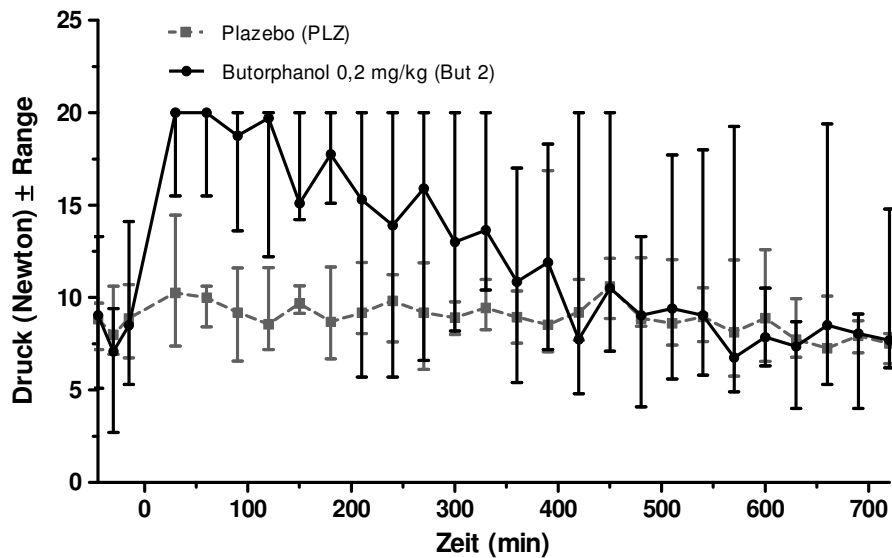


Abbildung 34: Verlauf der Reizdrücke (Median (Min; Max)) in der Butorphanolgruppe But 4 (0,4 mg/kg) und der Plazebogruppe (PLZ) über ein 765-minütigen Überwachungszeitraum

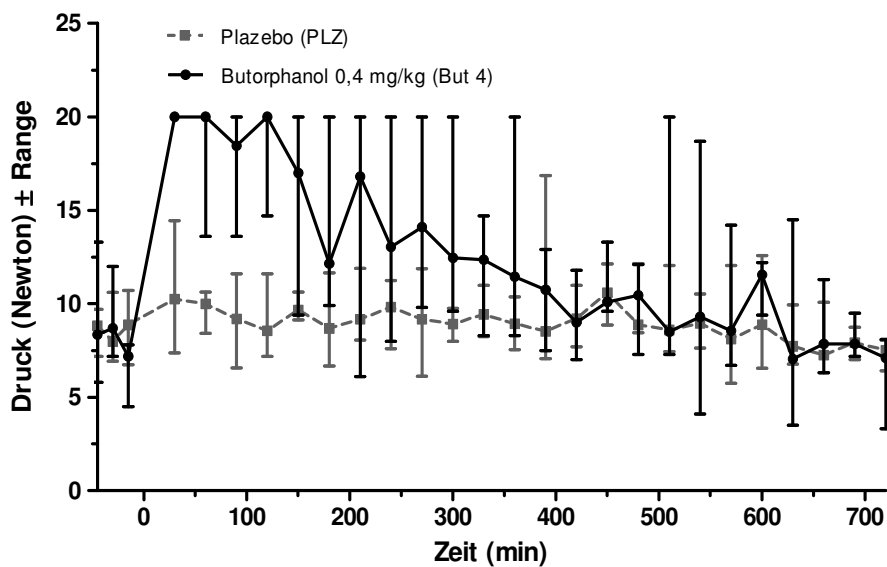
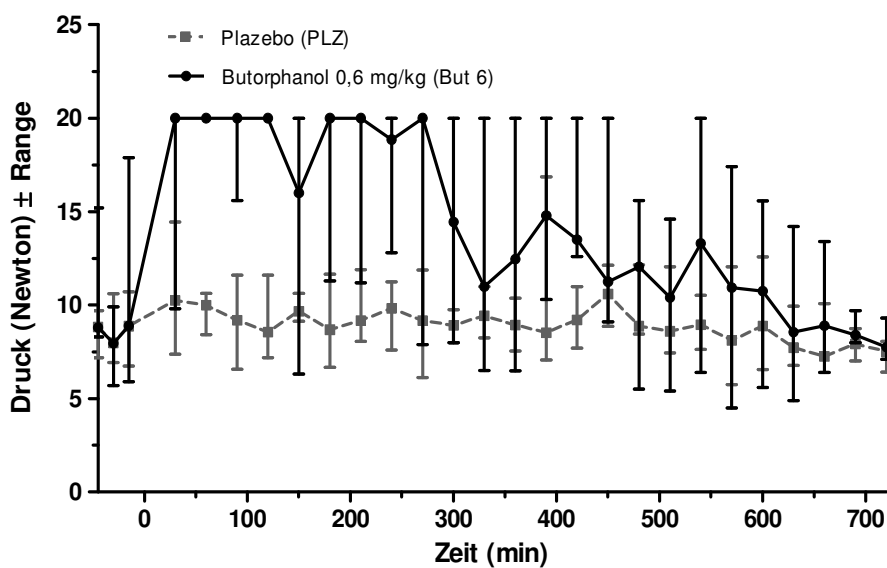


Abbildung 35: Verlauf der Reizdrücke (Median (Min; Max)) in der Butorphanolgruppe But 6 (0,6 mg/kg) und der Plazebogruppe (PLZ) über ein 765-minütigen Überwachungszeitraum (vertikale Linien: Min- und Max-Werte)



4.13. Einfluss der Dosierung von Butorphanol auf den Sedationsgrad

Vor der Injektion zu den Messzeitpunkten -45 min, -30 min und -15 min lag der Medianwert des Sedationsgrades bei allen Butorphanol- Dosierungsgruppen bei 0,00 (0,00; 0,00) (siehe Tabelle 24 und Abbildung 36). Innerhalb von 30 Minuten post injectionem stieg der mediane Sedationsgrad in allen drei Butorphanolgruppen auf 3,00 (But 2: 3,00 (2,00; 3,00), But 4: 3,00 (3,00; 3,00); But 6: 3,00 (2,00; 3,00) an. In der Gruppe mit der niedrigsten Butorphanoldosis (Gruppe But 2: 0,2 mg/kg) sank der Medianwert des Sedationsgrades bereits ab der 150. Minute, wohingegen die Medianwerte der Gruppe But 4 bis einschließlich der 180. Minute auf unverändertem Niveau blieben. Die Gruppe But 2 erreichte nach 390 Minuten und die Gruppe But 4 nach 480 Minuten wieder den Nullwert. Der Sedationswert der Gruppe But 6 fiel erst zur 240. Minute auf einen Medianwert von 2,00 (2,00; 3,00) ab und erreichte ab der 510. Minute wieder den Nullwert.

Während sich die Gruppe But 4 und But 6 nicht signifikant unterschieden, zeigte die Gruppe But 2 zu einigen Zeitpunkten signifikant ($p < 0,05$) niedrigere Sedationsgrade als die Gruppen But 4 (300., 390. und 420. Minute) und But 6 (300., 330., 390., 420. und 450. Minute) (siehe Tabelle 25).

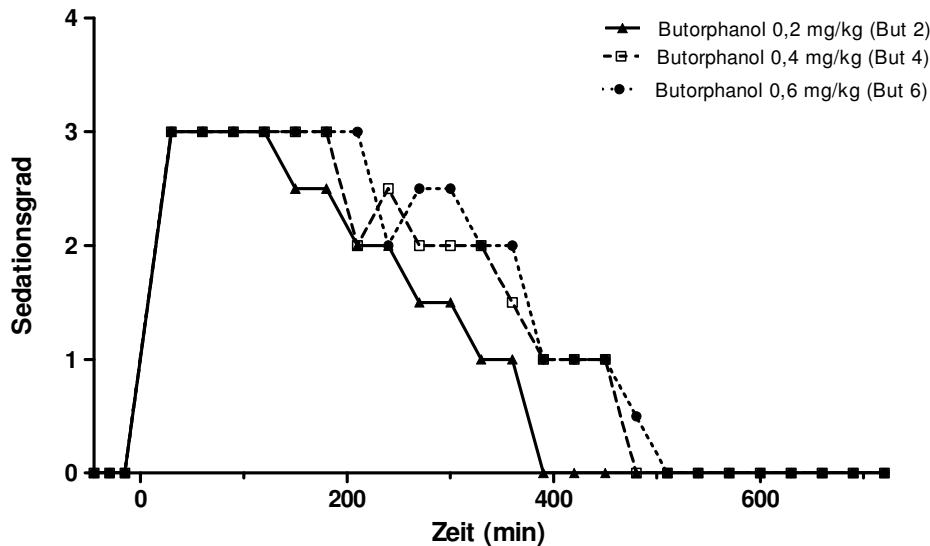
Tabelle 24: Verlauf des Sedationsgrades (Median (Min; Max)) in den drei Butorphanoldosierungsgruppen (But 2, But 4, But 6) über einen 12-stündigen Überwachungszeitraum

Zeit (min)	Butorphanol 0,2 mg/kg (But 2)	Butorphanol 0,4 mg/kg (But 4)	Butorphanol 0,6 mg/kg (But 6)
-45	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)
-30	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)
-15	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)
0	Injektion	Injektion	Injektion
30	3,00 (2,00; 3,00)	3,00 (3,00; 3,00)	3,00 (2,00; 3,00)
60	3,00 (2,00; 3,00)	3,00 (3,00; 3,00)	3,00 (3,00; 3,00)
90	3,00 (2,00; 3,00)	3,00 (3,00; 3,00)	3,00 (2,00; 3,00)
120	3,00 (2,00; 3,00)	3,00 (3,00; 3,00)	3,00 (2,00; 3,00)
150	2,50 (2,00; 3,00)	3,00 (3,00; 3,00)	3,00 (2,00; 3,00)
180	2,50 (2,00; 3,00)	3,00 (2,00; 3,00)	3,00 (3,00; 3,00)
210	2,00 (2,00; 3,00)	2,00 (2,00; 3,00)	3,00 (2,00; 3,00)
240	2,00 (1,00; 3,00)	2,50 (2,00; 3,00)	2,00 (2,00; 3,00)
270	1,50 (1,00; 3,00)	2,00 (2,00; 3,00)	2,50 (1,00; 3,00)
300	1,50 (0,00; 2,00)	2,00 (2,00; 3,00)	2,50 (1,00; 3,00)
330	1,50 (0,00; 2,00)	2,00 (1,00; 3,00)	2,00 (1,00; 3,00)
360	1,50 (0,00; 2,00)	1,50 (1,00; 2,00)	2,00 (1,00; 2,00)
390	0,00 (0,00; 1,00)	1,00 (1,00; 2,00)	1,00 (0,00; 2,00)
420	0,00 (0,00; 1,00)	1,00 (1,00; 2,00)	1,00 (0,00; 2,00)
450	0,00 (0,00; 1,00)	1,00 (0,00; 1,00)	1,00 (0,00; 2,00)
480	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 1,00)	0,50 (0,00; 2,00)
510	0,00 (0,00; 1,00)	0,00 (0,00; 1,00)	0,00 (0,00; 1,00)
540	0,00 (0,00; 1,00)	0,00 (0,00; 1,00)	0,00 (0,00; 1,00)
570	0,00 (0,00; 1,00)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 1,00)
600	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)
630	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)
660	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)
690	0,00 (0,00; 1,00)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)
720	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)

Tabelle 25: Signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) des Sedationsgrades zwischen den Buprenorphin-dosierungsgruppen (But 2, But 4, But 6)

Zeit (min)	-45	-30	-15	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360	390	420	450	480	510	540	570	600	630	660	690	720
But 2 zu But 4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
But 2 zu But 6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
But 4 zu But 6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

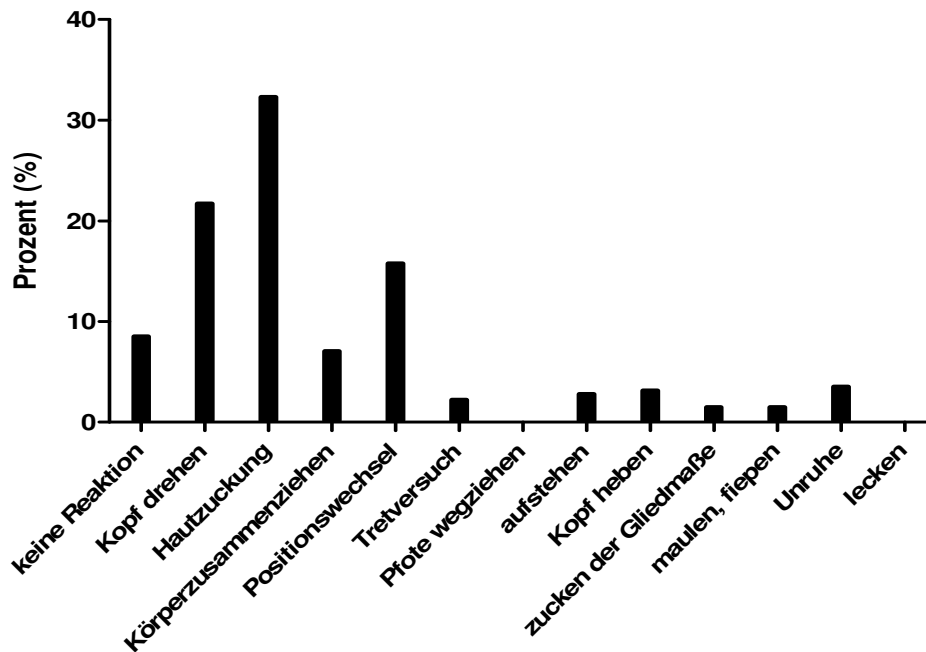
Abbildung 36: Verlauf des Sedationsgrades (Median) bei den Butorphanoldosierungsgruppen But 2 (0,2 mg/kg), But 4 (0,4 mg/kg) und But 6 (0,6 mg/kg) über einen 765-minütigen Überwachungszeitraum



4.14. Reaktionen beim thermischen Schmerztest nach Butorphanol Applikation

Auch bei den Schmerztests nach Butorphanol Applikation zeigten die Hunde ein ganz individuelles Repertoire an Schmerzreaktionen. Beim thermischen Schmerztest wiesen die Hunde Abwehrreaktionen wie Kopf drehen, Hautzuckungen, Körper zusammenziehen, Positionswechsel, Tretversuche, aufstehen, Kopf heben, fiepen und Unruhe auf. Unmittelbar nach der Injektion der drei Dosierungsstufen von Butorphanol zeigten bei 8,53 % der Versuche die Tiere bis zum Cut-out bei 55 °C keine nozifensive Reaktion. Mit 32,28 % war die Reaktion „Hautzuckung“ zusammen mit „Kopf drehen“ (21,71 %) die am häufigsten vorkommende Reaktion. „Positionswechsel“ zeigten die Tiere bei 15,77 % der Reaktionen. Andere Abwehrhaltungen, wie „Körper zusammenziehen“, „Aufstehen“, „Kopf heben“ und „Unruhe“ kamen eher selten vor (siehe Abbildung 37).

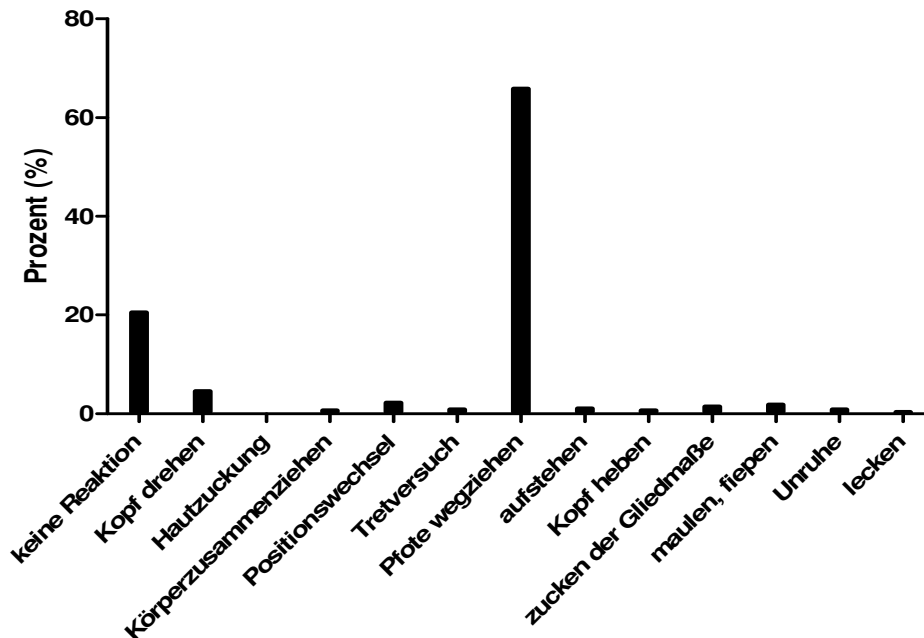
Abbildung 37: Reaktionen der sechs Hunde beim thermischen Schmerztest unter Butorphanol-Medikation



4.15. Reaktionen beim mechanischen Schmerztest nach Butorphanol Applikation

Beim mechanischen Schmerztest zeigten die Hunde ein Repertoire aus nozifensiven Reaktionen, wie Kopf drehen, Körperzusammenziehen, Positionswechsel, Tretversuche, Pfote wegziehen, aufstehen, Kopf heben, Zucken der Gliedmaße, fiepen, Unruhe und lecken der Gliedmaße. Die Hauptreaktionen waren beim mechanischen Schmerztest das „Pfortewegziehen“ mit 65,82 % und das „Kopfdrehen“ mit 4,52 % (siehe Abbildung 38).

Abbildung 38: Reaktionen der sechs Hunde beim mechanischen Schmerztest unter Butorphanol-Medikation



4.16. Plasmakonzentration und pharmakokinetische Parameter von Buprenorphin

Die durchschnittliche Plasmakonzentration von Buprenorphin nach intravenöser Bolusinjektion von 0,04mg/kg ist in Abbildung 39 zu sehen. Bei allen 6 Hunden konnten über 12 Stunden nach der Injektion durch das externe Untersuchungslabor Buprenorphinplasmawerte nachgewiesen werden (Bestimmungsgrenze 0,31 ng/mL).

Nach 30 Minuten, zur ersten Blutentnahme, lag die gemessene Plasmakonzentration bei 15,21 ng/ml (Min/Max: 7,31/37,86) (siehe Tabelle 26). Bis zur Stunde 1 fiel die Buprenorphinkonzentration im Plasma rasch auf durchschnittlich 7,29 ng/ml (Min/Max: 4,87/10,07) ab. Danach war ein geringeres Gefälle der Konzentration-Zeit-Kurve ersichtlich, so dass nach sechs Stunden ein Plasmawert von im Mittel 1,91 ng/ml (Min/Max: 1,03/2,44) und nach 12 Stunden ein Wert von 0,78 ng/ml (Min/Max: 0,33/1,13) erreicht wurde.

Abbildung 39: Mittelwerte \pm Standardabweichung der Buprenorphin-Plasmakonzentration nach intravenöser Injektion von 0,04 mg/kg Buprenorphin

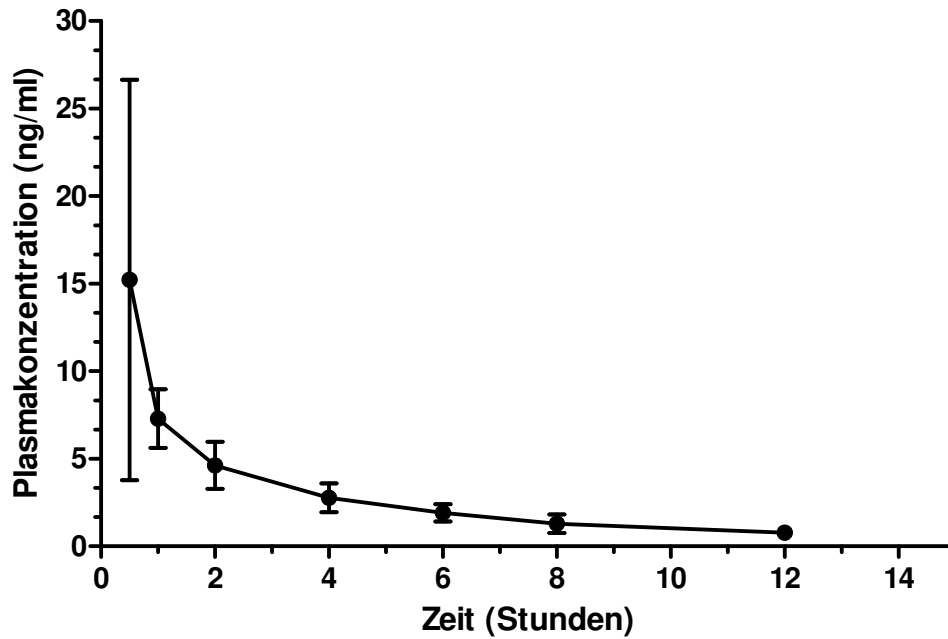


Tabelle 26: Mittelwert, Standardabweichung (SD), Minimum (Min) und Maximum (Max) der Plasmakonzentrationen (ng/ml) nach intravenöser Injektion von 0,04 mg/kg Buprenorphin

Zeit nach Injektion	Mittelwert \pm SD	Min	Max
0,5h	15,21 \pm 11,44	7,31	37,86
1h	7,29 \pm 1,67	4,87	10,07
2h	4,62 \pm 1,34	2,85	6,77
4h	2,77 \pm 0,82	1,47	3,64
6h	1,91 \pm 0,49	1,03	2,44
8h	1,29 \pm 0,54	0,62	2,21
12h	0,78 \pm 0,33	0,33	1,13

Die Gleichung $C(T) = Ae^{-\alpha T} + Be^{-\beta T}$ beschreibt den Kurvenverlauf nach dem Zwei-Kompartiment-Modell. A und B stellen die y-Achsen Abschnitte dar, α und β die Geschwindigkeitskonstanten der schnellen (α -) Phase und der langsameren (β -) Phase. Alpha charakterisiert vorwiegend die Geschwindigkeit der Verteilung und der beginnenden Ausscheidung, β vorwiegend die Geschwindigkeit der Elimination. Die durchschnittlichen Werte für die Koeffizienten, sowie die kinetischen Parameter, sind in Tabelle 27 aufgelistet.

Tabelle 27: Pharmakokinetische Parameter von Buprenorphin (0,04 mg/kg, i.v.)

Parameter	Einheit	Mittelwert (geometrisch)	Minimum	Maximum
Alpha_HL	hr	0,170	0,029	1,131
Beta_HL	hr	5,364	2,505	11,992
K10_HL	hr	0,267	0,029	2,177
Alpha	1/hr	4,082	0,613	24,124
Beta	1/hr	0,129	0,058	0,277
K10	1/hr	2,596	0,318	23,777
K12	1/hr	0,483	0,222	1,449
K21	1/hr	0,203	0,102	0,407
Cmax (gemessen)	ng/ml	15,21 (arithmetisch)	7,31	37,86
AUC	hr*ng/mL	225,447	29,728	2567,485
CL	mL/hr/kg	177,426	15,579	1345,527
Vss	mL/kg	236,049	1,455	12332,293

Alpha_HL: Halbwertszeit des ersten Abschnitts; Beta_HL: Halbwertszeit des zweiten Abschnitts; K10_HL: Halbwertszeit der Elimination; α, β : Makrokonstanten der Gleichung; K10, K12, K21: Mikrokonstanten vom Kompartiment 1 zur Ausscheidung, von Kompartiment 1 zu 2, von Kompartiment 2 zu 1; Cmax: maximale Konzentration (gemessen); AUC: area under the curve; Cl: Clearance; Vss: Verteilungsvolumen im Steady state

Die initiale Phase (α - oder Verteilungs- und Eliminationsphase) zeigt einen schnellen Abfall der Buprenorphin-Plasmakonzentration (α -Halbwertszeit: 0,170 hr), wohingegen die deutlich höhere β -Halbwertszeit von 5,364 hr auf einen verzögerten Abfall im

zweiten Abschnitt hinweist. Die gesamt Clearance beträgt 177,426 ml/hr/kg (Min/Max: 15,579/1345,527) und das Verteilungsvolumen Vss 236,049 ml/kg (Min/Max: 1,455/12332,293).

4.17. Plasmakonzentration und pharmakokinetische Parameter von Butorphanol

In Tabelle 28 sind die durchschnittlichen Plasmakonzentrationen von Butorphanol nach intravenöser Bolusinjektion von 0,4 mg/kg zu sehen. Es wurden bei allen sechs Hunden über acht Stunden durch das Institut LIPIDOMIX GmbH Butorphanol Plasmawerte nachgewiesen. Die Bestimmungsgrenze lag bei 0,207 ng/mL

Nach 0,5 Stunden wurde der Höchstwert von 44,69 ng/ml (Min/Max: 39,15/53,44) gemessen (siehe Tabelle 28). Innerhalb von zwei Stunden nach Injektion fiel die Plasmakonzentration von Butorphanol auf 19,59 ng/ml (Min/Max: 12,25/25,76) ab. Anschließend nahm das Gefälle der Konzentrationskurve ab, so dass zum Messzeitpunkt von vier Stunden ein Plasmawert von 10,40 ng/ml (Min/Max: 4,57/15,54) und nach acht Stunden ein Wert von 3,21 ng/ml (Min/Max: 1,52/4,96) vorlag.

Abbildung 40 zeigt die Konzentrations-Zeit-Kurve nach intravenöser Applikation von 0,4 mg/kg Butorphanol in linearer und halblogarithmischer Darstellung.

Abbildung 40: Konzentrations-Zeit-Kurve nach intravenöser Injektion von 0,4mg/kg Butorphanol-Injektion in linearer und halblogarithmischer Darstellung

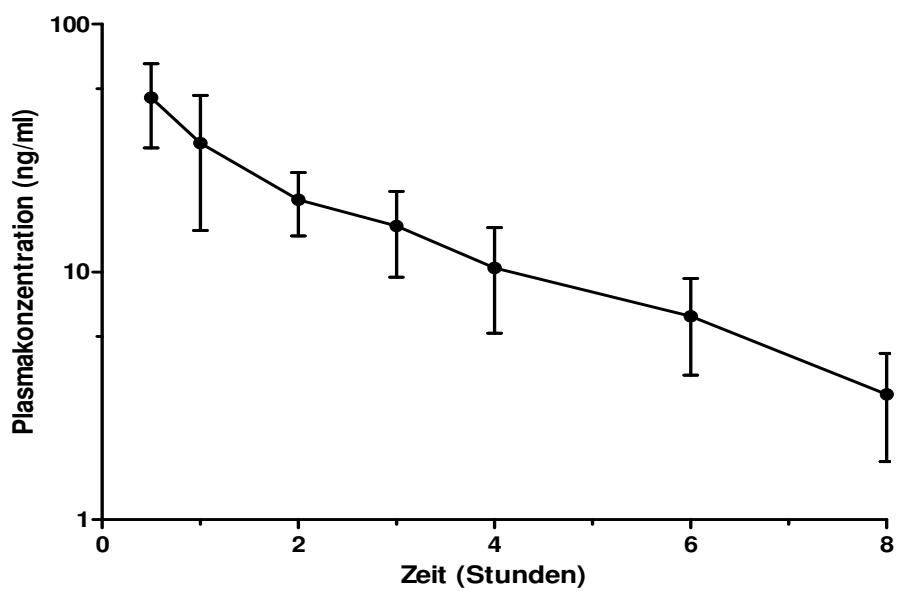
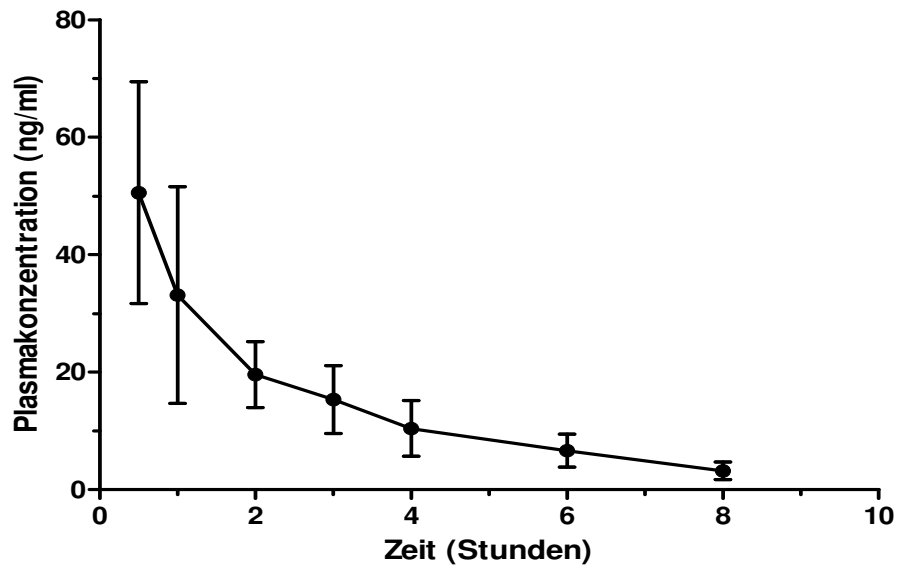


Tabelle 28: Mittelwert, Standardabweichung (SD), Minimum (Min) und Maximum (Max) der Plasmabutorphanolwerte (ng/ml) nach intravenöser Gabe von 0,4 mg/kg Butorphanol

Zeit nach Injektion	Mittelwert ± SD	Min	Max
0,5h	44,69 ± 7,67	39,15	53,44
1h	33,14 ± 18,43	13,87	67,03
2h	19,59 ± 5,61	12,25	25,76
3h	15,32 ± 5,81	8,52	23,05
4h	10,40 ± 4,73	4,57	15,54
6h	6,63 ± 2,79	2,66	9,6
8h	3,21 ± 1,49	1,52	4,96

Zur Analyse wurden bei drei Hunden die 30 min Werte verworfen, da diese unnatürlich hoch waren und dies vermutlich auf einen Messfehler zurückzuführen ist.

Die Gleichung $C = C_0 \cdot e^{-K_{10} \cdot t}$ beschreibt den Verlauf der Kurve, wobei C_0 die errechnete Plasmakonzentration zum Zeitpunkt Null darstellt und K_{10} die Eliminationskonstante.

Nach Logarithmierung beschreibt eine Gerade mit der Gleichung $\ln C = \ln C_0 - K_{10} \cdot t$ den Verlauf der Plasmakonzentration. Die Steigung der Geraden ist ein Maß für die Geschwindigkeit der Elimination.

In Tabelle 29 sind die pharmakokinetischen Parameter aufgeführt.

Tabelle 29: Pharmakokinetische Parameter nach intravenöser Butorphanolinjektion (0,4mg/kg)

Parameter	Einheit	Mittelwert (geometrisch)	Min	Max
K10_HL	hr	2,071	1,249	3,397
K10	1/hr	0,369	0,293	0,555
AUC	hr*ng/mL	121,132	78,901	191,267
Cmax (gemessen)	ng/mL	44,69 (arithmetisch)	39,15	53,44
CL	mL/hr/kg	3302,182	2091,315	5069,661
V	mL/kg	9868,038	5305,215	22443,063

K10_HL: Halbwertszeit der Elimination; K10: Eliminationsgeschwindigkeit; AUC: area under the curve; Cmax: maximale Konzentration; CL: Clearance; V: Verteilungsvolumen;

Die Halbwertszeit betrug 2,071 Stunden (Min/Max: 1,249/3,397), bei einer mittleren Clearance von 3302,182 mL/hr/kg (Min/Max: 2091,315/5069,661) und einem Verteilungsvolumen von 9868,038 ml/kg (Min/Max: 5305,215/ 22443,063) (siehe Tabelle 29). Die gemessene Höchstkonzentration (Cmax) lag bei durchschnittlich 44,69 ng/mL.

5. Diskussion

5.1. Ziel der Studie

Das Ziel dieser Studie war die Überprüfung der analgetischen Wirkung von Buprenorphin und Butorphanol in jeweils drei Dosierungsstufen nach intravenöser Applikation beim Hund mittels eines thermischen und mechanischen Schmerztests. Dabei wurde die Hypothese aufgestellt, dass durch Dosierungserhöhung sowohl eine Erhöhung als auch eine Verlängerung der analgetischen Wirkung beider Opiode erreicht werden kann.

5.2. Methode

Versuchstiere

Um vergleichbare Bedingungen zu schaffen, wurden Hunde der gleichen Rasse verwendet. Alle sechs Hunde hatten ein vergleichbares Alter und kamen aus der gleichen Haltung. Die Beurteilung der Schmerzreaktionen sollte dadurch vereinfacht werden, da es zu rasse- und altersbedingten Unterschieden in der Schmerzwahrnehmung kommen kann (HART u. MILLER 1985; WRIGHT et al. 1985).

Da eine unbekannte Umgebung, Manipulation, Lärm und fremde Menschen die Schmerzempfindung beeinflussen können (PASCOE 1992; WATERMAN-PEARSON 1997), wurden die Hunde über einen Zeitraum von 5 Monaten an den Untersuchungsraum, Materialien und Untersucherin gewöhnt. Nach dieser Zeit tolerierten die Beagle die Versuche sehr gut und zeigten während der Versuchszeit ein normales Verhalten. Sie nahmen Futter und Wasser auf und auch der Kot- und Urinabsatz waren normal. Die Hunde spielten nicht mit dem Versuchsequipment. In den beiden Studien von DIXON (2002 und 2007) zur Entwicklung des thermischen und mechanischen Test an Katzen, sowie in der Studie von HOFFMANN (2010) zur

Adaptation der Tests an Hunde, wurden die verwendeten Tiere ebenfalls über einen Zeitraum von ein bis drei Monate an die Umgebung und Geräte gewöhnt. Die Versuche wurden in einer ruhigen Umgebung mit einer konstanten Raumtemperatur von 22-23 °C durchgeführt.

Mechanischer und thermischer Schmerztest

Die Mess- und Heizelektroden des thermischen Schmerztest hatten ein geringes Gewicht und wurden so an dem Hund angebracht, dass dieser sich ohne Komfortverlust hinlegen konnte. Das Anlegen der elastischen Bänder um den Thorax, sowie das Anschließen der zur Messung nötigen Kabel, wurden von den Hunden sehr gut toleriert. Bei der Entwicklung des Tests an Katzen, haben diese den Test ebenfalls gut toleriert (DIXON et al. 2002). Anders als bei den Katzen in der Studie von DIXON et al. (2002), konnten in der vorliegenden Studie, sowie auch in der Studie von HOFFMANN (2010), die Kabel den Versuchstag über am Hund belassen werden, so dass bei der Messung der Schmerzschwelle keine Manipulation am Hund direkt nötig war. Trotz der Kabel konnten sich die Hunde im Gehege frei bewegen. Der thermische Schmerztest erfüllte die von NOLAN (1987) beschriebenen Grundsätze eines guten Schmerztests, indem der Schmerzreiz so schwach wie möglich gewählt und sofort gestoppt wurde, sobald das Tier eine nozifensive Reaktion zeigte. Die gezeigten Reaktionen entsprachen natürlichen Bewegungsabläufen. Desweiteren wurde ein Sicherheitsstopp von 55 °C gewählt, um Hautschäden zu vermeiden.

Die von DIXON et al. (2002) entwickelte und in vorliegender Untersuchung verwendete Methode, thermische Reize zu benutzen, um das Empfinden von Schmerzen zu messen, wurde bereits in verschiedenen Studien erfolgreich an der Katze angewendet, um die antinozizeptiven Effekte einiger Analgetika, wie Buprenorphin, Butorphanol, Morphin, Dexmedetomidin, Methadon und Tramadol zu überprüfen (ROBERTSON et al. 2003; LASCELLES u. ROBERTSON 2004b; STEAGALL et al. 2006; STEAGALL et al. 2007; STEAGALL et al. 2008a; STEAGALL et al. 2008b; SLINGSBY et al. 2009). Eine Studie belegt die Anwendbarkeit dieses thermischen Schmerztests auch beim Hund und wurde dort erfolgreich zur Beurteilung der analgetischen Wirkung von

starken Opioiden (Fentanyl, Levomethadon) und dem NSAID Metamizol angewendet (HOFFMANN 2010).

Auch der mechanische Test hatte ein geringes Gewicht und beeinträchtigte die Tiere nicht in ihrem Normalverhalten (DIXON et al. 2007). Der speziell entwickelte Druckmesszylinder ließ sich leicht anlegen und wurde von den Hunden gut toleriert. Aufgrund der guten Toleranz konnten die Luftschläuche auch zwischen den Messungen am Tier belassen werden, so dass zu den Messungen keine Manipulation am Tier notwendig war. Genau wie für das thermische Schmerzmodell wurden die Hunde über einen Zeitraum von 5 Monaten an den Versuchsraum, die Untersucherin und an das Tragen der Druckmesszylinder und baugleichen Dummies, sowie an die angebrachten Luftschläuche gewöhnt. In anderen Studien an Katzen und auch an Hunden wurden diese ebenfalls über mehrere Wochen bis hin zu drei Monaten an die Versuchsprozedur gewöhnt (STEAGALL et al. 2006; DIXON et al. 2007; STEAGALL et al. 2008a; STEAGALL et al. 2008b; HOFFMANN 2010).

Die Handhabung des mechanischen Schmerztests bedurfte einer gewissen Übung. Insbesondere der gleichmäßige manuelle Druckaufbau barg Schwierigkeiten und ist als kritisch anzusehen. Auch wenn die Druckrate aufgrund der zwei Warnleuchten vergleichsweise gleichmäßig war, so konnte eine exakte Druckapplikation von 0,8 N pro Sekunde nicht gewährleistet werden. Da man davon ausgeht, dass die Reizschwelle durch die Druckrate beeinflusst wird (LE BARS et al. 2001) wäre eine maschinell erzeugte, gleichmäßige Drucksteigerung zu bevorzugen. Auch der mechanische Schmerztest wurde bereits in vielen Studien an der Katze erfolgreich zur Evaluation der analgetischen Potenzen einiger Analgetika, wie Morphin, Methadon, Buprenorphin, Tramadol und Carprofen, verwendet (STEAGALL et al. 2006; DIXON et al. 2007; STEAGALL et al. 2007; STEAGALL et al. 2008a; STEAGALL et al. 2008b). In der Studie von HOFFMANN (2010) wurde die Anwendbarkeit des mechanischen Schmerztests beim Hund gemeinsam mit dem Hersteller überprüft und erfolgreich zur Beurteilung der analgetischen Wirkung von starken Opioiden (Fentanyl, Levomethadon) und dem NSAID Metamizol angewendet.

Sowohl der thermische, als auch der mechanische Schmerztest der Firma TOPCAT METROLOGY sind so konzipiert, dass sich die Hunde in den Untersuchungsboxen frei bewegen konnten und während der Messung nicht fixiert oder manipuliert werden mussten (DIXON et al. 2002; DIXON et al. 2007). Dadurch konnte eine durch Manipulation modifizierte Schmerzantwort ausgeschlossen werden.

Reaktionen

Die in der Studie gezeigten Reaktionen beim thermischen Test waren insbesondere Hautzuckungen, Kopfdrehen, und Positionswechsel, und beim mechanischen Schmerztest Pfotewegziehen, Positionswechsel und Kopfdrehen. Auch in anderen Studien wurden ähnliche Beobachtungen gemacht. So beschreibt DIXON (2002) bei der Entwicklung eines thermischen Tests für die Anwendung bei Katzen die Reaktionen Hautflick, Kopfdrehen, Fluchtbewegung und Vokalisation. Bei der Entwicklung des mechanischen Schmerztests zeigten sich ebenfalls das Wegziehen der Pfote und Kopfdrehen, neben Beißversuchen und Vokalisation (DIXON et al. 2007). Dies stimmt auch mit den Erfahrungen von HOFFMANN (2010) überein. Auch andere Autoren sahen in ihren Studien diese Reaktionen als nozifensive Reaktion an (ROBERTSON et al. 2003; LASCELLES u. ROBERTSON 2004a; LASCELLES u. ROBERTSON 2004b; ROBERTSON et al. 2005; MURRELL et al. 2007; MILLETTE et al. 2008; SLINGSBY u. TAYLOR 2008).

Die Reaktionen beim thermischen Schmerztest ließen eine Unterscheidung zwischen Reflexen (z.B. Pannikulusreflex) und einer bewussten Reaktion, wie das Kopfdrehen zu. Basierend auf den Arbeiten von DIXON et al. (2002) und MURRELL et al. (2007) wurde in dieser Arbeit, ebenso wie in der Studie von HOFFMANN (2010), bereits das Hautzucken als Reflex (dem immer direkt eine bewusste Reaktion folgte) als Schmerzschwelle bewertet. In der Literatur wird dies kontrovers diskutiert. Einige Autoren sind der Ansicht, dass unbedingt eine Differenzierung von Reflex und bewusster Reaktion als Schmerzreaktion stattfinden muss (RICE u. KENSHALO 1962; CHAPMAN et al. 1985; HARGREAVES et al. 1988).

Beim mechanischen Schmerzmodell trat dieses Problem nicht auf, da alle Reaktionen eindeutig bewusste Handlungen waren.

Hautläsionen

Der mechanische Test verursachte keinerlei Hautveränderungen, wohingegen nach einem Versuchstag beim thermischen Test leichte Schwellungen und Rötungen auftraten. Nach 2-3 Tagen bildeten sich vereinzelt Krusten, die aber innerhalb einer Woche wieder verheilten. In der Studie von DIXON (2002) wird auf ähnliche Hautveränderungen hingewiesen. Auch die Katzen zeigten einige Tage nach den Versuchen minimale Hautirritationen, die schnell abheilten. Nach HOFFMANN (2010) traten auch in der Studie zur Adaption des thermischen Schmerztest an den Hund, trotz der Verwendung eines Sicherheitsstops von 55 °C, Hautverbrennungen auf. Die Autorin sah eine mögliche Ursache in der, von Hand gefertigten thermischen Sonden. Es bestand die Möglichkeit, dass sich die Hitze ungleichmäßig an der Sondenoberfläche verteilt hat. Der Hersteller hat daraufhin die Sonden verbessert (DIXON 2009), so dass die Irritationen in der vorliegenden Studie deutlich geringer ausfielen.

Versuchsablauf

Im Untersuchungsraum wurde auf eine leise Umgebung mit Hintergrundmusik geachtet, so dass die Hunde nicht durch laute Geräusche abgelenkt wurden (DIXON et al. 2002; DIXON et al. 2007). Da die Auslösung und Beurteilung der Schmerzreize und -antworten während der gesamten Versuchszeit immer von derselben Person durchgeführt wurden, konnten individuelle Unterschiede in der Beurteilung der Reaktionen ausgeschlossen werden. Durch eine sorgfältige Vorbereitung und Durchführung der Versuche, wie das Rasieren und das präzise Anbringen des Equipments, konnte ein hohes Maß an Reproduzierbarkeit erreicht werden (DIXON et al. 2002). Dies ist an konstanten Werten der Plazebogruppe erkennbar. Durch Verwendung eines Randomisierungsschemas hatte die Untersucherin keinerlei Kenntnis über die Art der Schmerzmittel, so dass davon ausgegangen werden kann, dass die Beurteilung objektiv erfolgte. Die dennoch auftretenden Schwankungen der

Ergebnisse einzelner Hunde sind auf individuelle Unterschiede in der Schmerzempfindung und auf unterschiedliche Reaktionen auf Opioide zurückzuführen (LASCELLES u. ROBERTSON 2004b). Auch in der Studie von HOFFMANN (2010) reagierte ein Hund unter Fentanyl mit einer deutlich niedrigeren Erhöhung der thermischen und mechanischen Schmerzschwelle. Da auch die Fentanyl-Plasmakonzentration bei diesem Hund wesentlich niedriger lag als bei den anderen Hunden, beruhte die abgeschwächte analgetische Reaktion dieses Hundes vermutlich auf einer abweichenden Pharmakokinetik.

Der zeitliche Abstand zweier Messungen betrug in Anlehnung an DIXON et al. (2002) zwischen 15 und 30 Minuten. So konnten Haut und Heizelektrode ausreichend abkühlen, um eine gute Reproduzierbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten. Allerdings war die zu Studienbeginn festgelegte Zeitspanne von 10 Minuten zwischen dem erstmaligen Anbringen der thermischen Messelektrode und der ersten Messung der Hauttemperatur zu gering gewählt. Sowohl in der Bedienungsanleitung der Firma TOPCAT METROLOGY als auch in den Publikationen von DIXON et al. (2002) und ROBERTSON u. TAYLOR (2004) wird sogar nur ein Zeitintervall von 5 Minuten angegeben. In der hier vorliegenden Studie wurde bereits ein Abstand von 10 Minuten gewählt. Da aber die Hauttemperaturen bis zur Injektion der Opioide oder des Placebos keine Konstanz zeigten, scheint diese Zeitspanne als zu gering gewählt. In der Studie von LASCELLES u. ROBERTSON (2004b) wurde beim thermischen Schmerztest an Katzen ein Zeitintervall zwischen dem ersten Anbringen der Messelektrode und der Messung der Hauttemperatur von 15 Minuten gewählt. In der Studie von HOFFMANN (2010) wurde ein Zeitintervall von 30 Minuten eingehalten. Die Werte für die Hauttemperatur waren über den gesamten Versuchszeitraum konstant. Dies sollte in zukünftigen Studien berücksichtigt werden.

Pharmakokinetik

Während des Schmerztests wurde auf eine Blutentnahme zur Bestimmung der Pharmakokinetik verzichtet, da sonst die Hunde hätten manipuliert werden müssen. Dies hätte unter Umständen die Ergebnisse der Schmerztests beeinträchtigt (ROBERTSON et al. 2003). In einer zusätzlichen Versuchsreihe wurden den gleichen

Hunden nach intravenöser Gabe von 0,04 mg/kg Buprenorphin oder 0,4 mg/kg Butorphanol Blut entnommen und zur pharmakokinetischen Bestimmung zur LIPIDOMIX GmbH geschickt. Die Auswahl der Zeitpunkte der Blutentnahmen lag bei beiden Opioiden zeitlich zu weit auseinander. Besonders in der ersten Stunde sollten in zukünftigen Studien häufiger Blutproben entnommen werden, um den Zeitpunkt des Plasmakonzentrationspeaks und die Anflutung bestimmen zu können (ANDALUZ u. CARBO 2008).

5.3. Einfluss der Dosierungen von Buprenorphin und Butorphanol auf den Sedationsgrad

In der Literatur wird vielfach diskutiert, in wie weit eine tiefe Sedation die Reaktionsfähigkeit auf Schmerzreize beeinflusst und somit nicht eindeutig zu beurteilen sei, ob eine Schmerzreaktion aufgrund der Sedation oder wirklicher analgetischer Wirkung ausgeblieben ist (SLINGSBY u. TAYLOR 2008). Um eine Dosierungsempfehlung aussprechen zu können, muss demnach beurteilt werden, ob die, durch die Buprenorphin- oder Butorphanol-Injektion verursachte Sedierung, das Reaktionsvermögen auf einen Schmerzreiz beeinflusst. Dafür ist besonders die Phase der tiefen Sedierung (Sedierungsgrad 3) von Bedeutung, da in dieser Phase die analgetischen Effekte auftraten.

In der vorliegenden Studie zeigten die Hunde trotz tiefer Sedierung Schmerzreaktionen, so dass davon auszugehen ist, dass die Sedierung die Schmerzempfindung nicht nennenswert beeinflusst. Dies konnte in der Studie von HOFFMANN (2010) zur Adaption des thermischen und mechanischen Schmerztests an den Hund bestätigt werden. Hier wurde der Effekt einer Sedierung auf die Schmerzschwelle überprüft. Nach Gabe von 0,02 mg/kg Acepromazin i.m. kam es bei keinem der beiden Tests zu einer Schmerzschwellenerhöhung. Die Studie von WEGNER et al. (2008) bestätigt die Ergebnisse von HOFFMANN (2010) bei einer Verabreichung von 0,1 mg/kg Acepromazin beim Hund für einen thermischen Test. Im Gegensatz dazu konnte STEAGALL et al. (2008b) aber zeigen, dass nach

Acepromazingabe (0,1 mg/kg) bei Katzen die mechanischen Reizwerte deutlich anstiegen und die Katzen eine verzögerte Schmerzreaktion zeigten. Acepromazin wird eigentlich keine analgetische Wirkung zugesprochen. Dennoch wird es kontrovers diskutiert und bedarf weiterführender Untersuchungen, ob die in der Studie verzögerten Schmerzreaktionen auf den sedativen Effekt oder doch auf vorhandene analgetische Wirkung des Acepromazins zurückzuführen ist (STEAGALL et al. 2008b). In einer weiteren Studie wurde die analgetische Potenz verschiedener Dosierungen von Dexmedetomidin bei Katzen überprüft. In dieser Studie zeigten die Tiere trotz Sedation Schmerzreaktionen, so dass der Autor ausschließen konnte, dass die Sedation das Reaktionsvermögen der Katzen beeinträchtigte (SLINGSBY u. TAYLOR 2008).

5.4. Einfluss der Dosierung von Buprenorphin auf die Schmerzempfindlichkeit

Beim thermischen Schmerztest war bei der Schmerztemperatur und bei Delta T (Differenz zwischen Schmerztemperatur und Hauttemperatur) nach Buprenorphin-Injektion eine dosisabhängige Reizantwort lediglich in Bezug auf die Dauer der analgetischen Wirkung zu erkennen, nicht aber in Bezug auf die Stärke der Analgesie. So zeigte die Gruppe Bpr 4 (0,04 mg/kg) mit 6,5 Stunden eine länger anhaltende Analgesie als die Gruppe Bpr 2 (5 h) (0,02 mg/kg). In der Gruppe Bpr 6 (0,06 mg/kg) zeigten sich immer wieder Phasen von bis zu einer Stunde, in der keine signifikanten Unterschiede in der Reizantwort im Vergleich zur Placebogruppe aufgezeigt werden konnten, so dass davon auszugehen ist, dass keine durchgehend gesicherte Analgesie aufgebaut werden konnte. Die Dauer von 6,5 Stunden beim thermischen Test nach 0,04 mg/kg liegt unter denen in der Literatur empirisch ermittelten Richtwerten von 8-10 Stunden (FREYE 1999), bzw. nach WAGNER (2009) 8-12 Stunden. BROCK (1995) hingegen hält nach seiner Erfahrung eine Analgesiedauer von 4-6 Stunden bei starken Schmerzen für wahrscheinlicher (BROCK 1995).

Dass bei der höchsten Dosierung keine durchgehende Analgesie nachgewiesen werden konnte, könnte bereits ein Hinweis auf das Vorliegen eines Ceiling-Effekts sein. Dementgegen stehen jedoch die Ergebnisse des mechanischen Schmerztests, wo die Analgesiedauer bis zu einer Dosierung von 0,06 mg/kg Buprenorphin verlängert werden konnte (Bpr 2: 2 Stunden; Bpr 4: 3 Stunden; Bpr 6: 5 Stunden). Ein weiterer Beleg für das Eintreten des Ceiling-Effekts ist, dass sowohl beim thermischen als auch beim mechanischen Schmerzmodell die maximale Analgesiestärke schon mit der geringsten Dosierung von Buprenorphin (0,02 mg/kg) erreicht wurde und nicht weiter gesteigert werden konnte. In der Literatur wird das Vorhandensein eines Ceiling-Effekts bei Buprenorphin kontrovers diskutiert. DAHAN (2005) definiert den Ceiling-Effekt als einen maximalen Effekt, der sich durch eine Dosiserhöhung nicht weiter verstärkt. Buprenorphin zeigt beim Menschen eine glockenförmige Dosis-Wirkungskurve, so dass eine Dosissteigerung nach Erreichen der Maximalwirkung zu einer teilweisen Antagonisierung der analgetischen Wirkung führt (PEDERSEN et al. 1986; PICK et al. 1997; LUTFY et al. 2003). Da Buprenorphin ein partieller μ -Agonist und κ -Antagonist ist, ist seine Wirkung gegenüber einem reinen Agonisten begrenzt. Bei einer Überschreitung der Schwellendosis kann es zu einer Zunahme der Nebenwirkungen kommen und durch seinen antagonistischen Opioidanteil zur Abnahme der Analgesie führen. Aufgrund dessen empfehlen viele Autoren Buprenorphin nicht für den Einsatz bei starken Schmerzen (RAFFE 1992; BROCK 1995; PICK et al. 1997). Demgegenüber belegen andere Studien lediglich einen Ceiling-Effekt in Bezug auf die Atemdepression, ohne zusätzliche Abschwächung der Analgesie (COWAN et al. 1977a; WALSH et al. 1994; DAHAN et al. 2005; DAHAN 2006; DAHAN et al. 2006).

Auffällig an den Ergebnissen war ebenfalls, dass in der vorliegenden Studie im thermischen Modell für die Dosierung 0,02 und 0,04 mg/kg mit 5 bzw. 6,5 Stunden eine deutlich längere analgetische Wirkung detektiert werden konnte als im mechanischen Modell (2 bzw. 3 Stunden). Ähnliche Beobachtungen machte auch STEAGALL (2008a, 2007) in zwei Studien, in denen nach Buprenorphinapplikation an Katzen, ähnlich wie in der vorliegenden Studie, ein vergleichbarer thermischer Schmerztest deutlich längere Analgesien nachwies als ein vergleichbares

mechanisches Schmerzmodell. Eine weitere Studie zeigte nach Meperidingabe an Katzen ein ähnliches Phänomen (MILLETTE et al. 2008). Die Schmerzschwelle war im thermischen Modell, welches ebenfalls vergleichbar zu dem in der vorliegenden Studie war, 15 bis 60 Minuten und erneut 120 Minuten nach Wirkstoffapplikation erhöht, wohingegen diese im mechanischen Modell nur 30 Minuten nach Wirkstoffgabe signifikant erhöht war. Dies stimmt mit den Ergebnissen für die Applikation von Methadon und Morphin an Katzen aus der Studie von STEAGALL et al. (2006) überein. Auch hier zeigte der thermische Test jeweils eine länger messbare Analgesie. Nach Buprenorphinapplikation zeigte in der Studie von STEAGALL et al. (2006) der mechanische Schmerztest im Gegensatz zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie jedoch einen deutlich längeren analgetischen Effekt als der thermische Test (mechanischer Test: 3h, thermischer Test: 45 min). Dagegen konnte HOFFMANN (2010) in ihrer Studie nach Verabreichung der beiden μ - Agonisten Levomethadon und Fentanyl und dem NSAID Metamizol nur relativ geringe Unterschiede in der Wirkungsdauer zwischen den beiden Testverfahren (30 Minuten) aufzeigen, so dass nach HOFFMANN (2010) sowohl der thermische als auch der mechanische Test zur Überprüfung des analgetischen Effekts reiner μ -Agonisten und des NSAID's Metamizols geeignet sei.

Die unterschiedlichen Ergebnisse zwischen dem thermischen und mechanischen Schmerzmodell der Firma TOPCAT METROLOGY machen deutlich, wie wichtig es für eine Dosierungsempfehlung ist, verschiedene Schmerztests und damit Schmerzqualitäten mit einzubeziehen (STEAGALL et al. 2008a; STEAGALL et al. 2008b). Die meisten Nozizeptoren sprechen zwar auf mechanische und thermische Reize an, reagieren aber mit unterschiedlichen Reizschwellen (RAFFE 1997). Beim mechanischen Test werden durch Drücken der Pins gegen den Unterarm des Hundes nicht nur Nozizeptoren der Haut, sondern auch der Muskulatur und des Periosts aktiviert. Dadurch werden A δ - und C-Fasern zur Schmerzweiterleitung einbezogen. Beim thermischen Test ist hingegen davon auszugehen, dass hauptsächlich C- Fasern aktiviert werden (CASEY u. MORROW 1983; LASCELLES u. ROBERTSON 2004a; STEAGALL et al. 2008a; STEAGALL et al. 2008b). Dies könnte die unterschiedlichen Ergebnisse der beiden Schmerztests erklären. STEAGALL (2008a) sieht darin die

Begründung, dass der mechanische Schmerztest für Dosis-Wirkungsstudien geeigneter sei. Anhand der hier vorliegenden Untersuchung kann diese Theorie jedoch nicht bestätigt werden. Über die Gründe der teilweise extrem in Bezug auf die Analgesiedauer variierenden Ergebnisse zwischen thermischen und mechanischen Testsystemen kann an dieser Stelle nur spekuliert werden. Mögliche Ursachen liegen zum einen in den unterschiedlichen Wirkmechanismen verschiedener Analgetika bzw. Opioide. Zum anderen muss aber auch die Methodik des mechanischen Schmerztests überdacht werden, da dort der Druck manuell aufgebaut wurde und somit als mögliche Fehlerquelle anzusehen ist. In weiteren Studien sollte deshalb geklärt werden, ob sich die Werte bei einem elektronisch kontrollierten Druckaufbau weiterhin so verhalten.

Ingesamt gesehen unterscheiden sich die vorliegenden Ergebnisse an Hunden von den Resultaten, die STEAGALL et al. (2008a) in seiner Studie zur Bestimmung der dosisabhängigen antinozizeptiven Effekte von Buprenorphin bei Katzen darlegt. Er untersuchte die analgetische Wirkung von 0,01 mg/kg, 0,02 mg/kg und 0,04 mg/kg Buprenorphin nach intravenöser Verabreichung anhand eines vergleichbaren thermischen und mechanischen Schmerztests. Die Ergebnisse beim thermischen Schmerztest lagen für die Dosierung von 0,02 mg/kg Buprenorphin mit 2 Stunden deutlich unter den Ergebnissen der vorliegenden Studie (5 Stunden). Bei einer Dosierung von 0,04 mg/kg hingegen führte die Studie von STEAGALL et al. (2008a) zu einer längeren analgetischen Wirkung (8 Stunden) als in der vorliegenden Studie (6,5 Stunden). Die höchste Dosierung brachte in der Studie beim mechanischen Schmerzmodell eine Analgesie von 2 Stunden und lag damit unter den Ergebnissen der vorliegenden Studie (3 Stunden) (STEAGALL et al. 2008a). In einer weiteren Studie von STEAGALL et al. (2007) erzeugte die subkutane Injektion von 0,01 mg/kg Buprenorphin bei einem vergleichbaren thermischen Schmerztest eine Analgesie von 8 Stunden und lag damit deutlich über den Ergebnissen der vorliegenden Studie (maximal: 6,5 Stunden), wohingegen beim mechanischen Schmerztest lediglich eine Analgesie von 2 Stunden nachzuweisen war. Es lässt sich vermuten, dass die unterschiedlichen Zeitspannen der Analgesie bei Katzen und Hunden auf die unterschiedliche Verteilung der Rezeptoren und Ansprechbarkeit auf Opioide zurückzuführen ist (LASCELLES u. ROBERTSON 2004b; SLINGSBY u. TAYLOR

2008; STEAGALL et al. 2008a). In einer Studie am Hund wurde die analgetische Potenz nach intravenöser Applikation von 0,02 mg/kg Buprenorphin anhand eines anders aufgebauten thermischen Schmerztests an der Vordergliedmaße und einem mechanischen Schmerztest (Semmes-Weinstein Ästhesiometer, modifiziert nach von Frey) bestimmt (PIEPER et al. 2010). Die intravenöse Buprenorphingabe brachte im thermischen Modell eine Analgesie von 6 Stunden und lag damit eine Stunde über den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung, wohingegen das mechanische Schmerzmodell keine verwertbaren Ergebnisse zeigte. Die unterschiedlichen Ergebnisse zu der vorliegenden Studie lassen sich durch andere verwendete Schmerztests erklären. Des Weiteren mussten die Hunde zur Durchführung des mechanischen Schmerztests fixiert werden, so dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Manipulation am Hund die Ergebnisse beeinträchtigt hat (BUSHNELL et al. 1983; DIXON et al. 2002).

Da in der Literatur häufig stark variierende analgetische Effekte nach Opioidgabe, abhängig von Alter, Individuum, Pharmakokinetik und Allgemeinzustand gesehen wurden, wurde die Plasmakonzentration von 0,04 mg/kg i.v. Buprenorphin bestimmt (LASCELLES u. ROBERTSON 2004a; ROBERTSON et al. 2005; SLINGSBY u. TAYLOR 2008; STEAGALL et al. 2008a). Dadurch konnten individuelle Unterschiede in der Reaktion auf den thermischen und mechanischen Reiz besser interpretiert und einer Plasmakonzentration zugeordnet werden.

In der Literatur findet man verschiedene Angaben über die Halbwertszeiten und maximalen Plasmakonzentrationen von Buprenorphin bei Hunden als auch bei Katzen. In der Studie von ANDALUZ und CARBO (2008) wurde die Pharmakokinetik von 0,02 mg/kg Buprenorphin nach intravenöser Applikation beim Hund bestimmt. Nach Analyse der Plasmakonzentrationen nach einem Drei-Kompartiment-Modell wurde eine Eliminationshalbwertszeit von $266,6 \pm 80,0$ min und eine maximale Plasmakonzentration von $26,1 \pm 5,3$ ng/ml ermittelt (ANDALUZ u. CARBO 2008). In der vorliegenden Studie konnte eine höhere Eliminationshalbwertszeit von 321,84 min bei einer Dosierung von 0,04 mg/kg Buprenorphin detektiert werden. Die maximale Plasmakonzentration hingegen lag mit 19,53 ng/ml etwas niedriger.

In der Studie von ROBERTSON (2005) wurde die Kinetik von 0,02 mg/kg Buprenorphin nach intravenöser Applikation im Vergleich zur transmukosalen Administration bei der Katze bestimmt. Nach intravenöser Bolusgabe wurde die Nicht-Kompartiment-Analyse verwendet. Die Eliminationshalbwertszeit ist vergleichbar mit der der vorliegenden Studie und beträgt 386,3 min. Die maximale Plasmakonzentration schwankte erheblich zwischen 2,65 und 259 ng/ml (ROBERTSON 2005). Auch in der hier vorliegenden Kinetikstudie traten Schwankungen von Cmax zwischen 7,31 und 37,86 ng/ml auf ($\bar{\text{C}}_{\text{max}}$ 15,21 ng/ml).

Bei Verwendung des thermischen Schmerztests, zeigten die Hunde, bei einer Buprenorphindosierung von 0,04 mg/kg, über eine Zeit von 6,5 Stunden signifikante antinozizeptive Reaktionen; beim mechanischen Test war dies nur über eine Dauer von 3 Stunden der Fall. Die mittleren Plasmakonzentrationen lagen in diesen Zeitspannen zwischen 15,21 ng/ml und 1,91 ng/ml bzw. 15,21 ng/ml und 2,77 ng/ml. ROBERTSON (2005) konnte bei Katzen für die Zeitdauer maximaler Delta T-Werte im thermischen Schmerzmodell Buprenorphinplasmakonzentrationen zwischen 1,41 ng/ml und 4,15 ng/ml nachweisen.

Zur ersten Schmerzmessung nach 30 min zeigten die Hunde sowohl im thermischen als auch im mechanischen Schmerztest maximale Antinozizeption. Auch die Plasmakonzentration von Buprenorphin erreichte zur ersten Blutentnahme nach 30 min ihren Maximalwert. In der Studie von ROBERTSON (2005) konnte direkt nach 5 Minuten die maximale Buprenorphinplasmakonzentration gemessen werden; die maximale antinozizeptive Reaktion trat allerdings erst nach 90 Minuten auf.

Obwohl die Buprenorphinplasmakonzentration in der vorliegenden Studie zügig absank, blieb die Analgesie noch bestehen. Nach ANDALUZ (2008) kann anhand einer Pharmokokinetik nicht die klinische Wirkung vorhergesagt werden. Besonders bei Opioiden gäbe es deutliche Zeitunterschiede zwischen den Plasmapeakkonzentrationen und der maximalen Wirkung. Deshalb dürfe die Kinetik nicht allein zur Interpretation der analgetischen Wirkung eines Opioids herangezogen werden. ROBERTSON (2005) gibt als Erklärung eine mögliche analgetische Wirkung

der Metaboliten von Buprenorphin an, die jedoch in seiner Studie nicht untersucht wurden. Er regt an, dass dies in weiterführenden Studien untersucht werden müsse.

In der vorliegenden Studie zeigte ein Hund besonders in niedrigen Dosierungen von Buprenorphin eine geringere Analgesie bzw. eine kürzere Dauer der analgetischen Wirkung nach Buprenorphin-Applikation als die anderen Hunde. Die mittlere Plasmakonzentration der sechs Hunde, die zu einem analgetischen Effekt geführt hat, lag zwischen 1,91 ng/ml und 15,21 ng/ml. Der Hund, der eine niedrigere Schmerzschwelle zeigte, hatte in diesem Zeitraum eine Plasmakonzentration zwischen 2,44 ng/ml und 12,6 ng/ml und zeigte damit ähnliche Plasmakonzentrationen wie die anderen Hunde. Dies entspricht den Ergebnissen von ROBERTSON et al. (2005) bei Katzen, dass die Plasmakonzentrationen von Buprenorphin nicht korreliert sind mit der bestehenden Analgesie, so dass die abgeschwächte analgetische Reaktion vermutlich auf individuelle Unterschiede in der Schmerzempfindung und nicht auf die Pharmakokinetik zurückzuführen sind. Auch in der Studie von HOFFMANN (2010) reagierte ein Hund nach Fentanylgabe mit einer deutlich niedrigeren Erhöhung der thermischen und mechanischen Schmerzschwelle im Vergleich zu den anderen fünf Hunden. Dieser Hund wies jedoch im Gegensatz zur vorliegenden Studie eine niedrigere Plasmakonzentrationen auf, so dass die Autorin davon ausgeht, dass die abgeschwächte analgetische Reaktion dieses Hundes vermutlich auf einer abweichenden Pharmakokinetik und nicht auf interindividuellen Unterschieden im Schmerzempfinden beruht.

5.5. Einfluss der Dosierung von Butorphanol auf die Schmerzempfindlichkeit

Beim thermischen Schmerztest war im Rahmen der Schmerztemperatur nach Butorphanol-Injektion ähnlich wie nach Buprenorphininjektion eine dosisabhängige Reizantwort lediglich in Bezug auf die Dauer der analgetischen Wirkung zu erkennen, nicht aber in Bezug auf den Grad der Analgesie. So zeigte die Gruppe But 2 (0,2 mg/kg) eine Analgesie von 4 Stunden. Die Gruppe But 4 (0,4 mg/kg) wies mit 5,5 Stunde eine deutlich längere Analgesie auf. In Gruppe But 6 (0,6 mg/kg) ist indessen, wie auch nach höchster Buprenorphindosierung, davon auszugehen, dass keine durchgehend gesicherte Analgesie aufgebaut werden konnte. Im Gegensatz zur Schmerztemperatur (TT) konnte bei Betrachtung der Delta T-Werte keine dosisabhängige Reizantwort festgestellt werden. Die Gruppen But 2 und But 4 zeigten beide über 4 Stunden vergleichbare analgetische Effekte. In Gruppe But 6 wurde auch hier keine durchgehend gesicherte Analgesie aufgebaut. Da sich die Ergebnisse der reinen Schmerztemperaturen und der Delta T-Werte unterscheiden, wurden zur weiteren Interpretation die Delta T-Werte verwendet. Auch in anderen Studien wurden bei unterschiedlichen Ergebnissen die Delta T-Werte bevorzugt, da diese allgemein als sensitiver gelten (LASCELLES u. ROBERTSON 2004b; SLINGSBY u. TAYLOR 2008; SLINGSBY et al. 2009). Butorphanol führte in den Dosierungen von 0,2 mg/kg und 0,4 mg/kg bzw. 0,6 mg/kg auch im mechanischen Schmerzmodell zu einem signifikanten Anstieg der Schmerzschwelle bis zu 3 bzw. 4 Stunden. Die Stärke der Analgesie unterschied sich auch im mechanischen Schmerzmodell zwischen den Dosierungen nicht und erreichte zur ersten Messung nach 30 Minuten p.i. ihren jeweiligen Maximaleffekt. Die Analgesielängen entsprechen denen in der Literatur angegebenen, empirisch ermittelten Zeiten von 1 bis 4, bzw. 2 bis 5 Stunden bei einer Dosierung von 0,1-0,4 mg/kg, bzw. 0,2-0,4 mg/kg i.v. (DYSON 1990; GAYNOR u. MUIR III 2009).

Dass die Dosissteigerung keinen Einfluss auf den Grad der Analgesie hat und dass beim thermischen Modell in der höchsten Dosierung keine durchgehende Analgesie aufgebaut werden konnte, sind auch hier Hinweise auf das Vorliegen eines Ceiling-

Effekts. Wie auch für Buprenorphin wird in der Literatur das Auftreten des Ceiling-Effekts bei Verabreichung von Butorphanol beschrieben (PIRCIO et al. 1976; MARTIN 1979; SAWYER u. RECH 1986, 1987; HANSEN 1994; KYLES 1995; GARNER et al. 1997; HELLYER et al. 2007). So beschreibt WAGNER (2009) bei der Anwendung beim Hund in niedrigen Dosierungen (Butorphanol: 0,1-0,4 mg/kg, 1-4 Stunden Wirkung) eine 3-fach stärkere Potenz von Butorphanol im Vergleich zu Morphin. Ab einer Dosierung von 0,8 bis 1,0 mg/kg wird ein Plateau erreicht, so dass eine weitere Dosissteigerung zu keiner weiteren Steigerung der Analgesie führt (WAGNER 2009). Andere Autoren beschreiben bei Menschen und bei Nagetieren auch für Butorphanol lediglich einen Ceiling-Effekt in Bezug auf die Nebenwirkung, wie die Atemdepression, wohingegen die Analgesie durch höhere Dosierungen gesteigert werden könne (PACHTER u. EVENS 1985; PALLASCH u. GILL 1985). Vergleichbar zu den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung konnte LASCELLES (2004b) in einer Studie zur Evaluierung der antinozizeptiven Effekte von Butorphanol bei der Katze bei einem vergleichbaren thermischen Schmerztest unter Betrachtung der Schmerztemperatur ebenfalls weder signifikante Unterschiede in der Intensität noch in der Dauer der Analgesie in den Dosierungsstufen 0,1, 0,2, 0,4 und 0,8 mg/kg i.v. nachweisen. Er glaubt, dass in seiner Studie bereits in der niedrigsten Dosierung der Ceiling-Effekt eingetreten sein könnte. Auffällig war darüber hinaus, dass er selbst mit der höchsten Dosis von 0,8 mg/kg Butorphanol eine maximale Analgesiedauer von 90 Minuten nicht überschreiten konnte. Dies steht im Gegensatz zu der vorliegenden Studie am Hund, wo bei beiden Testsystemen analgetische Effekte über 3-4 Stunden detektiert werden konnten.

Auch andere Studien an Katzen belegen anhand des thermischen oder mechanischen Schmerzmodells wesentlich kürzere analgetische Wirkungen als in der vorliegenden Studie (ROBERTSON et al. 2003; LASCELLES u. ROBERTSON 2004a; DIXON et al. 2007). So zeigten die Katzen in der Studie von LASCELLES und ROBERTSON (2004a) nach einer intramuskulären Injektion von 0,4 mg/kg Butorphanol über 165 Minuten (2,75 h) analgetische Effekte beim thermischen Schmerztest, wohingegen DIXON et al. (2007) nach einer subkutanen Injektion von 0,4 mg/kg beim mechanischen Schmerztest nur über 45 Minuten eine Analgesie belegen konnte. Bei

diesen unterschiedlichen Ergebnissen spielt sicherlich die Art der Applikation von Butorphanol eine entscheidende Rolle, aber auch unterschiedliche Tierarten können aufgrund einer Spezies- und individuellen Rezeptorvariabilität zu ungleichen Ergebnissen führen (LASCELLES u. ROBERTSON 2004b; SLINGSBY u. TAYLOR 2008; STEAGALL et al. 2008a).

Im Gegensatz zu den Untersuchungen mit Buprenorphin, liegen die durch den thermischen und mechanischen Schmerztest ermittelten Analgesielängen unter Butorphanol nicht so weit auseinander (thermischer Test: 4 Stunden, mechanischer Test: 3-4 Stunden). Dennoch ist es auch hier für eine Dosierungsempfehlung aufgrund der unterschiedlichen Rezeptoraktivierung der beiden Schmerzmodelle wichtig, verschiedene Tests durchzuführen (CASEY u. MORROW 1983; RAFFE 1997; STEAGALL et al. 2008a; STEAGALL et al. 2008b). Andere Studien, sowie auch die vorliegende Studie zu Buprenorphin, zeigten deutliche Unterschiede in den Analgesielängen zwischen dem thermischen und mechanischen Schmerztest für verschiedene Opioide (STEAGALL et al. 2006; STEAGALL et al. 2007; MILLETTE et al. 2008; STEAGALL et al. 2008a). Dies konnte HOFFMANN (2010) in der Studie zur Adaptation der beiden Schmerztests an Hunde nicht bestätigen. Nach Verabreichung der beiden μ - Agonisten Levomethadon und Fentanyl und dem NSAID Metamizol traten nur geringe Unterschiede in der Wirkungsdauer zwischen den beiden Testverfahren (30 Minuten) auf, so dass nach HOFFMANN (2010) sowohl der thermische als auch der mechanische Test zur Überprüfung des analgetischen Effekts reiner μ -Agonisten und Metamizol geeignet sei.

Da in der Literatur häufig stark variierende analgetische Effekte nach Opioidgabe, abhängig von Alter, Individuum, Pharmakokinetik und Allgemeinzustand beschrieben wurden, wurde auch die Plasmakonzentration von 0,4 mg/kg Butorphanol i.v. bestimmt (LASCELLES u. ROBERTSON 2004a; ROBERTSON et al. 2005; SLINGSBY u. TAYLOR 2008; STEAGALL et al. 2008a). Dadurch konnten auch nach Butorphanolinjektion individuelle Unterschiede in der Reaktion auf den thermischen und mechanischen Reiz besser interpretiert und einer Plasmakonzentration zugeordnet werden.

Die Plasmakonzentration von Butorphanol konnte anhand eines 1-Kompartiment-Modells analysiert werden. Die Halbwertszeit betrug im Durchschnitt 2,07 h (124,2 min). Dies ist nahezu identisch mit der in der Literatur angegebenen Halbwertszeit von 2,15-3,5 h (VANDAM 1980). In einer weiteren Studie sind die kinetischen Parameter nach intramuskulärer Injektion von 0,25 mg/kg Butorphanol bei Beagle angegeben (PFEFFER et al. 1980). Dort wurde eine Halbwertszeit von 1,53 h ermittelt. Das Verteilungsvolumen betrug durchschnittlich 7,51 l/kg. Das Verteilungsvolumen in der vorliegenden Studie nach intravenöser Applikation lag mit 9,868 l/kg (9868,038 ml/kg) über den Werten von PFEFFER et al. (1980). Dies lässt sich mit der unterschiedlichen Dosierung und einer unterschiedlichen Applikationsroute erklären. Auch die maximale Konzentration nach intravenöser Gabe von durchschnittlich 44,69 ng/ml (C_{max}) lag höher als nach der intramuskulären Verabreichung (25,1 ng/ml).

In einer Studie zur Pharmakokinetik von 0,25 mg/kg epidural verabreichtem Butorphanol bei Hunden, hat der Autor anhand eines mechanischen Schmerztests die Analgesiedauer überprüft und kam zu dem Ergebnis, dass antinozizeptive Effekte bei einer Plasmakonzentration von >9 ng/ml auftraten (TRONCY et al. 1996). In der vorliegenden Studie konnten beim thermischen Test (Delta T) bis zu 4 Stunden und beim mechanischen Test bis zu 3 Stunden antinozizeptive Effekte nachgewiesen werden. Nach 3 bzw. 4 Stunden hatten die Hunde eine durchschnittliche Plasmakonzentration von 10,40 ng/ml bzw. 15,32 ng/ml und lagen damit über der von TRONCY et al. (1996) beschriebenen Konzentrationsgrenze. Anders als bei Buprenorphin kann bei Butorphanol die Plasmakonzentration einen ersten Eindruck über die bestehende Analgesie vermitteln, wenngleich die Plasmakonzentration allein für die Interpretation eines analgetischen Zustandes nicht ausreicht und Schmerztests mit hinzugezogen werden sollten (ANDALUZ u. CARBO 2008).

Nach Butorphanol-Applikation zeigte ein anderer Hund als nach Buprenorphin-Applikation eine geringere analgetische Wirkung bzw. eine kürzere Dauer der Analgesie als die anderen Hunde. Die mittlere Plasmakonzentration der sechs Hunde, die zu einem analgetischen Effekt geführt hat, lag zwischen 44,69 ng/ml und 10,40 ng/ml. Der Hund, der eine niedrigere Schmerzschwelle zeigte, hatte zur gleichen Zeit

eine Plasmakonzentration zwischen 53,44 ng/ml und 13,68 ng/ml und lag somit sogar über den Durchschnittswerten, so dass davon auszugehen ist, dass die abgeschwächte analgetische Reaktion auch hier vermutlich auf individuelle Unterschiede in der Schmerzempfindung und nicht auf die Pharmakokinetik zurückzuführen sind. Unterschiedliche Reaktionen auf Opiate, sowie individuelle Unterschiede in der Schmerzwahrnehmung werden auch von anderen Autoren beschrieben (LASCELLES u. ROBERTSON 2004b; SLINGSBY u. TAYLOR 2008; STEAGALL et al. 2008a).

5.6. Abschließende Beurteilung

Das Ziel dieser Studie war die Überprüfung der analgetischen Wirkung von Buprenorphin und Butorphanol in jeweils drei Dosierungsstufen nach intravenöser Applikation beim Hund mittels eines thermischen und mechanischen Schmerztests. Dabei wurde die Hypothese aufgestellt, dass durch Dosierungserhöhung sowohl eine Erhöhung, als auch eine Verlängerung der analgetischen Wirkung beider Opiode erreicht werden kann.

Diese Hypothese konnte nur teilweise bestätigt werden. Zwar konnte nach Buprenorphininjektion die Dauer der Analgesie bis zu einer Dosierung von 0,04 mg/kg gesteigert werden (6,5 h), jedoch zeigten die Hunde mit der Höchstdosis beim thermischen Test keine durchgehenden analgetischen Effekte mehr. Nach Butorphanolapplikation hingegen konnte nur beim mechanischen Test eine dosisabhängige Reizantwort in Bezug auf die Dauer der Analgesie aufgezeigt werden. Die maximale Analgesiestärke wurde jedoch bei beiden Opioiden bereits mit der geringsten Dosierung erreicht und konnte durch Dosiserhöhung nicht weiter gesteigert werden.

Die beiden Schmerzmodelle haben in der vorliegenden Studie zu Buprenorphin sehr unterschiedliche Ergebnisse gezeigt. Zwar zeigt die Dauer von 6,5 Stunden beim thermischen Test nach 0,04 mg/kg eine Tendenz zu den in der Literatur empirisch ermittelten Richtwerten von 8-10 Stunden (FREYE 1999), bei starken Schmerzen 4-6

Stunden (BROCK 1995), bzw. 8-12 Stunden nach WAGNER (2009), aber die des mechanischen Tests fielen unerwartet kurz (3 h) aus. Auch kann die Frage, ob es sich bei der höchsten Dosierungsstufe von 0,06 mg/kg bereits um einen Ceiling-Effekt handelt, nicht eindeutig beantwortet werden. Daher können mit den Ergebnissen dieser Untersuchung leider keine eindeutigen Empfehlungen zur Dosierung bzw. zum Dosierungsintervall von Buprenorphin gegeben werden. In jedem Fall scheint jedoch die Anhebung der Dosis auf 0,04 mg/kg ratsam, da sich erst mit dieser Dosierung eine Wirkungslänge von mindestens 3 Stunden im mechanischen bzw. von 6,5 h im thermischen Test detektieren ließ. Da der manuell aufgebaute Druck beim mechanischen Test als mögliche Fehlerquelle anzusehen ist, sollte durch weitere Untersuchungen mit einem optimierten mechanischen Schmerztest diese Ergebnisse noch einmal verifiziert werden.

Die Ergebnisse des thermischen und mechanischen Schmerzmodells brachten für Butorphanol vergleichbare Resultate, so dass aufgrund der vorliegenden Daten eine Dosierung von 0,4 mg/kg mit einer Wirkungsdauer von 3 bis 4 Stunden empfohlen werden kann.

In weiterführenden Studien sollte der Effekt der Kumulation auf die Dauer und Stärke der Analgesie nach wiederholter Verabreichung untersucht werden.

6. Zusammenfassung

Anne Maria Ursula Rollmann

Überprüfung der analgetischen Potenz verschiedener Dosierungen von Butorphanol und Buprenorphin nach intravenöser Applikation beim Hund anhand eines thermischen und mechanischen Schmerztests

Das Ziel dieser Studie war die Überprüfung der analgetischen Potenz und Wirkungsdauer von Buprenorphin und Butorphanol in drei Dosierungsstufen anhand eines mechanischen und thermischen Schmerztests, um eine genaue Dosierungsempfehlung geben zu können.

Durch die Verwendung zweier unterschiedlicher Reizqualitäten (thermisch und mechanisch) sollte eine möglichst präzise Einschätzung der Schmerzschwelle und der durch Medikamentengabe erzielten Antinozizeption ermöglicht werden.

Der thermische Stimulus wurde durch eine Prüfsonde erzeugt. Diese beinhaltete sowohl das Heizelement, als auch einen Temperatursensor, der die aktuelle Hauttemperatur maß. Eine als Druckkammer umfunktionierte Blutdruckmanschette stellte das sichere Anliegen der Prüfsonde auf der Haut sicher. Mit einem elastischen Band wurden die Manschette und die Prüfsonde an der seitlichen, rasierten Thoraxwand fixiert. Diese Sonde war über ein Kabel mit der Steuereinheit verbunden, über die die Temperatur der Sonde abgelesen werden konnte. Durch Drücken des Heizknopfes begann das Heizelement der Prüfsonde sich zu erhitzen. Die Hunde reagierten am häufigsten mit einem Hautzucken, gefolgt von einem Umdrehen zur Sonde. Sobald der Hund eine nozifensive Reaktion zeigte, wurde die Erwärmung der Sonde gestoppt. Notiert wurden jeweils die Haut- und Reaktionstemperatur. Um Verbrennungen der Tiere zu verhindern, gab es einen Sicherheitsstopp bei einer Temperatur von 55°C.

Im mechanischen Schmerzmodell wurde ein Druckzylinder mit drei Metallpins proximal des Karpalgelenkes auf der dorso-lateralen Seite der Gliedmaße mit Hilfemithilfe von Baumwoll-Manschetten angebracht. Das Ende des Zylinders war über einen Luftschlauch mit dem Steuergerät verbunden. Durch Drücken einer speziellen Spritze wurde manuell Druck aufgebaut und an den Zylinder übertragen. Die drei Metallpins wurden somit gegen die Haut gedrückt, bis der Hund reagierte. Die häufigste Reaktion auf den mechanischen Reiz war ein Anheben oder Schütteln der Gliedmaße. Sobald der Hund reagierte, wurde die Druckapplikation gestoppt und der Reaktionsdruck an der Steuereinheit abgelesen und notiert. Um Gewebeschäden zu vermeiden, gab es einen Sicherheitsstopp bei 20 Newton.

Die Tests erfolgten an sechs Beaglen mit vergleichbarem Alter und Körpergewicht. Beide Schmerztests wurden zu den gleichen Messzeitpunkten in einer randomisierten Reihenfolge durchgeführt. Es erfolgten zunächst drei Messungen vor der Wirkstoffapplikation, die zu einem Nullwert gemittelt wurden. Dann wurden Buprenorphin (Bpr 2: 0,02 mg/kg; Bpr 4: 0,04 mg/kg; Bpr 6: 0,06 mg/kg), Butorphanol (But 2: 0,2 mg/kg; But 4: 0,4 mg/kg; But 6: 0,6 mg/kg) oder Plazebo intravenös verabreicht und es erfolgten weitere Messungen im Abstand von 30 Minuten bis 12 Stunden nach der Applikation. Um mögliche Auswirkungen sedativer Effekte beider Opiate evaluieren zu können, wurde zu jedem Messzeitpunkt auch der Sedationsgrad ermittelt. Die Daten wurden mit der nicht-parametrischen Varianzanalyse nach Friedman mit multiplen Vergleichen mit vergleichsbezogenem α , bei einem Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$, analysiert. Darüber hinaus wurden von beiden Opioiden jeweils in der mittleren Dosierungsstufe die Plasmakonzentrationen bestimmt und ausgewertet. Dadurch konnte der jeweiligen Schmerzschwelle auch eine Plasmakonzentration zugeordnet werden.

Nach Applikation von Buprenorphin und Butorphanol wurde mit dem thermischen Schmerztest die maximale Stärke der Analgesie bereits nach der jeweils niedrigsten Dosis erreicht. In den jeweils höchsten Dosierungsstufen konnte dagegen für beide Opiode keine durchgehend gesicherte Analgesie detektiert werden. Während für Buprenorphin eine dosisabhängige Reizantwort in Bezug auf die Dauer der Analgesie

bis zur mittleren Dosierung von 0,04 mg/kg nachweisbar war, bestätigte sich dies für Butorphanol nicht. Hier zeigten die Delta T-Werte der Gruppen But 2 (0,2 mg/kg) und But 4 (0,4 mg/kg) jeweils über eine Dauer von 240 min (4h) signifikante Reizwertunterschiede zur Placebogruppe.

Auch beim mechanischen Schmerztest zeigten beide Opioide bereits nach der niedrigsten Dosis den maximalen analgetischen Effekt. Hier konnte jedoch im Gegensatz zum thermischen Schmerztest auch mit der jeweils höchsten Dosierungsstufe eine gesicherte Analgesie nachgewiesen werden. Die Analgesiedauer zeigte sogar bei beiden Opioiden bis zur höchsten Dosierungsstufe von 0,06 mg/kg Buprenorphin (5 h) bzw. 0,6 mg/kg Butorphanol (4h) eine Steigerung.

Auffällig war, dass sowohl nach Buprenorphin als auch nach Butorphanol jeweils ein Beagle in beiden Schmerztests eine geringere analgetischen Wirkung zeigte im Vergleich zu den anderen Hunden der Gruppe, obwohl sich die jeweiligen Plasmaspiegel nicht nennenswert von denen der anderen Hunde unterschieden.

Nach Buprenorphingabe zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen den beiden Schmerztests. Besonders auffällig war, dass das thermische Testsystem in der höchsten Dosierungsstufe bereits keine durchgehend gesicherte analgetische Wirkung mehr detektieren konnte, während mittels mechanischen Systems bis zur höchsten Dosierungsstufe eine gesicherte Analgesie nachweisbar war und darüber hinaus es sogar über alle drei Dosierungsstufen zu einer Verlängerung der analgetischen Wirkung kam. Allerdings detektierte der thermische Test bis zur mittleren Dosierung von 0,04 mg/kg Buprenorphin eine deutlich längere Wirkung als der mechanische. Die mittels thermischen Tests ermittelte maximale Analgesiedauer von 6,5h nach 0,04 mg/kg Buprenorphin wurde im mechanischen Test nicht einmal nach der höchsten Dosierung erreicht. Hier lag die maximale detektierte Analgesiedauer bei nur 5h, nach 0,04 mg/kg sogar nur bei 3 h.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zu Buprenorphin unterscheiden sich insbesondere in Bezug auf die mit den beiden Schmerztests detektierte Wirkungslänge sehr stark. Auch kann die Frage, ob es sich bei der höchsten Dosierungsstufe von

0,06 mg/kg bereits um einen Ceiling-Effekt handelt, nicht eindeutig beantwortet werden. Daher können mit den Ergebnissen dieser Untersuchung leider keine eindeutigen Empfehlungen zur Dosierung bzw. zum Dosierungsintervall von Buprenorphin gegeben werden. In jedem Fall scheint jedoch die Anhebung der Dosis auf 0,04 mg/kg ratsam, da sich erst mit dieser Dosierung eine Wirkungslänge von mindestens 3 Stunden im mechanischen bzw. von 6,5 h im thermischen Test detektieren ließ. Durch weitere Untersuchungen mit einem optimierten mechanischen Schmerztest sollten diese Ergebnisse noch einmal verifiziert werden.

Bei der Untersuchung von Butorphanol ergaben der thermische und mechanische Schmerztest dagegen annähernd vergleichbare Resultate, so dass aufgrund der vorliegenden Ergebnisse eine Dosierung von 0,4 mg/kg mit einer Wirkungsdauer von 3 bis 4 Stunden empfohlen werden kann.

In weiterführenden Studien sollte der Effekt der Kumulation auf die Dauer und Stärke der Analgesie nach wiederholter Verabreichung untersucht werden.

7. Summary

Anne Maria Ursula Rollmann

Überprüfung der analgetischen Potenz verschiedener Dosierungen von Butorphanol und Buprenorphin nach intravenöser Applikation beim Hund anhand eines thermischen und mechanischen Schmerztests

The aim of this study was to evaluate the antinociceptive effects and duration of analgesia of three dosages of buprenorphine and butorphanol using thermal and mechanical threshold devices for nociceptive stimulation.

Using two different qualities of nociceptive stimulation (thermal and mechanical) it should be possible to assess the pain threshold and the effectuated antinociception after drug administration.

The thermal stimulation was provided by a probe containing a heater element and a temperature sensor, which measured the skin's temperature. A modified blood pressure cuff provided a continuous contact between the probe and the skin. The probe and the cuff were held in place on the dog's shaved lateral thorax by an elastic band. The assembly was connected to a control unit by a ribbon cable, which showed the temperature of the sensor. Pressing the heating button activated the probe heater. Most common reactions of the dogs were a skin flitch and a head turn to the probe site. When a dog was showing a nocifensive reaction, the heating process was stopped immediately. The skin and threshold temperature were recorded. There was an automatic cut-off at 55 °C to avoid skin burnings.

For the mechanical threshold testing system a rolling diaphragm actuator with three round-ended pins was secured to the dog's forelimb with a cotton cuff- proximal the carpal joint on the dorso-lateral side of the leg. The end of the actuator was attached to the control module with a manometer line. Pressure within the actuator was increased

by manual inflation using a special syringe, as the three pins were pressed against the skin. The most common reaction of the dogs was a leg shake. Whenever a nocifensive reaction was observed the bladder pressure was recorded and simultaneously the pressure in the bladder was released. In order to prevent tissue damage a safety stimulus cut-off was set at 20 Newton.

For the tests six beagles of similar age and body weight were conducted. Both tests were carried out at the same measuring times. After baseline threshold recording either buprenorphine (Bpr 2: 0,01 mg/kg; Bpr 4: 0,04 mg/kg; Bpr 6: 0,06 mg/kg), butorphanol (But 2: 0,2 mg/kg; But 4: 0,4 mg/kg; But 6: 0,6 mg/kg) or placebo was administered i.v. in a randomized and blinded order. The measurements were taken every 30 minutes until 12 hours after administration. To evaluate possible sedative effects of the two opioids, the level of sedation was scored at each measuring time. The Data were analyzed by using a nonparametric variance analysis by Friedman with multiple measurements ($p \leq 0,05$). In order to enable the comparison of threshold and drug plasma level the pharmacokinetic analyses of the plasma concentration of buprenorphine and butorphanol were carried out.

Using the thermal testing device the maximum power of analgesia was achieved when the lowest dosage of buprenorphine and butorphanol was administered. The highest dosage of each opioid showed no constant analgetic effect. Regarding the duration of analgesia, in contrast to butorphanol, buprenorphine showed a dose-related response up to a dosage of 0,04 mg/kg. In comparison to the placebo group, groups But 2 (butorphanol 0,2 mg/kg) and But 4 (butorphanol 0,4 mg/kg) each showed a significant difference in Delta T for 240 minutes (4h).

Also using the mechanical testing device the maximum power of analgesia was achieved when administering the lowest dosage of the opioids. In contrast to the thermal test the highest dosage of each opioid showed a constant analgetic effect. The duration of analgesia extended up to the highest dosage of 0,06 mg/kg buprenorphine (5 hours) and 0,6 mg/kg butorphanol (4hours).

Regardless of the drug administered (butorphanol or buprenorphine) there was one beagle in which the analgetic effect in both tests was considerably lower than in other dogs of the same group, although all dogs had comparable plasma concentrations of the drugs.

After buprenorphine injection the thermal and mechanical testing devices showed very different results. It was very conspicuous, that the thermal testing device did not show constant analgetic effects with the highest dosage, although the mechanical test showed an extended duration of analgesia up to the highest dosage. Applying a dosage of 0,04 mg/kg the duration of analgesia was noticeably longer using the thermal test compared to the mechanical test. The maximum determined duration of analgesia of 6,5 h after an injection of 0,04 mg/kg buprenorphine could not be achieved using the mechanical test even administered the highest dosage (5h).

As to the duration of analgesia after buprenorphine application, the results were very different in both testing devices. With the data collected in this study no definite answer could be given whether there was a ceiling-effect using the highest dosage of 0,06 mg/kg. On the basis of our results we are not able to give reliable recommendations concerning dosage and dosing intervall of buprenorphine. In general it seems to be advisable to increase the dosage of buprenorphine up to 0,04 mg/kg, because only then a duration of analgesia of 3 hours for the mechanical test and 6,5 hours for the thermal test could be detected. In order to verify these results further studies are needed in which optimized mechanical testing devices are used.

In contrast to buprenorphine the mechanical and thermal testing devices offered similar findings after the application of butorphanol. Based on these results, we recommend a dosage of 0,4 mg/kg of butorphanol administered i.v. with an expected duration of analgesia of three to four hours.

In further studies the effect of cumulation on duration and potency of analgesia after repeated administration should be investigated.

8. Literaturverzeichnis

ALLCOCK, N. (2000):

Physiological rationale for early pain management.
Professional nurse (London, England) 15, 395-397

AMIR, S. u. Z. AMIT (1979):

The pituitary gland mediates acute and chronic pain responsiveness in stressed and non-stressed rats.
Life Sci 24, 439-448

AMIR, S., Z. W. BROWN u. Z. AMIT (1980):

The role of endorphins in stress: evidence and speculations.
Neuroscience and biobehavioral reviews 4, 77-86

AMIT, Z. u. Z. H. GALINA (1986):

Stress-induced analgesia: adaptive pain suppression.
Physiol Rev 66, 1091-1120

ANDALUZ, A. A., 1,* , MOLL, XAVIER A,1, ABELLA´N, ROSARIO B,C, VENTURA, ROSA B,C, u. M. C. CARBO, FRESNO, LAURA A, GARCı,´FE´LIX A A (2008):
Pharmacokinetics of buprenorphine after intravenous administration of clinical doses to dogs.

Anonymous (1979):

Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy.
Pain 6, 249

BASBAUM, A. I. u. H. L. FIELDS (1978):

Endogenous pain control mechanisms: review and hypothesis.

Annals of neurology 4, 451-462

BATESON, P. (1991):

Assessment of Pain in Animals.

Animal Behaviour 42, 827-839

BENSON, G. J. u. W. J. TRANQUILLI (1992):

Advantages and guidelines for using opioid agonist-antagonist analgesics.

Vet Clin North Am Small Anim Pract 22, 363-365

BOOTH, N. (1988):

Veterinary Pharmacology and Therapeutics.

BORYSENKO, M. u. J. BORYSENKO (1982):

Stress, behavior, and immunity: animal models and mediating mechanisms.

General hospital psychiatry 4, 59-67

BROCK, N. (1995):

Treating Moderate and Severe Pain in Small Animals.

Canadian Veterinary Journal-Revue Veterinaire Canadienne 36, 658-660

BRODBELT, D. C., P. M. TAYLOR u. G. W. STANWAY (1997):

A comparison of preoperative morphine and buprenorphine for postoperative analgesia for arthrotomy in dogs.

J Vet Pharmacol Ther 20, 284-289

BUSHNELL, M. C., R. L. JONES, G. H. DUNCAN u. R. DUBNER (1983):

Effects of attention on detection of noxious and innocuous thermal stimuli.

Neuroscience Society Abstracts 140, 473

CARR, D. B. u. L. C. GOUDAS (1999):

Acute pain.

Lancet 353, 2051-2058

CASEY, K. L. u. T. J. MORROW (1983):

Nocifensive responses to cutaneous thermal stimuli in the cat: stimulus-response profiles, latencies, and afferent activity.

J Neurophysiol 50, 1497-1515

CHAPMAN, C. R., K. L. CASEY, R. DUBNER, K. M. FOLEY, R. H. GRACELY u. A. E. READING (1985):

Pain Measurement - an Overview.

Pain 22, 1-31

COWAN, A., J. C. DOXEY u. E. J. HARRY (1977a):

The animal pharmacology of buprenorphine, an oripavine analgesic agent.

British journal of pharmacology 60, 547-554

COWAN, A., J. W. LEWIS u. I. R. MACFARLANE (1977b):

Agonist and Antagonist Properties of Buprenorphine, a New Antinociceptive Agent.

British journal of pharmacology 60, 537-545

DAHAN, A. (2006):

Opioid-induced respiratory effects: new data on buprenorphine.

Palliative medicine 20 Suppl 1, s3-8

DAHAN, A., A. YASSEN, H. BIJL, R. ROMBERG, E. SARTON, L. TEPPEMA, E. OLOFSEN u. M. DANHOF (2005):

Comparison of the respiratory effects of intravenous buprenorphine and fentanyl in humans and rats.

Br J Anaesth 94, 825-834

DAHAN, A., A. YASSEN, R. ROMBERG, E. SARTON, L. TEPPEMA, E. OLOFSEN u.
M. DANHOF (2006):

Buprenorphine induces ceiling in respiratory depression but not in analgesia.

British Journal of Anaesthesia 96, 627-632

DERBYSHIRE, D. R. u. G. SMITH (1984):

Sympathoadrenal Responses to Anesthesia and Surgery.

British Journal of Anaesthesia 56, 725-739

DESBOROUGH, J. P. (2000):

The stress response to trauma and surgery.

Br J Anaesth 85, 109-117

DIXON, M. J., S. A. ROBERTSON u. P. M. TAYLOR (2002):

A thermal threshold testing device for evaluation of analgesics in cats.

Res Vet Sci 72, 205-210

DIXON, M. J., P. M. TAYLOR, P. V. M. STEAGALL, J. T. BRONDANI u. S. P. L. LUNA
(2007):

Development of a pressure nociceptive threshold testing device for evaluation of
analgesics in cats.

Research in Veterinary Science 82, 85-92

DIXON, M. T., PM (2009):

Refinement of a thermal threshold probe to prevent burns.

In: WCVA Kongress, Glasgow,

DRAY, A. (1995):

Inflammatory mediators of pain.

Br J Anaesth 75, 125-131

DUM, J. E. u. A. HERZ (1981):

In vivo receptor binding of the opiate partial agonist, buprenorphine, correlated with its agonistic and antagonistic actions.

British journal of pharmacology 74, 627-633

DYSON, D. H. (1990):

Update on Butorphanol Tartrate - Use in Small Animals.

Canadian Veterinary Journal-Revue Veterinaire Canadienne 31, 120-121

ERHARDT, W., J. HENKE u. J. HABERSTROH (2004):

Anästhesie und Analgesie beim Klein- und Heimtier.

ESCHALIER, A., F. COUDORE u. G. PICKERING (2000):

[Pathophysiology of pain].

Neuro-Chirurgie 46, 422-428

FREYE, E. (1999):

Opioide in der Medizin.

Springer,

GARNER, H. R., T. F. BURKE, C. D. LAWHORN, J. M. STONER u. W. D. WESSINGER (1997):

Butorphanol-mediated antinociception in mice: partial agonist effects and mu receptor involvement.

J Pharmacol Exp Ther 282, 1253-1261

GAYNOR, J. S. u. W. W. MUIR III (2009):

Handbook of Veterinary Pain Management.

HANSEN, B. D. (1994):

Analgesic Therapy.

Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian 16, 868-&

HARGREAVES, K., R. DUBNER, F. BROWN, C. FLORES u. J. JORIS (1988):

A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia.

Pain 32, 77-88

HART, B. L. u. M. F. MILLER (1985):

Behavioral profiles of dog breeds.

Journal of the American Veterinary Medical Association 186, 1175-1180

HELLYER, P., I. RODAN, J. BRUNT, R. DOWNING, J. E. HAGEDORN, S. A. ROBERTSON u. A. A. P. M. G. TFM (2007):

AAHA/AAFP pain management guidelines for dogs and cats.

Journal of Feline Medicine and Surgery 9, 466-480

HOFFMANN, M. (2010)

Adaption zweier an Katzen evaluierter Schmerztests (mechanisch und thermisch) an den Hund und deren Evaluierung mittels Levomethadon.

Hannover,

HOLTON, L., J. REID, E. M. SCOTT, P. PAWSON u. A. NOLAN (2001):

Development of a behaviour-based scale to measure acute pain in dogs.

Veterinary Record 148, 525-531

ILLES, P., I. JURNA, V. KAEVER u. K. RESCH (1998):

Analgetika und Antiphlogistika.

In: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie

Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, S. 201-225

JULIUS, D. u. A. I. BASBAUM (2001):

Molecular mechanisms of nociception.

Nature 413, 203-210

JURNA, I. Buprenorphin (Temgesic) - Pharmakologie und klinische Anwendung.

KAJIWARA, M., K. AOKI, K. ISHII, H. NUMATA, T. MATSUMIYA u. T. OKA (1986):
Agonist and Antagonist Actions of Buprenorphine on 3 Types of Opioid Receptor in
Isolated Preparations.

Japanese Journal of Pharmacology 40, 95-101

KAMERLING, S. G., T. J. WECKMAN, D. J. DEQUICK u. T. TOBIN (1985):

A method for studying cutaneous pain perception and analgesia in horses.

Journal of pharmacological methods 13, 267-274

KEHLET, H. u. J. B. DAHL (1993):

The Value of Multimodal or Balanced Analgesia in Postoperative Pain Treatment.

Anesthesia and Analgesia 77, 1048-1056

KYLES, A. (1995):

Clinical pain management.

Perspectives March/April, 6-12

LAMOTTE, R. H., J. G. THALHAMMER u. C. J. ROBINSON (1983):

Peripheral neural correlates of magnitude of cutaneous pain and hyperalgesia: a
comparison of neural events in monkey with sensory judgments in human.

J Neurophysiol 50, 1-26

LASCELLES, B. D. u. S. A. ROBERTSON (2004a):

Antinociceptive effects of hydromorphone, butorphanol, or the combination in cats.

J Vet Intern Med 18, 190-195

- LASCELLES, B. D. X. u. S. A. ROBERTSON (2004b):
Use of thermal threshold response to evaluate the antinociceptive effects of butorphanol in cats.
American Journal of Veterinary Research 65, 1085-1089
- LE BARS, D., M. GOZARIU u. S. W. CADDEN (2001):
Animal models of nociception.
Pharmacological Reviews 53, 597-652
- LIU, S., R. L. CARPENTER u. J. M. NEAL (1995):
Epidural anesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome.
Anesthesiology 82, 1474-1506
- LOESER, J. D. u. M. J. COUSINS (1990):
Contemporary pain management.
The Medical journal of Australia 153, 208-212, 216
- LUTFY, K., S. EITAN, C. D. BRYANT, Y. C. YANG, N. SALIMINEJAD, W. WALWYN,
B. L. KIEFFER, H. TAKESHIMA, F. I. CARROLL, N. T. MAIDMENT u. C. J. EVANS
(2003):
Buprenorphine-induced antinociception is mediated by mu-opioid receptors and
compromised by concomitant activation of opioid receptor-like receptors.
J Neurosci 23, 10331-10337
- MARTIN, W. R. (1979):
History and development of mixed opioid agonists, partial agonists and antagonists.
Br J Clin Pharmacol 7 Suppl 3, 273S-279S
- MARTINEZ, E. A., S. M. HARTSFIELD, L. D. MELENDEZ, N. S. MATTHEWS u. M. R.
SLATER (1997):
Cardiovascular effects of buprenorphine in anesthetized dogs.

Am J Vet Res 58, 1280-1284

MCCLESKEY, E. W. u. M. S. GOLD (1999):

Ion channels of nociception.

Annu Rev Physiol 61, 835-856

MESSLINGER, K. (1997):

What is a nociceptor?

Schmerz 11, 353-366

MILLETTE, V. M., P. V. STEAGALL, T. DUKE-NOVAKOVSKI u. A. J. LIVINGSTON
(2008):

Effects of meperidine or saline on thermal, mechanical and electrical nociceptive thresholds in cats.

Vet Anaesth Analg 35, 543-547

MUIR III, W. W. (2009a):

Pain and stress.

In: Handbook of veterinary pain management
second edition, Mosby Elsevier, S. 42-56

MUIR III, W. W. (2009b):

Physiology and pathophysiology of pain.

In: Handbook of veterinary pain management
second edition, Mosby Elsevier, S. 13-41

MUIR III, W. W. u. J. S. GAYNOR (2009):

Pain behaviors.

In: Handbook of veterinary pain management

second edition, Mosby Elsevier, S. 62-77

MUIR, W. W., 3RD u. C. J. WOOLF (2001):

Mechanisms of pain and their therapeutic implications.

Journal of the American Veterinary Medical Association 219, 1346-1356

MURRELL, J. C., S. A. ROBERTSON, P. M. TAYLOR, J. L. MCCOWN, M. BLOOMFIELD u. J. W. SEAR (2007):

Use of a transdermal matrix patch of buprenorphine in cats: preliminary pharmacokinetic and pharmacodynamic data.

Veterinary Record 160, 578-583

NOLAN, A. u. R. M. ALEX LIVINGS-I-ON, AND AVRIL WATERMAN (1987):

Techniques for Comparison of Thermal and Mechanical Nociceptive Stimuli in the Sheep.

Journal of Pharmacological Methods 17, 3949 (1987)

PACHTER, I. J. u. R. P. EVENS (1985):

Butorphanol.

Drug and alcohol dependence 14, 325-338

PALLASCH, T. J. u. C. J. GILL (1985):

Butorphanol and nalbuphine: a pharmacologic comparison.

Oral surgery, oral medicine, and oral pathology 59, 15-20

PASCOE, P. J. (1992):

The case for the routine use of analgesics.

Vet Clin North Am Small Anim Pract 22, 357-359

PASCOE, P. J. (2000):

Opioid analgesics.

Vet Clin North Am Small Anim Pract 30, 757-772

PEDERSEN, J. E., B. CHRAEMMER-JORGENSEN, J. F. SCHMIDT u. A. RISBO (1986):

Peroperative buprenorphine: do high dosages shorten analgesia postoperatively?
Acta Anaesthesiol Scand 30, 660-663

PFEFFER, M., R. D. SMYTH, K. A. PITTMAN u. P. A. NARDELLA (1980):

Pharmacokinetics of Subcutaneous and Intramuscular Butorphanol in Dogs.
Journal of pharmaceutical sciences 69, 801-803

PICK, C. G., Y. PETER, S. SCHREIBER u. R. WEIZMAN (1997):

Pharmacological characterization of buprenorphine, a mixed agonist-antagonist with kappa 3 analgesia.
Brain research 744, 41-46

PIEPER, K., T. SCHUSTER, O. LEVIONNOIS, U. MATIS u. A. BERGADANO (2010):

Antinociceptive efficacy and plasma concentrations of transdermal buprenorphine in dogs.

Vet J

PIRCIO, A. W., J. A. GYLYS, R. L. CAVANAGH, J. P. BUYNISKI u. M. E. BIERWAGEN (1976):

The pharmacology of butorphanol, a 3,14-dihydroxymorphinan narcotic antagonist analgesic.

Arch Int Pharmacodyn Ther 220, 231-257

RAFFE, M. (1997):

Recent advances in our understanding of pain: how should they affect management?
Seminars in veterinary medicine and surgery (small animal) 12, 75-79

RAFFE, M. R. (1992):

Precautions when using opioid agonist-antagonist analgesics.
Vet Clin North Am Small Anim Pract 22, 365-366

RICE, C. E. u. D. R. KENSHALO (1962):
Nociceptive threshold measurements in the cat.
Journal of applied physiology 17, 1009-1012

ROBERTSON, S. A., B. D. X. LASCELLES, P. M. TAYLOR u. J. W. SEAR (2005):
PK-PD modeling of buprenorphine in cats: intravenous and oral transmucosal
administration.
Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics 28, 453-460

ROBERTSON, S. A., P. M. TAYLOR, B. D. X. LASCELLES u. M. J. DIXON (2003):
Changes in thermal threshold response in eight cats after administration of
buprenorphine, butorphanol and morphine.
Veterinary Record 153, 462-465

ROLLIN, B. (2009):
The ethics of pain management.
In: Handbook of veterinary pain management
second edition, Mosby Elsevier, S. 2-12

SAWYER, D. C. u. R. H. RECH (1986):
Ceiling Effect for Analgesia by Butorphanol and Nalbuphine.
Veterinary Surgery 15, 462-462

SAWYER, D. C. u. R. H. RECH (1987):
Analgesia and Behavioral-Effects of Butorphanol, Nalbuphine, and Pentazocine in the
Cat.
Journal of the American Animal Hospital Association 23, 438-446

SCHMIDT, R. F. u. F. LANG (2007):

Physiologie des Menschen.

SEELING, W. u. M. ROCKEMANN (1993):

[Influence of postoperative pain on morbidity and mortality.].

Schmerz 7, 85-96

SHERRINGTON, C. S. (1906):

The integrative action of the nervous system.

Yale Univ Press, New Haven

SLINGSBY, L. S. u. P. M. TAYLOR (2008):

Thermal antinociception after dexmedetomidine administration in cats: a dose-finding study.

J Vet Pharmacol Ther 31, 135-142

SLINGSBY, L. S., P. M. TAYLOR u. T. MONROE (2009):

Thermal antinociception after dexmedetomidine administration in cats: a comparison between intramuscular and oral transmucosal administration.

J Feline Med Surg 11, 829-834

STEAGALL, P. V., P. CARNICELLI, P. M. TAYLOR, S. P. LUNA, M. DIXON u. T. H. FERREIRA (2006):

Effects of subcutaneous methadone, morphine, buprenorphine or saline on thermal and pressure thresholds in cats.

J Vet Pharmacol Ther 29, 531-537

STEAGALL, P. V., F. B. MANTOVANI, P. M. TAYLOR, M. J. DIXON u. S. P. LUNA (2008a):

Dose-related antinociceptive effects of intravenous buprenorphine in cats.

Vet J

STEAGALL, P. V., P. M. TAYLOR, J. T. BRONDANI, S. P. LUNA u. M. J. DIXON (2008b):

Antinociceptive effects of tramadol and acepromazine in cats.

J Feline Med Surg 10, 24-31

STEAGALL, P. V., P. M. TAYLOR, J. T. BRONDANI, S. P. LUNA, M. J. DIXON u. T. H. FERREIRA (2007):

Effects of buprenorphine, carprofen and saline on thermal and mechanical nociceptive thresholds in cats.

Vet Anaesth Analg 34, 344-350

TAYLOR, P. (1985):

Small Animal Practice - Analgesia in the dog and cat.

IN PRACTICE

TAYLOR, P. M., P. V. STEAGALL, M. J. DIXON, T. H. FERREIRA u. S. P. LUNA (2007):

Carprofen and buprenorphine prevent hyperalgesia in a model of inflammatory pain in cats.

Res Vet Sci 83, 369-375

TRAYNOR, C., J. L. PATERSON, I. D. WARD, M. MORGAN u. G. M. HALL (1982):

Effects of extradural analgesia and vagal blockade on the metabolic and endocrine response to upper abdominal surgery.

Br J Anaesth 54, 319-323

TRONCY, E., J. BESNER u. D. BLAIS (1996):

Pharmacokinetics of epidural butorphanol in isoflurane-anaesthetized dogs.

Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics 19, 268-273

VANDAM, L. (1980):

Butorphanol The New England Journal of Medicine 302, 381-384

WAGNER, A. E. (2009):

Opioids.

In: Handbook of veterinary pain management
second edition, Mosby Elsevier, S. 163-182

WALSH, S. L., K. L. PRESTON, M. L. STITZER, E. J. CONE u. G. E. BIGELOW
(1994):

Clinical pharmacology of buprenorphine: ceiling effects at high doses.

Clinical pharmacology and therapeutics 55, 569-580

WELLS, S. M., L. E. GLERUM u. M. G. PAPICH (2008):

Pharmacokinetics of butorphanol in cats after intramuscular and buccal transmucosal
administration.

American Journal of Veterinary Research 69, 1548-1554

WILLER, J. C. (1977):

Comparative study of perceived pain and nociceptive flexion reflex in man.

Pain 3, 69-80

WOOLF, C. J. (1987):

Physiological, inflammatory and neuropathic pain.

Advances and technical standards in neurosurgery 15, 39-62

WOOLF, C. J. (1989):

Recent advances in the pathophysiology of acute pain.

Br J Anaesth 63, 139-146

WOOLF, C. J. (2004):

Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management.

Annals of internal medicine 140, 441-451

WOOLF, C. J. u. I. DECOSTERD (1999):

Implications of recent advances in the understanding of pain pathophysiology for the assessment of pain in patients.

Pain Suppl 6, S141-147

WRIGHT, E., K. MARCELLA u. J. WOODSON (1985):

Animal pain: evaluation and control.

Lab. Anim. 3, 20-36

YAKSH, T. L. (1999):

Spinal systems and pain processing: development of novel analgesic drugs with mechanistically defined models.

Trends in pharmacological sciences 20, 329-337

Danksagung

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich bei Frau PD Dr. Sabine Kramer für die Überlassung des interessanten Themas und die stets engagierte und freundliche Unterstützung. Bei Herrn Prof. Dr. Ingo Nolte bedanke ich mich für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes.

Bei dem Institut für Pharmakologie, Pharmazie und Toxikologie möchte ich mich für die Bereitstellung der Beagle ganz herzlich bedanken, sowie für die tolle Unterstützung der Tierpfleger des Instituts.

Ein ganz großes Dankeschön gilt meinen Mitdoktoranden, die durch ihre Mithilfe bei den Versuchen einen riesigen Beitrag zum Abschließen der Dissertation geleistet haben.

Ganz besonders möchte ich mich bei meiner Familie, meinem Lebensgefährten und meinen Freunden bedanken, die zu jeder Tages- und Nachtzeit ein offenes Ohr für mich hatten und mich in jeglicher Hinsicht unterstützt haben.